

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

Deskription und Prognose von Patienten mit einer nicht-zirrhatischen
Pfortaderthrombose – retrospektive Analyse aus einem Mainzer Kollektiv

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

Vorgelegt von

Felicia Viktoria Thieme
aus Braunschweig

Mainz, 2025

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

Tag der Promotion: 13.10.2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Einheitenverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1. Entstehung thrombotischer Verschlüsse	3
2.2. Epidemiologie und Ätiologie	3
2.3. Klinische Präsentation der Pfortaderthrombose	5
2.4. Diagnostik der Pfortaderthrombose.....	6
2.5. Komplikationen der Pfortaderthrombose	6
2.6. Therapie der Pfortaderthrombose.....	8
2.7. Prognose der Pfortaderthrombose.....	9
3 Material und Methode	10
3.1. Patientenkollektiv und Datengrundlage.....	10
3.2. Statistikanalyseprogramme	11
3.3. Parameter	12
3.4. Statistische Analyse.....	12
4 Ergebnisse	14
4.1. Deskriptive und explorative Analyse der Non-Tumor-Kohorte	14
4.1.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Kollektivs	14
4.1.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen	16
4.1.3. Laborparameter	18
4.1.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf.....	27
4.1.5. Komplikationen	33
4.1.6. Bildgebende Diagnostik.....	36
4.1.7. Therapie und kavernöse Transformation	37

4.2. Deskriptive und explorative Analyse der Tumor-Kohorte.....	41
4.2.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Kollektivs	41
4.2.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen	44
4.2.3. Laborparameter	46
4.2.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf.....	55
4.2.5. Komplikationen	62
4.3.6. Bildgebende Diagnostik.....	65
4.2.7. Therapie und kavernöse Transformation	66
5 Diskussion	69
5.1. Material und Methoden	69
5.2. Analyse der Non-Tumor-Kohorte.....	70
5.2.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Non-Tumor-Kollektivs.....	70
5.2.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen	70
5.2.3. Laborparameter	71
5.2.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf.....	73
5.2.5. Komplikationen	75
5.2.6. Therapie und natürlicher Verlauf	76
5.3. Analyse der Tumor-Kohorte	78
5.3.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Tumor-Kollektivs.....	78
5.3.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen	78
5.3.3. Laborparameter	78
5.3.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf.....	80
5.3.5. Komplikationen	81
5.3.6. Therapie und natürlicher Verlauf	81
6 Zusammenfassung.....	83
7. Literaturverzeichnis.....	85
8. Danksagung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
APS	Antiphospholipid-Syndrom
aPVT	Akute Pfortaderthrombose
BCS	Budd-Chiari-Syndrom
bspw.	Beispielsweise
CCA	Cholangiozelluläres Karzinom
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
chron.	Chronisch
CML	Chronisch myeloische Leukämie
cPVT	Chronische Pfortaderthrombose
CRP	C-reaktive Protein
CSPH	klinisch signifikante portale Hypertension
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – Index zur Lebensqualität
ET	Essentielle Thrombozythämie
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
IL	Interleukin
i.S.	Im Serum
INR	Prothrombinratio
JAK	Januskinase
LCI	Leberzirrhose
MPD	Myeloproliferative Erkrankung
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MPS	Myeloproliferatives Syndrom (Synonym Myeloproliferative Erkrankungen)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
ncPVT	Nicht-zirrhatische Pfortaderthrombose
NSBB	nichtselektive Betablocker
o. g.	oben genannt
OMF	Osteomyelofibrose
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PMF	Primäre Myelofibrose

PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PV	Polycythaemia vera
PVT	Pfortaderthrombose
PVTs	Pfortaderthrombosen
SVT	Venenthrombose im Splanchnikus-Gebiet
s.	siehe
Tab.	Tabelle
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Einheitenverzeichnis

Abkürzung	Einheit
cm	Zentimeter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
μm	Mikrometer
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
nm	Nanometer

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SYSTEMATIK DER V. PORTAE HEPATIS.....	1
ABBILDUNG 2: VARIKÖSER PARAPORTALER UMGEHUNGSKREISLAUF BEI EINER MALIGNEN, NICHT- ZIRRHOTISCHEN PFORTADERTHROMBOSE.....	7
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER AUSBILDUNG DER KAVERNÖSEN TRANSFORMATION.....	8
ABBILDUNG 4: ÜBERSICHT ÜBER DIE DREI HAUPTPFEILER DER PVT-THERAPIE.....	9
ABBILDUNG 5: FLOWCHART ZUR FESTLEGUNG DER PATIENTENKOLLEKTIVE.....	10
ABBILDUNG 6: EINGABEFENSTER PATIENTENLISTE IN DER DATENBANK REGISTER.....	11
ABBILDUNG 7: EINGABEFENSTER ERSTDIAGNOSE.....	12
ABBILDUNG 8: GESCHLECHTSVERTEILUNG DER NON-TUMOR-KOHORTE ALS GESTAPELTES BLOCKDIAGRAMM	14
ABBILDUNG 9: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER URSÄCHLICHEN FAKTOREN EINER PVT IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV.....	17
ABBILDUNG 10: BOXPLOT DER TRANSAMINASEN IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV BEI ED UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS.....	18
ABBILDUNG 11: BOXPLOT DER CHOLESTASEPARAMETER BEI ED UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS.....	19
ABBILDUNG 12: BOXPLOT FÜR ALBUMIN BEI ED UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS.....	19
ABBILDUNG 13: BOXPLOT DER TRANSAMINASEN IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	20
ABBILDUNG 14: BOXPLOT DER Γ -GLUTAMYLTRANSFERASE IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	21
ABBILDUNG 15: BOXPLOT FÜR BILIRUBIN IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT- VERSTORBEN.....	21
ABBILDUNG 16: BOXPLOT FÜR DIE ALKALISCHE PHOSPHATASE IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	21
ABBILDUNG 17: BOXPLOT FÜR ALBUMIN IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT- VERSTORBEN.....	22
ABBILDUNG 18: CRP BEI ERSTDIAGNOSE UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS.....	23
ABBILDUNG 19: BOXPLOT LEUKOZYTEN IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT- VERSTORBEN.....	24
ABBILDUNG 20: BOXPLOT KALIUM BEI ERSTDIAGNOSE UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS.....	25
ABBILDUNG 21: BOXPLOT KREATININ UND HARNSTOFF IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	26
ABBILDUNG 22: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER KLINIK IN DER NON-TUMOR-GRUPPE.....	27
ABBILDUNG 23: KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINEN KLINISCH ASYMPTOMATISCHEN VERLAUF IN DER NON-TUMOR-GRUPPE.....	28
ABBILDUNG 24: KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE ABDOMINELLE SCHMERZEN IM VERLAUF IN DER NON-TUMOR-GRUPPE.....	28

ABBILDUNG 25: KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINEN KLINISCHEN IKTERUS DER NON-TUMOR-GRUPPE	29
ABBILDUNG 26 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE FIEBER IM VERLAUF IN DER NON-TUMOR-GRUPPE.....	29
ABBILDUNG 27: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER SPEZIFISCHEN KLINIK IN DER NON-TUMOR-KOHORTE.....	30
ABBILDUNG 28: KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE INTENSIVAUFWENTHALT IN DER NON-TUMOR-GRUPPE.....	31
ABBILDUNG 29 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE SEPSIS IN DER NON-TUMOR-GRUPPE	31
ABBILDUNG 30: KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE ABDOMINELLEN ABSZESS IN DER NON-TUMOR-GRUPPE	32
ABBILDUNG 31 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINEM ECOG \geq 2 (SCHWERKRANK) IN DER NON-TUMOR-GRUPPE.....	32
ABBILDUNG 32: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG VON KOMPLIKATIONEN IN DER NON-TUMOR-KOHORTE.....	34
ABBILDUNG 33: KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE GASTROÖSOPHAGEALE VARIZEN IN DER NON-TUMOR-GRUPPE.....	34
ABBILDUNG 34: KREISDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER DIAGNOSESTELLUNG DES NON-TUMOR KOLLEKTIVS.....	36
ABBILDUNG 35: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER DURCHFÜHRTEN THERAPEUTISCHEN MAßNAHMEN IN DER NON-TUMOR-KOHORTE	38
ABBILDUNG 36 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINE VOLLANTIKOAGULATION IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV	38
ABBILDUNG 37 KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUM VERGLEICH VON PATIENTEN MIT ODER OHNE EINE INTERVENTION IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV	39
ABBILDUNG 38: KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUM VERGLEICH VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINE KAVERNÖSE TRANSFORMATION ALS FOLGE DER NCPVT IN DER NON-TUMOR-KOHORTE.....	40
ABBILDUNG 39: GESCHLECHTSVERTEILUNG DER TUMOR-KOHORTE ALS GESTAPELTES BALKENDIAGRAMM	41
ABBILDUNG 40: BOXPLOT FÜR BMI DER PATIENTEN IM TUMOR-KOLLEKTIV	43
ABBILDUNG 41: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER URSÄCHLICHEN FAKTOREN EINER PVT IM TUMOR-KOLLEKTIV	44
ABBILDUNG 42: BOXPLOT DER TRANSAMINASEN BEI ED UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS IM TUMOR-KOLLEKTIV	46
ABBILDUNG 43: BOXPLOT DER CHOLESTASEPARAMETER BEI ED UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS IM TUMOR-KOLLEKTIV	47
ABBILDUNG 44: BOXPLOT FÜR ALBUMIN BEI ED UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS IM TUMOR-KOLLEKTIV	47

ABBILDUNG 45: BOXPLOT DER TRANSAMINASEN IM TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	48
ABBILDUNG 46: BOXPLOT DER Γ -GLUTAMYLTRANSFERASE (Γ -GT) IM TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	49
ABBILDUNG 47: BOXPLOT FÜR BILIRUBIN IM TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	49
ABBILDUNG 48: ALKALISCHE PHOSPHATASE (AP) IM TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	49
ABBILDUNG 49: ALBUMIN IM TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN	50
ABBILDUNG 50: BOXPLOT DES CRPS IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	52
ABBILDUNG 51: BOXPLOT DES HARNSTOFFS BEI ERSTDIAGNOSE UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	53
ABBILDUNG 52: BOXPLOT FÜR KREATININ UND HARNSTOFF IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	54
ABBILDUNG 53: BOXPLOT FÜR NATRIUM IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV IM VERGLEICH VERSTORBEN UND NICHT-VERSTORBEN.....	54
ABBILDUNG 54: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER UNSPEZIFISCHEN SYMPTOME IM TUMOR-KOLLEKTIV	56
ABBILDUNG 55 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINEN KLINISCH ASYMPTOMATISCHEN VERLAUF IN DER TUMOR-KOHORTE	56
ABBILDUNG 56 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE UNSPEZIFISCHE BESCHWERDEN IM VERLAUF IN DER TUMOR-KOHORTE	57
ABBILDUNG 57 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE CHRONISCHE SCHMERZEN IN DER TUMOR-KOHORTE.....	57
ABBILDUNG 58: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER SPEZIFISCHEN KLINIK DER TUMOR-KOHORTE	59
ABBILDUNG 59 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINE VERSCHLECHTERUNG DER HEPATOPATHIE BEI ERSTDIAGNOSE IN DER TUMOR- KOHORTE	59
ABBILDUNG 60 KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE AKUTES ABDOMEN ERSTDIAGNOSE IN DER TUMOR-KOHORTE.....	60
ABBILDUNG 61 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE SEPSIS IN DER TUMOR-GRUPPE	60
ABBILDUNG 62 KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINEM ECOG \geq 2 (SCHWERKRANK) IN DER TUMOR-KOHORTE	61
ABBILDUNG 63: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG VON KOMPLIKATIONEN IN DER TUMOR-KOHORTE...	63
ABBILDUNG 64 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE ASZITES IM VERLAUF IN DER TUMOR- KOHORTE.....	63
ABBILDUNG 65 KAPLAN-MEIER-KURVE ZUM VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINE SPONTAN BAKTERIELLEN PERITONITIS (SBP) IM BEOBACHTUNGSZEITRAUM TUMOR-KOHORTE	64

ABBILDUNG 66: KREISDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER VERWENDETEN BILDGEBUNG IM TUMOR-KOLLEKTIV	65
ABBILDUNG 67: BALKENDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER DURCHGEFÜHRTEN THERAPEUTISCHEN MAßNAHMEN IN DER TUMOR-KOHORTE	67
ABBILDUNG 68: KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUM VERGLEICH VON PATIENTEN MIT UND OHNE EINE KAVERNÖSE TRANSFORMATION ALS FOLGE DER PVT IM TUMOR-KOLLEKTIV	68

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SOFTWARE-PROGRAMME ZUR DATEN-ANALYSE.....	11
TABELLE 2: CHARAKTERISTIKA DER NON-TUMOR KOHORTE ZUM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE.....	14
TABELLE 3: CHARAKTERISTIKA DER NON-TUMOR KOHORTE ZUM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE IM VERGLEICH VERSTORBEN VS. NICHT-VERSTORBEN	15
TABELLE 4: EXPLORATIVE ÜBERLEBENSZEITANALYSE DER CHARAKTERISTIKA	15
TABELLE 5: URSÄCHLICHE FAKTOREN UND GRUNDERKRANKUNGEN IM NON-TUMOR-KOLLEKTIV	16
TABELLE 6: LEBERPARAMETER ZUM ZEITPUNKT ERSTDIAGNOSE UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	18
TABELLE 7: COX-REGRESSIONSANALYSE DER LEBERWERTE BEI ERSTDIAGNOSE	19
TABELLE 8: COX-REGRESSIONSANALYSE DER LEBERWERTE ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS.....	20
TABELLE 9: ENTZÜNDUNGSPARAMETER DER NON-TUMOR-KOHORTE	23
TABELLE 10: COX-REGRESSIONSANALYSE ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI ERSTDIAGNOSE.....	23
TABELLE 11: COX-REGRESSIONSANALYSE ENTZÜNDUNGSPARAMETER ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	24
TABELLE 12: RETENTIONSPARAMETER UND ELEKTROLYTE DER NON-TUMOR-KOHORTE	25
TABELLE 13: COX-REGRESSIONSANALYSE RETENTIONSPARAMETER BEI ERSTDIAGNOSE	25
TABELLE 14: COX-REGRESSIONSANALYSE RETENTIONSPARAMETER ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	26
TABELLE 15: KLINISCHE PRÄSENTATION DER NON-TUMOR-KOHORTE BEI ERSTDIAGNOSE	27
TABELLE 16: COX-REGRESSIONSANALYSE ALLGEMEINER KLINISCHER PARAMETER	30
TABELLE 17: SPEZIFISCHE KLINIK DER NON-TUMOR-KOHORTE.....	30
TABELLE 18: COX-REGRESSIONSANALYSE SPEZIELLER KLINISCHER PARAMETER	33
TABELLE 19: KOMPLIKATIONEN IN DER NON-TUMOR-KOHORTE.....	33
TABELLE 20: COX-REGRESSIONSANALYSE VARIZENVORKOMMEN DER PVT	35
TABELLE 21: DURCHGEFÜHRTE INTERVENTIONEN IN DER NON-TUMOR-KOHORTE	37
TABELLE 22: COX-REGRESSIONSANALYSE DER DURCHGEFÜHRTEN INTERVENTIONEN IN DER NON-TUMOR- KOHORTE.....	39
TABELLE 23: CHARAKTERISTIKA DER TUMOR-KOHORTE ZUM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE	41
TABELLE 24: CHARAKTERISTIKA DER TUMOR-KOHORTE ZUM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE IM VERGLEICH VERSTORBEN VS. NICHT-VERSTORBEN	42
TABELLE 25: EXPLORATIVE ÜBERLEBENSZEITANALYSE DER CHARAKTERISTIKA ALTER UND BMI	42
TABELLE 26: URSÄCHLICHE FAKTOREN NEBEN DEM TUMORBEDINGEN PROTHROMBOTISCHEN RISIKOS DER NCPVT	44
TABELLE 27: LEBERPARAMETER ZUM ZEITPUNKT ERSTDIAGNOSE UND ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	46
TABELLE 28: COX-REGRESSIONSANALYSE DER LEBERWERTE BEI ERSTDIAGNOSE	47
TABELLE 29: COX-REGRESSIONSANALYSE DER LEBERWERTE ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS.....	48

TABELLE 30: ENTZÜNDUNGSPARAMETER IM TUMOR-KOLLEKTIV	51
TABELLE 31: COX-REGRESSIONSANALYSE DER ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI ERSTDIAGNOSE IM TUMOR-KOLLEKTIV	51
TABELLE 32: COX-REGRESSIONSANALYSE ENTZÜNDUNGSPARAMETER ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS IM TUMOR-KOLLEKTIV	51
TABELLE 33: RETENTIONSPARAMETER UND ELEKTROLYTE DER TUMOR-KOHORTE	53
TABELLE 34: COX-REGRESSIONSANALYSE RETENTIONSPARAMETER BEI ERSTDIAGNOSE IM TUMOR-KOLLEKTIV	53
TABELLE 35: COX-REGRESSIONSANALYSE RETENTIONSPARAMETER ZUM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS IM TUMOR-KOLLEKTIV	54
TABELLE 36: KLINISCHE PRÄSENTATION DER TUMOR-KOHORTE	55
TABELLE 37: COX-REGRESSIONSANALYSE ALLGEMEINER KLINISCHER PARAMETER	58
TABELLE 38: SPEZIFISCHE KLINISCHE PRÄSENTATION IN DER TUMOR-KOHORTE	58
TABELLE 39 COX-REGRESSIONSANALYSE SPEZIELLER KLINISCHER PARAMETER	62
TABELLE 40: KOMPLIKATIONEN DER PVT IN DER TUMOR-KOHORTE BEI ERSTDIAGNOSE	62
TABELLE 41: COX-REGRESSIONSANALYSE AUSGEWÄHLTER KOMPLIKATIONEN	64
TABELLE 42: DURCHGEFÜHRTE INTERVENTIONEN IN DER TUMOR-KOHORTE	66
TABELLE 43: COX-REGRESSIONSANALYSE DER DURCHGEFÜHRTEN INTERVENTIONEN IN DER TUMOR-KOHORTE	67

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Zur Aufrechterhaltung des menschlichen Stoffwechsels ist die Versorgung mit über den Magen-Darm-Trakt aufgenommenen Nährstoffen essenziell. Die Aufnahme von Aminosäuren, Zuckermolekülen, Fetten, Vitaminen und Mineralien erfolgt hauptsächlich im Darm. Die aufgenommenen Nährstoffe gelangen über das Blut zur Leber und werden hier zum Teil weiterverarbeitet, gespeichert und kontrolliert wieder abgegeben. Eine weitere wesentliche Aufgabe der Leber ist die Elimination von Toxinen und Noxen.

Der Transport der im Darm aufgenommenen Stoffe zur Leber erfolgt über das Pfortadersystem. Dieses beginnt im Kapillarnetzsystem des Intestinums und der Milz (2). Aus dem Zusammenfluss der V. splenica und der V. mesenterica superior entsteht die Pfortader (V. portae hepatis) (Abbildung 1). Ihre Gesamtlänge beschränkt sich auf 6-12 cm bei einem Durchmesser von 0,8-1,5 mm. Damit bildet sie ein zwar kurzes, aber kaliberstarkes Gefäß. An der Leberpforte tritt die Pfortader in die Leber ein, woher sich auch ihr Name ableitet. In der Leber verzweigt sich die V. portae in zwei Hauptäste, die den jeweiligen Leberlappen versorgen. Hier bildet sie nach dem ursprünglichen Kapillarnetz im Darm ein zweites kapilläres Stromgebiet und endet schließlich in den hepatischen Sinusoiden. Diese Hintereinanderschaltung zweier Kapillarnetze wird als Portalkreislauf bezeichnet. Im Anschluss an die Passage durch die Leber sammeln die Lebervenen (Vv. hepaticae) das Blut und führen es zur V. cava inferior (3). Die Pfortader gewährleistet ca. 78% der Blutversorgung der Leber und bildet damit den Hauptanteil der Leberdurchblutung im Gegensatz zu der A. hepatica, die nur zu ca. 22% zur Blutversorgung der Leber beiträgt (4,5).

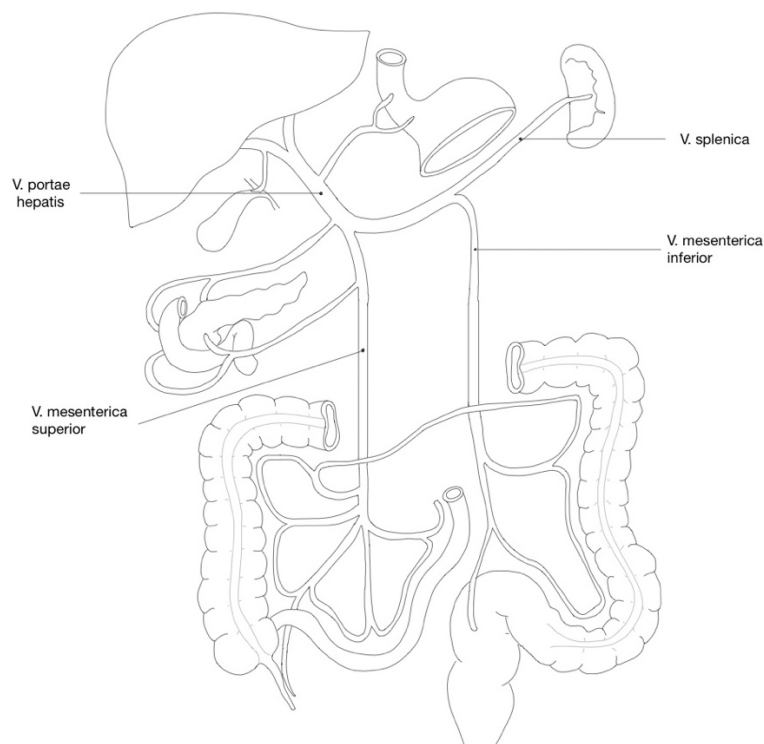


Abbildung 1: Systematik der V. portae hepatis

(eigene Abbildung abgewandelt nach Schünke et al.)

Mit 7-10 mmHg ist der Druck in der Pfortader etwa doppelt so hoch wie der Druck in den Vv. hepaticae, der etwa 5 mmHg misst (2,4,5,6).

Bei einem Verschluss der Pfortader durch eine Thrombose (PVT), partiell oder vollständig, kann abhängig von der Lokalisation das Versorgungsgebiet der V. splenica, der Mesenterialvenen oder der intrahepatischen Äste mit betroffen sein (7). Obwohl unterschiedliche Ursachen und Verläufe zu Grunde liegen können, ist das Entstehen einer nicht-zirrhatischen portalen Hypertension eine mögliche Folge. Diese geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher.

Ursächlich für eine Pfortaderthrombose ist in 28% der Fälle eine Leberzirrhose. Die verbleibenden ca. 70% werden durch maligne Erkrankungen (ca. 60%) und weitere seltenere Ursachen ausgelöst. Dieses sehr kleine Kollektiv der PVT, das sich aus Ursachen die nicht durch ein Malignom oder eine Leberzirrhose zu erklären sind zusammensetzt, wird als nicht-zirrhatische Pfortaderthrombose (ncPVT) bezeichnet (8).

Aufgrund der Heterogenität von Ätiologie, Symptomatik und Komplikationen der Pfortaderthrombose ist es eine wissenschaftliche und praktische Herausforderung, diagnostische Verfahren und Therapien einheitlich zu beurteilen und durchzuführen (9). Im Gegensatz zur zirrhatischen Pforaderthrombose ist im Allgemeinen über Patienten mit einer nicht-zirrhatischen, nicht-malignen PVT wesentlich weniger bekannt. Aufgrund der limitierten Informationen können Leitlinien und Behandlungsempfehlungen zum großen Teil nur Analog der Erfahrungen bei Leberzirrhose-assoziierten Thrombosen gegeben werden (10). Demnach besteht im klinischen Alltag ein großer Bedarf, das Krankheitsbild der ncPVT besser zu verstehen, mit dem Ziel auch für das selten vorkommende Krankheitsbild einen zielgerichteten Therapiealgorithmus zu entwickeln.

In dieser Arbeit wurde untersucht ob durch die Analyse von Laborparametern, Symptomatik, Komplikationen und durchgeführter Therapie in Zusammenhang mit der Prognose eine verbesserte Risikostratifizierung zu erreichen ist. Zwei Haupthypothesen liegen dieser Arbeit zugrunde:

1. Die Symptomatik sowie die erhobenen laborchemischen Befunde bei Erstdiagnose und im Verlauf lassen Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung zu.
2. Der Einsatz einer zielgerichteten Therapie der nicht-zirrhatischen PVT (ncPVT) erhöht die Überlebenschancen.

Basis dieser Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Patienten, die in der I. Medizinischen Klinik an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zwischen 2006 und 2016 behandelt wurden.

Es wird zunächst ein Überblick über den derzeitigen Stand der Wissenschaft zu Ätiologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der nicht-zirrhatischen, nicht-malignen aber auch der nicht-zirrhatischen, malignen PVT diskutiert. Daraufhin wird die gewählte Methodik vorgestellt und die Ergebnisse der explorativen Analyse detailliert dargestellt. Zuletzt erfolgt eine Einordnung und Diskussion der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur.

2 Literaturdiskussion

2.1. Entstehung thrombotischer Verschlüsse

Als Thrombose wird ein Gerinnsel in einem Blutgefäß bezeichnet. Sie führt zu einer Reduktion des Blutflusses und kann einen akuten oder chronischen Verschluss eines Blutgefäßes verursachen. In der Folge droht der Funktionsverlust des nachfolgenden Organs (11). Die Entstehung einer Thrombose lässt sich durch die grundlegenden Mechanismen erklären, die Rudolf-Virchow erstmals in seiner Veröffentlichung im Jahr 1856 niederschrieb. Später wurden diese Faktoren in der sogenannten „Virchow-Trias“ zusammengefasst (12). Die Trias umfasst die drei Pathomechanismen für die Entstehung einer Thrombose:

1. Schädigung der Gefäßendothels
2. Veränderungen des Blutflusses
3. Veränderungen in der Blutzusammensetzung

In unseren Blutbahnen bilden sich fortlaufend kleine Blutgerinnsel, die durch fibrinolytische Mechanismen bei einer intakten Endothelschicht wieder aufgelöst werden. Kommt es zu Schäden an der Gefäßwand durch Entzündungen oder traumatische Einwirkungen, lagern sich diese Blutgerinnsel an freiliegende Bestandteile der geschädigten Gefäßinnenschicht an. So ist der Ausgangspunkt für die Ausbildung eines Thrombus geschaffen.

Eine Veränderung des Blutflusses kann zum einen durch Immobilisation und zum anderen durch die Ausbildung von Verwirbelungen zum Beispiel an Gefäßanomalien, etwa bei einem Aneurysma, zustande kommen.

Abweichungen der Blutzusammensetzung können zu Hyperkoagulabilität führen. Die Faktoren, die diese Abweichungen beeinflussen sind multifaktoriell. So kann eine Veränderung der Blutviskosität durch Flüssigkeitsmangel oder vermehrtes Schwitzen bei Fieber ein Faktor sein. Ebenso können erbliche Faktoren oder iatrogen bedingte Veränderungen der Blutgerinnung starke Auswirkungen haben und die Ausbildung eines Thrombus begünstigen. Bestimmte systemische Risikofaktoren können wiederum alle Faktoren der Virchow-Trias verstärken wie es beispielweise bei Malignomen und inflammatorischen Prozessen der Fall ist (13).

Auch wenn R. Virchow diese allgemeinen Regeln bereits im vorletzten Jahrhundert aufstellte, haben sie auch heute noch ihre Gültigkeit (14). Aus diesem Grund sind die Ursachen der Pfortaderthrombose wie im Folgenden erläutert, ebenfalls auf den Grundlagen der Virchow Trias zu erklären.

2.2. Epidemiologie und Ätiologie

In den Industriestaaten scheint eine Pfortaderthrombose (PVT) weiter verbreitet zu sein als zunächst angenommen. Eine 2006 veröffentlichten schwedischen Autopsie-Studie von Ögren et al. (15) ermittelte in einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren (1970 – 1982) ein Gesamtrisiko in der Allgemeinbevölkerung von 1% während der gesamten Lebenszeit eine Pfortaderthrombose zu entwickeln. Die häufigsten assoziierten Grunderkrankungen waren Leberzirrhose (28%), sekundäre (44%) und primäre (23%) maligne Erkrankungen des hepatobiliären Systems, entzündliche intraabdominelle Erkrankungen (10%) sowie myeloproliferative Erkrankungen (3%). In 14% der Fälle konnte kein Risikofaktor identifiziert werden (15,16).

Da die Inzidenz mit 1% höher lag, als bisher angenommene, vermuteten die Autoren eine hohe Dunkelziffer in der Bevölkerung an nicht-diagnostizierten PVTs, da das klinische Erscheinungsbild sehr stark variiert und unter Umständen sogar ausschließlich asymptomatisch verlaufen kann (15,17).

Um einen Überblick über die pathophysiologischen Mechanismen der nicht-zirrhatischen PVT zu gewinnen, wird im Folgenden genauer auf die einzelnen Prozesse eingegangen.

Maligne Erkrankungen gehen mit einem multifaktoriell bedingtem erhöhten Thromboserisiko einher (18). Die prothrombotischen Eigenschaften der Malignome sind pathophysiologisch dadurch verursacht, dass es wie bei einer Entzündung durch die körpereigene Abwehr zur vermehrten Ausschüttung gerinnungsaktivierender Tumorproteine und Zytokine kommt. Eine Thrombose im portalen System kann zudem lokal durch eine vaskuläre Invasion des Tumors oder die direkte Kompression des Blutgefäße durch den Tumor verursacht werden (19,20). Darüber hinaus führen sekundäre Risikofaktoren wie operative Eingriffe, intravasale Kathetersysteme, Infektionen oder eine Immobilisation häufig zu thrombotischen Ereignissen bei Tumorpatienten (21–24).

Die häufigsten mit einer PVT assoziierten Malignome sind hepatozelluläre Karzinome (engl. „hepatocellular carcinoma“; HCC), Magenkarzinome, Pankreaskarzinome und cholangiozelluläre Karzinome (engl. „cholangiocarcinoma“, CCA) (16,25,26).

Die nicht-zirrhatische, nicht-maligne PVT kommt eher selten vor. Auch hier ist die Ätiologie multifaktoriell. Häufigste Ursache ist ein inflammatorischer Prozess oder eine akute Infektion (27,28). Sie stimulieren im Körper prokoagulatorische Faktoren bei gleichzeitiger Herunterregulation der natürlichen Antikoagulationsfaktoren sowie einer Inhibition fibrinolytischer Aktivität (29). Ursächlich für diese Zusammenhänge sind die enge Interaktion zwischen dem Immunsystem und der Hämostase. Mediatoren des Immunsystems wie bspw. Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interleukin 1 (IL 1) und Interleukin 6 (IL 6) aktivieren neben der Immunabwehr auch das Gerinnungssystem (29,30). Intraabdominelle Infektionen und Entzündungen wie die Divertikulitis, akute Appendizitis, Pankreatitis und Cholangitis können ein Risikofaktor für eine PVT darstellen (31). Stumpfe Bauchtraumen und abdominalchirurgische Eingriffe, bspw. Splenektomien (32), können ebenfalls zu einer Verletzung der Integrität der Pfortader und zu einer lokalen Entzündungsreaktion führen, die eine Thrombose der Pfortader begünstigt (26,33).

Bei Patienten mit einer nicht-zirrhatischen und nicht-malignen PVT kann zudem häufig eine systemische Thromboseneigung (19,34,35) infolge veränderter Eigenschaften des Blutes und dessen Zusammensetzung sowie durch Veränderungen des Endothels bestehen. Zugrunde liegt dieser Thrombophilie ein Missverhältnis der pro- und antikoagulatorischen Aktivität im Blut (36). Sie kann durch angeborene (primäre) oder erworbene (sekundäre) Ursachen entstehen.

Angeborene Auslöser können beispielsweise die zwei gain-of-function Mutationen Faktor-V-Leiden Mutation und die Prothrombinmutation G20210A (35), ein angeborener Mangel an Antithrombin, der Proteine C und S oder eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie sein (20,34,37–39). Auch eine Kombination verschiedener prothrombotischer Genmutationen erhöhen das Risiko einer ncPVT (34,40).

Bei den erworbenen Thrombophilien sind unter anderem das Antiphospholipidsyndrom (APS), Malignome und myeloproliferative Erkrankungen zu nennen.

Myeloproliferative Neoplasien (MPN/ MPS) umfassen eine Gruppe von vier Erkrankungen. Dazu zählen die chronische myeloische Leukämie (CML), die Polycythaemia vera (PV), die essenzielle Thrombozythämie (ET) sowie die primäre Myelofibrose (PMF). Sie stellen eine häufige Ursache für abdominelle venöse Thrombosen dar. In den westlichen Ländern sind mehr als die Hälfte der idiopathischen PVT mit einer latenten MPN assoziiert (19,41). Eine bekannte gain-of-function Mutation, die zur Entwicklung einer MPN führt, ist die JAK2V617F-Mutation (42). Diese Mutation lässt sich bei beinahe allen Patienten mit einer PV und bei 50% der Patienten mit einer ET oder einer PMF finden (43). Damit nimmt sie einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der MPN ein (44). Die Mutation des Januskinase-2-Gens führt zu einer Überaktivität der Tyrosinkinase. Dadurch kommt es in der Folge zu einer unregulierten Proliferation der Hämatopoese, wobei alle drei myeloischen Zellen betroffen sind. In der Folge führt dies zu einer Vermehrung von Zellen der Erythropoese, Granulopoese und Thrombozytopoese im Knochenmark und im peripheren Blut (45). Diese veränderte Blutzusammensetzung führt bei allen myeloproliferativen Neoplasien zu einer erhöhten Blutviskosität und damit auch zu dem erhöhten Thromboserisiko. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer ncPVT konnte in einer Untersuchung von Kiladjian et al. eine myeloproliferative Erkrankung festgestellt werden (41).

Neben angeborenen und erworbenen Faktoren kommen noch allgemein verstärkende Risikofaktoren wie beispielsweise ein höheres Lebensalter, Adipositas, Immobilisation und Rauchen hinzu (11,24).

2.3. Klinische Präsentation der Pfortaderthrombose

Die Pfortaderthrombose bietet in ihrer klinischen Präsentation ein vielfältiges Erscheinungsbild, welches von mehreren Einflussfaktoren abhängig ist. Dazu zählen Lokalisation und Ausmaß des Pfortaderverschlusses sowie der zeitlicher Verlauf (46).

Etwa die Hälfte der bestehenden PVTs verlaufen asymptomatisch und werden als Zufallsbefund diagnostiziert oder erst im chronifizierten Stadium festgestellt (47). Ist sie symptomatisch, variieren die Beschwerden je nach Ausprägung (48,49).

Symptomatisch wird die PVT am häufigsten mit abdominellen Schmerzen (90% der Fälle), des Weiteren sind Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, rektale Blutungen, Laktatazidose, Sepsis und eine Splenomegalie möglich (7,16,20,25,50–54). Häufig findet sich eine Assoziation mit der Symptomatik bei einem Verschluss ab 90-100% des Lumens charakterisiert durch plötzliches Auftreten oder plötzlichen Progress des Gefäßverschlusses über nur wenige Tage (55). Aszites zeigt sich subklinisch in 50% der Fälle und ist ebenfalls entsprechend häufig nur durch eine Bildgebung zu diagnostizieren (16,56). Bei einer begleitenden Mesenterialvenenthrombose korrelieren die Beschwerden häufig mit dem Ausmaß der sehr seltenen hämorrhagischen Darmischämie (46,57). Dabei kann die Ischämie zu intestinalen Perforationen, Peritonitis, Schock und Tod in Folge des Multiorganversagens führen (58–60). Bei rechtsseitigen Oberbauchschmerzen mit typischen Zeichen einer Sepsis wie Fieber und Schüttelfrost kann dies auf eine Pylonephritis, einen Leberabszess oder ein inflammatorisches Geschehen wie eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) oder Divertikulitis hindeuten (46).

2.4. Diagnostik der Pfortaderthrombose

Die Diagnose der PVT wird mit Hilfe von bildgebenden Verfahren gestellt. In vielen Fällen reicht zur Diagnosestellung eine Duplexsonographie (4). Um prädisponierende lokale Risikofaktoren oder Ursachen der PVT zu ermitteln, ist eine computertomographische (CT) oder magnetresonanztomographische (MRT) Angiographie in zahlreichen Fällen besser geeignet (56,61). Sie weisen beide, im Gegensatz zum Ultraschall, eine höhere Spezifität und Sensitivität beim Nachweis der PVT auf, da die mesenterialen und intrahepatischen Gefäße in der Ultraschalluntersuchung schlechter darstellbar sind (62,63). Zusätzlich lassen sich mit diesen Untersuchungen die Ausbreitung des thrombotischen Verschlusses besser abschätzen und mögliche Komplikationen beurteilen (4,49,61). Gleichzeitig lassen sich mit diesen bildgebenden Verfahren bereits bekannte oder noch nicht bekannte Grunderkrankungen der PVT erfassen.

Die Laboruntersuchung bildet häufig das Fundament einer ersten klinischen Einschätzung und ist durch die Erweiterung technischer und pathophysiologischer Hintergründe aus dem heutigen klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. In Bezug auf die Funktionen der Leber lassen sich ihre komplexen, lebenswichtigen Aufgaben durch spezifische Parameter Stadienabhängig analysieren. Allerdings ist im Falle einer PVT die Labordiagnostik unspezifisch und nicht indikativ (16,20). Es können sich z.B. leicht erhöhte Aminotransferasen zeigen, die einen Hinweis auf eine Leberzellschädigung bis hin zur Nekrose demaskieren können (46,64).

Ein wichtiger Schritt in der Diagnostik der PVT ist die Ursachenforschung. Auch wenn ein Risikofaktor identifiziert werden konnte, sollte die Suche nach weiteren Risikofaktoren nicht beendet werden, denn in der Mehrzahl der Fälle bestehen mehrere Risikofaktoren (20,56,65). Ist auch in der Bildgebung keine Grunderkrankung feststellbar, sollte eine Thrombophilie ausgeschlossen werden und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden (26,66). Einschränkungen machen Tremblay et al. (38), da die Mehrheit der Thrombophiliediagnostischen Tests laut den Autoren keinen klinischen Nutzen für die Patienten aufweisen. Ob diese Diagnostik in Zukunft insbesondere in Hinblick auf eine Intervention oder dauerhafte Antikoagulation notwendig wird, ist aktuell Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses. Eine Ausnahme hiervon bildet die molekulargenetische Untersuchung auf eine JAK2-Mutation, da sich hier bei entsprechendem Patientengut eine hohe Auftretswahrscheinlichkeit zeigt und sie zugleich eine Auswirkung auf das therapeutische und klinische Management hat. Weiterhin haben die Diagnostik auf eine PNH und eine APS Bedeutung, da - auch wenn die Erkrankungen sehr selten sind - ein besonderes klinisches Management notwendig ist (38). Im Falle einer PNH steht beispielsweise eine Therapie mit Eculizumab, einem monoklonalen Antikörper, als spezifischer therapeutischer Ansatz zur Verfügung (67). Bei Patienten mit Nachweis einer PVT könnten vorangegangenen Blutungsereignisse sowie einer Vergrößerung der Milz vorliegen (16). Eine Erhöhung der myeloepoetischen Zellreihen im Blut kann dagegen auf eine myeloproliferative Erkrankung hinweisen (16).

2.5. Komplikationen der Pfortaderthrombose

Durch einen teilweisen oder vollständigen Verschluss der Pfortader kann es zu einem erhöhten Gefäßwiderstand und einer kritischen Druckerhöhung im Pfortadersystem über 10 mmHg kommen, und damit zu einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (CSPH) (20).

Diese kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen (9,68,69). Der kritische Wert, der zur Ausbildung von Komplikationen führen kann, liegt bei > 12 mmHg (5). Die portale Hypertension führt u.a. zur Splenomegalie, Aszites, hepatischer Enzephalopathie sowie der Ausbildung von Kollateralgefäßen und einer Aufweitung der Venen am unteren Ösophagus, Magen, Duodenum und des Jejunums. Durch das aufgeweitete Gefäßlumen werden die Gefäßwände ausgedünnt und es besteht das permanente Risiko von lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutungen oder rezidivierenden Thrombosen im Splanchnikusgebiet (19, 38, 47, 54, 68–70) (Abbildung 2). Dabei ist die akut lebensbedrohliche Hämatemesis durch rupturierte Ösophagusvarizen der häufigste Grund für eine notfallmäßige medizinische Intervention bei der PVT (16).

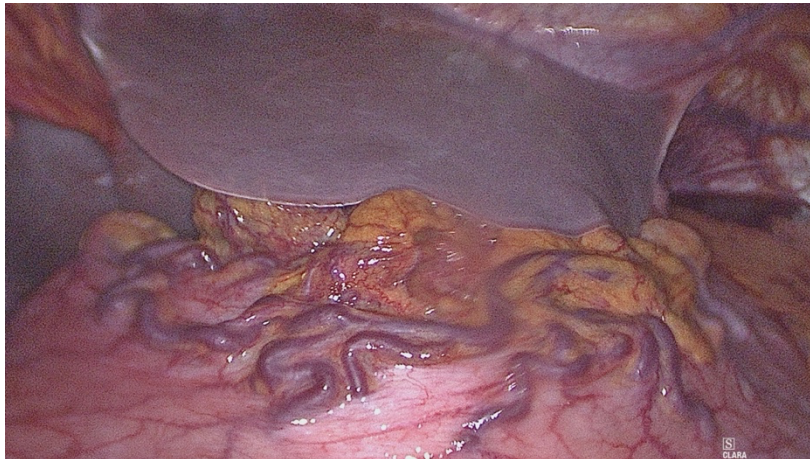


Abbildung 2: Variköser paraportaler Umgehungskreislauf bei einer malignen, nicht-zirrhotischen Pfortaderthrombose

Intraoperativer Befund bei einer Tumor-assoziierten PVT in Folge eines Pankreaskopfkarcinoms (eigene Abbildung 06/2020)

Neben der Ausbildung der Kollateralkreisläufe entlang der Anschlussgefäße der oberen und unteren Hohlvene, kommt es auch zur Ausbildung kleiner Kollateralgefäße im Bereich der Pfortader, die als kavernöse Transformation oder portales Kavernom bezeichnet werden (16,20,68,73) (Abbildung 3). Das portale Kavernom kann die Funktion der originären Pfortader nicht kompensieren und geht entsprechend mit einer chronischen portalen Hypertension einher (20). Die Neovaskularisation beginnt nur wenige Tage nach Auftreten der Obstruktion und ist innerhalb der ersten 3 bis 5 Wochen abgeschlossen (4,74,75). Trotz dieses Kompensationsmechanismus kommt es zu einem Verlust von Leberzellen und einem Rückgang der Syntheseleistung und somit zu Einschränkungen in der Funktion der Leber, da der wesentliche Anteil der Versorgung durch die Pfortader geleistet wird (76). Im langfristigen Verlauf führt dieser Schädigungsmechanismus über 2-3 Jahrzehnte zu einer progredienten chronischen Leberschädigung.

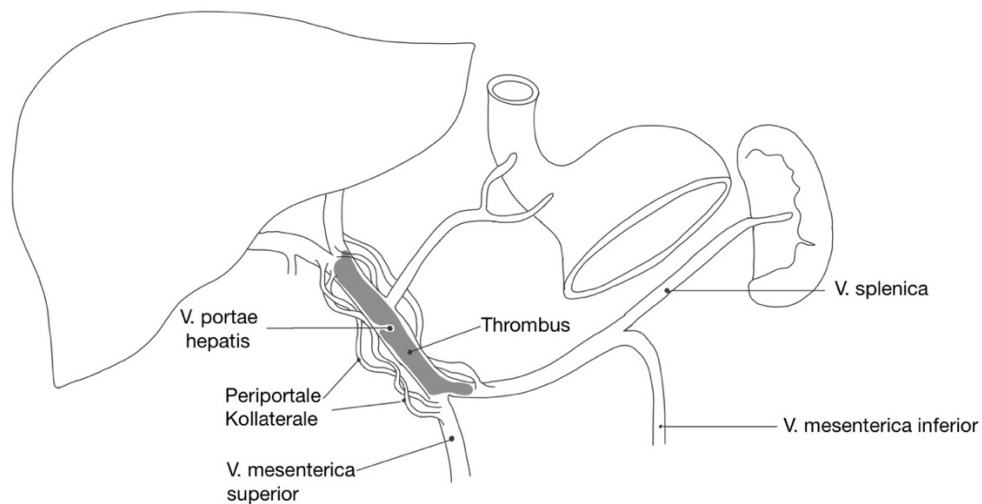


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Ausbildung der kavernenösen Transformation
(eigene Abbildung)

Im Verlauf kann sich das neurotoxische Ammoniak anreichern. Dieses verursacht unter anderem die hepatische Enzephalopathie (HE). Das größte Risiko für ein Auftreten besteht, wenn zeitgleich eine Grunderkrankung der Leber oder ein portokavaler Shunt vorliegt (16). Durch den verminderten Blutabfluss von der Milz in die Leber kommt es zu einer Splenomegalie (Stauungsmilz) und einem Hypersplenismus mit progredienter Panzytopenie (10). Die intravasale hydrostatische Druckerhöhung durch die portale Hypertension führt zur Ausbildung von Aszites.

2.6. Therapie der Pfortaderthrombose

Das therapeutische Vorgehen nach Diagnosestellung einer PVT richtet sich nach Ausmaß und Ursache der Thrombose. Aufgrund der Heterogenität ihrer Ätiologie lässt sich nur schwer ein einheitlicher Algorithmus erstellen (77) und es erscheint notwendig, optimale und evidenzbasierte Behandlungskonzepte zu entwickeln (77,78). Die bestehenden Empfehlungen beruhen zum großen Teil auf einer geringen Anzahl an retrospektiven Studien (51,72,79). Um das therapeutische Ziel, nämlich eine Senkung der PVT-assoziierten Komplikationen zu erreichen, stehen drei Konzepte im Vordergrund (26,48).

Das erste Behandlungskonzept umfasst die Rekanalisation und die Wiederherstellung eines patenten Pfortaderflusses. Das verhindert den Progress der Erkrankung und eine fortschreitende intestinale Infarzierung oder die Entwicklung einer portalen Hypertension (4,50).

Das zweite Therapieziel ist die Behandlung, der durch den Pfortaderverschluss verursachten Komplikationen (9,26,27).

Gleichzeitig muss als dritter Therapieansatz auch eine zeitnahe Ursachenforschung sowie die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung mit erfolgen.

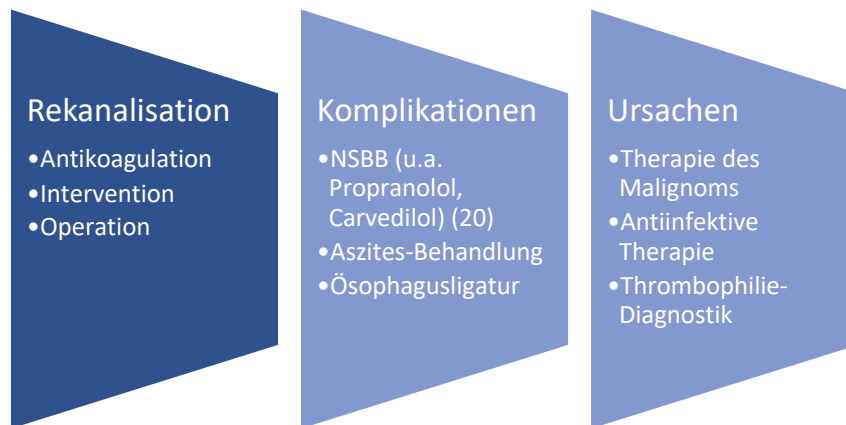


Abbildung 4: Übersicht über die drei Hauptpfeiler der PVT-Therapie

2.7. Prognose der Pfortaderthrombose

Die Prognose der nicht-zirrhatischen Pfortaderthrombose und damit das Überleben oder die Entwicklung von Komplikationen hängt unmittelbar mit der zugrundeliegenden Erkrankung sowie der frühzeitigen Diagnosestellung zusammen (4).

Unter einem adäquaten Therapiemanagement der Komplikationen und der zugrundeliegenden Ursache der ncPVT, ist die Prognose im Allgemeinen gut und die 5-Jahresüberlebensrate liegt zwischen 70 – 96 % (27,39,72). Der Einfluss einer PVT auf den Verlauf der Grunderkrankung ist in diesem heterogenen Patientengut noch nicht ausreichend untersucht. Insbesondere bei Tumorerkrankungen bestimmt die zugrundeliegende Erkrankung und deren Stadium die Prognose. Auch hier ist der Einfluss einer PVT auf Morbidität und Mortalität noch nicht abschließend geklärt. Dies gilt nicht für das HCC und eingeschränkt für das CCA, wo eine maligne PVT einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (4,20,33,46).

3 Material und Methode

3.1. Patientenkollektiv und Datengrundlage

Für die vorliegende Arbeit wurde eine retrospektive Analyse von Daten aus Patientenakten der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorgenommen. Eingeschlossen in die Analyse wurden Patienten, bei denen im Zeitraum von 2006 bis 2016 die Diagnose einer Pfortaderthrombose (PVT) gestellt wurde. Grundlage waren alle Computer- und Magnetresonanztomografie-Befunde, die eine PVT nachgewiesen haben. Patienten, die gleichzeitig die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) aufwiesen, wurden explizit aus dieser Analyse ausgeschlossen. Die Daten wurden pseudonymisiert nach erfolgter positiv-Selektion in die Register-Datenbank überführt.

Das abschließend zugrundeliegende Gesamtkollektiv (190 Patienten) bestand aus allen Patienten mit der Diagnose einer Pfortaderthrombose (PVT), welche im Anschluss nach verschiedenen Ätiologien kategorisiert wurden. Im Folgenden wurden 64 Patienten mit einer Leberzirrhose ausgeschlossen. Diese Patientengruppe wurde im Rahmen einer parallel entstehenden Dissertationsschrift ausgewertet.

75 Patienten hatten eine Tumorerkrankung (Tumor-Gruppe), diese umfasste Patienten mit dem Nachweis eines soliden Malignoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder im weiteren Verlauf. Die entsprechende Diagnose wurde jeweils durch die je nach Entität adäquaten radiologischen (CT- bzw. MRT-Diagnostik) oder histopathologischen Nachweismethode erbracht. Alle anderen Patienten wurden der Non-Tumor-Gruppe (51 Patienten) zugeordnet. Das Patientenkollektiv und seine Zusammensetzung sind in Abbildung 5 dargestellt. In beiden Gruppen mussten jeweils 3 Personen aufgrund unzureichender Datenqualität aus der Studie ausgeschlossen werden.

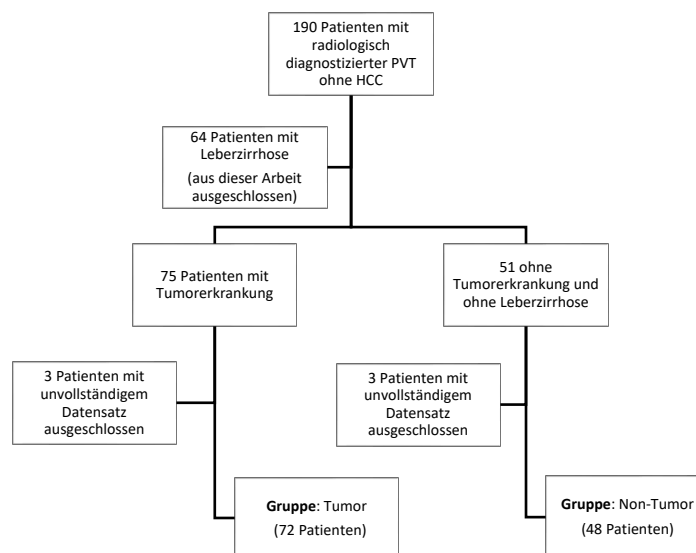


Abbildung 5: Flowchart zur Festlegung der Patientenkollektive

Erfasst wurden die klinischen und laborchemischen Daten zwischen der Erstdiagnose der PVT bis zur letzten Konsultation der Patienten in der Universitätsmedizin.

Die Datenanalyse erfolgte auf Basis der Auswertung von digitalisierten bzw. archivierten Arztbriefen, Untersuchungsergebnissen und -Dokumentationen, Pflegekurven, Epikrisen, Laborwerten sowie radiologischer und endoskopischer Bilddokumentationen. Die notwendigen Laborwerte wurden aus dem Laborprogramm Lauris Client gewonnen. Nachfolgend wurden alle Daten pseudonymisiert in die Register-Datenbank überführt und einer Excel-Tabelle zusammengetragen.

Anschließend wurden sie in das SPSS-Statistikanalyseprogramm übertragen und ausgewertet. Der Qualitätssicherung bei der statistischen Auswertung dienten eine Einarbeitung in die verwendeten Software-Systeme, sowie die ständige Rücksprache mit dem betreuenden Arzt.

3.2. Statistikanalyseprogramme

In Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verwendeten Software-Programme zur Daten-Analyse mit Herstellerangaben und Standort.

Tabelle 1: Software-Programme zur Daten-Analyse

Software	Hersteller und Standort
Register-Datenbank	Prof. Dr. med. Arndt Weinmann, Mainz, Deutschland
Excel für Mac Version 16.25	Microsoft, Redmond, WA, USA
SPSS-Statistikanalyseprogramm IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25	IBM Corp., Armonk, N.Y., USA
GraphPad Prism 9.2.0 (283)	GraphPad Software, San Diego, CA 92108
SAP-Software	SAP, Walldorf, Deutschland
Laborprogramm Lauris Client – Medizinische Leistungsanforderungs- und Reportsystem Version 8.08.15	Nexus/ Swisslab, Berlin, Deutschland

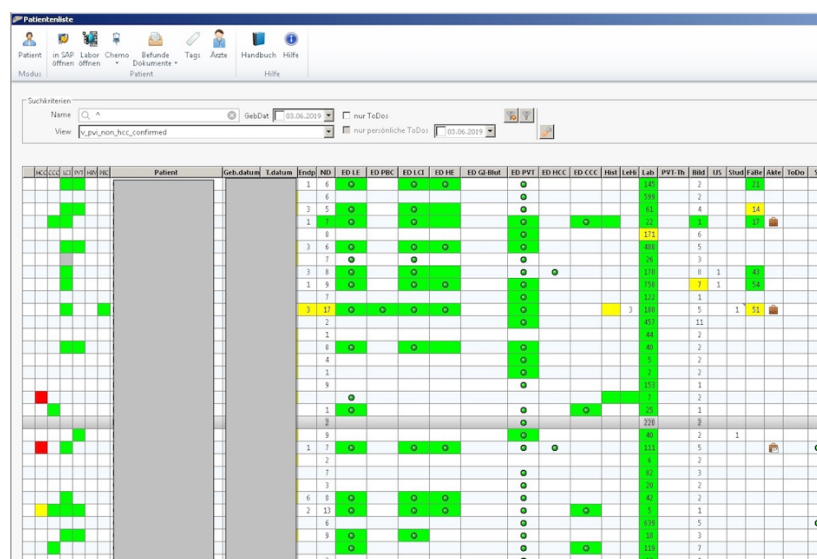


Abbildung 6: Eingabefenster Patientenliste in der Datenbank Register

Patienten-ID, Geburtsdatum und Todesdatum sind unkenntlich gemacht. In der Patientenliste sind alle in der Datenbank erfassten Patienten, einschließlich der Patienten mit einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulärem Karzinom, in einer Übersicht dargestellt. Mittels Farbkodierung wird die Vollständigkeit der Eingabe angezeigt. Grün steht für vollständig, gelb fast vollständig und rot für unvollständig.

Abbildung 7: Eingabefenster Erstdiagnose

Der Patientennamen ist unkenntlich gemacht. In dem Eingabefenster „Erstdiagnose“ werden die Diagnosedaten hinterlegt mit Datum des Erstverdachts, der Erstdiagnose und durch welches bildgebende Verfahren die Diagnose gestellt wurde. In den folgenden Feldern können Daten zu den klinischen Symptomen und spezieller Diagnostik eingegeben werden.

3.3. Parameter

Insgesamt wurden 244 Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem letzten Patientenkontakt erfasst. Dazu gehörten Daten zur Patientenhistorie, klinische und laborchemische Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Verlauf, zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes und das Therapiemanagement der PVT sowie deren Komplikationen und Verläufe. Für die Erfassung der Daten wurden die Programme Register-Datenbank und Microsoft-Excel verwendet. Es erfolgte eine Auflistung in Tabellenformaten. Um eine übersichtliche Auswertung zu erstellen, mussten ausgewählte Parameter zusammengefasst und kategorisiert werden.

3.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel, dem Statistikprogramm SPSS, sowie der Statistiksoftware GraphPad Prism 9.2.0 zur grafischen Darstellung der Ergebnisse. Das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz half bei der Auswahl und Auswertung der statistischen Tests im Rahmen der statistischen Beratung.

Um eine individuelle Betrachtung der Gruppen Tumor und Non-Tumor zu gewährleisten und um eine Ableitung für die klinische Relevanz zu gewährleisten, wurden die Gruppen getrennt voneinander betrachtet und die deskriptive Analyse der jeweiligen Gruppen durchgeführt.

Zunächst wurde jeweils eine Charakterisierung der Gruppen durchgeführt und mittels Häufigkeiten und Prozentangaben, so wie die Mediane mit entsprechenden Interquartilsabständen berechnet.

Die Laborparameter, die im Rahmen der Erstdiagnose und zum Ende des Untersuchungszeitraums erhoben wurden, sind in Box-Plot-Diagrammen dargestellt. Die Whisker wurden mittels Tukey-Methode berechnet. Outliners sind als Punkte gezeigt. Die Normwerte sind in allen Diagrammen als gestrichelte Linie markiert. Zum Vergleich der Werte vom Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Zeitpunkt zum Ende des Beobachtungszeitraums wurden die kontinuierlichen Variablen mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft und dann mittels T-Test, bzw. bei Nicht-Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Dabei wurden aufgrund der Lesbarkeit stets ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant betrachtet. Außerdem erfolgte eine Untersuchung auf signifikante Einflussgrößen in der univariaten Analyse mittels Cox-Regression.

In Bezug auf ermittelte ursächliche Faktoren, klinische Parameter, Therapie und Verläufe wurden ebenfalls die Angaben zunächst in Häufigkeiten und Prozentangaben dargestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Balkendiagramme verwendet. Der Unterschied im Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt mit dem Log Rank Test berechnet. Ein p-Wert von $< 0,05$ ergab einen signifikanten Einfluss. Bei Nachweis von proportionalen Hazard konnte die Cox-Regressions-Analyse angeschlossen werden.

Die Analyse ist explorativ und versucht Aussagen zur Prognose in Form von Hypothesen zu verbalisieren. Auch die p-Werte sind rein explorativ zu verstehen und im Zusammenhang mit den Effektschätzer zu interpretieren.

4 Ergebnisse

4.1. Deskriptive und explorative Analyse der Non-Tumor-Kohorte

4.1.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Kollektivs

Die Zusammensetzung des Non-Tumor-Kollektivs ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Charakteristika der Non-Tumor Kohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Parameter	Non-Tumor
Anzahl gesamt	n = 48
Geschlecht	n (%)
weiblich	21 (43,8)
männlich	27 (56,3)
Alter [Jahre] bei Erstdiagnose	Median (IQR) 43,6 (36,4 – 55,6)
BMI [kg/m²] bei Erstdiagnose	Median (IQR) 24,1 (22,3 - 26,6)
im Beobachtungszeitraum verstorben	n (%) 9 (18,8)
Medianer Beobachtungszeitraum [Jahre]	Median (IQR) 14,5 (1,4 - 40,0)

Daten gezeigt als Median mit Interquartilsabständen oder als Häufigkeiten und Prozentangaben
IQR: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index

Die Geschlechtsverteilung als Blockdiagramm zeigt die Abbildung 8.

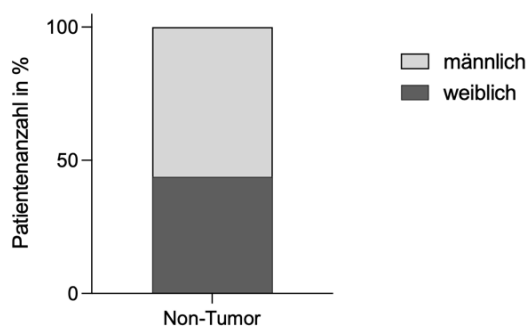


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der Non-Tumor-Kohorte als gestapeltes Blockdiagramm

Bei einer Gesamtanzahl von 48 Personen waren 21 Frauen (44%) und 27 Männer (56%).

Das Medianalter der Patienten lag bei 43,6 Jahren und der durchschnittliche BMI war 24,1 kg/m². Bei den Patienten lag der mediane Beobachtungszeitraum bei 14,5 Jahren, wobei 9 Personen (18,8%) in dieser Zeit verstarben.

In der folgenden Tabelle 3 sind die beiden Untergruppen verstorbene und nicht-verstorbene Patienten gegenübergestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Non-Tumor Kohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Vergleich verstorben vs. nicht-verstorben

Parameter	Verstorben	Nicht-Verstorben
Anzahl gesamt	n = 9	n = 39
Geschlecht	n (%)	n (%)
weiblich	5 (55,56)	16 (41,03)
männlich	4 (44,44)	23 (58,97)
Alter [Jahre]	Median (IQR) 51,3 (41,6 – 75,6)	Median (IQR) 43,11 (35,6 – 73,4)
BMI [kg/m²] bei ED	Median (IQR) 24,5 (20,3 – 27,4)	Median (IQR) 23,9 (22,3 – 26,6)
BMI [kg/m²] zum Ende des Beobachtungszeitraums	Median 22,84	Median 24,52
Medianer Beobachtungszeitraum [Jahre]	n (%) 8,1 (0,3 – 21,9)	n (%) 17,6 (2,4 – 41,4)
Daten gezeigt als Median mit Interquartilsabständen oder als Häufigkeiten und Prozentangaben IQR: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index		

Es verstarben gleichviel Männer wie Frauen. Das Alter der Patienten der Non-Tumor-Gruppe lag im Median bei den verstorbenen Patienten bei 51,3 Jahren, bei den nicht-verstorbenen Patienten bei 43,1 Jahren. Die Gruppe der verstorbenen war somit im Median 8 Jahre älter. Der Beobachtungszeitraum war bei den Verstorbenen kürzer.

Zur Überprüfung der Überlebenszeiten auf statistisch relevante Parameter im Gruppenvergleich wurde eine univariate Cox-Regression durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Explorative Überlebenszeitanalyse der Charakteristika

Parameter	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Alter [Jahre]	1,058		0,009
Geschlecht	1,402	0,722 – 2,723	0,318
BMI [kg/m²] bei ED	1,002	0,811 – 1,239	0,983
BMI [kg/m²] zum Ende des Beobachtungszeitraums	0,969	0,787 – 1,193	0,763
p < 0,05 wird als signifikant betrachtet BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall			

Ein signifikanter Unterschied konnte nur bei dem Parameter Alter nachgewiesen werden (p=0,009).

4.1.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen

In der Gruppe der nicht-zirrhatischen, nicht-tumorassoziierten Pfortaderthrombosen ließen sich unterschiedliche ursächliche Faktoren für die Entwicklung einer PVT identifizieren. Diese sind in Tabelle 5 zusammengefasst und mit Häufigkeiten und Prozentangaben dargestellt. Mehrfachnennungen waren möglich.

Tabelle 5: Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen im Non-Tumor-Kollektiv

Parameter	Non-Tumor
Anzahl gesamt	n = 48
Ursächliche Faktoren	n (%)
Störungen der Hämostase	22 (45,8)
Antiphospholipid-Syndrom	2 (4,2)
Antithrombin-Mangel	1 (2,1)
Protein-S-Mangel	3 (6,3)
PNH	1 (2,1)
Faktor-V-Leiden-Mutation	1 (2,1)
Homocysteinämia	1 (2,1)
Intraabdominelle entzündliche Erkrankungen	19 (39,6)
Pankreatitis	10 (20,8)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	6 (12,5)
Divertikulitis	2 (4,2)
Sarkoidose	1 (2,1)
Operation	9 (18,8)
Gastrektomie	0
Splenektomie	2 (4,2)
Trauma assoziiert	1 (2,1)
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	7 (14,6)

Daten gezeigt als Häufigkeiten und Prozentangaben, mehrfach Nennungen der Risikofaktoren waren möglich
 PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Die Verteilung der Faktoren wurde in einem Balkendiagramm (Abbildung 9) verdeutlicht.

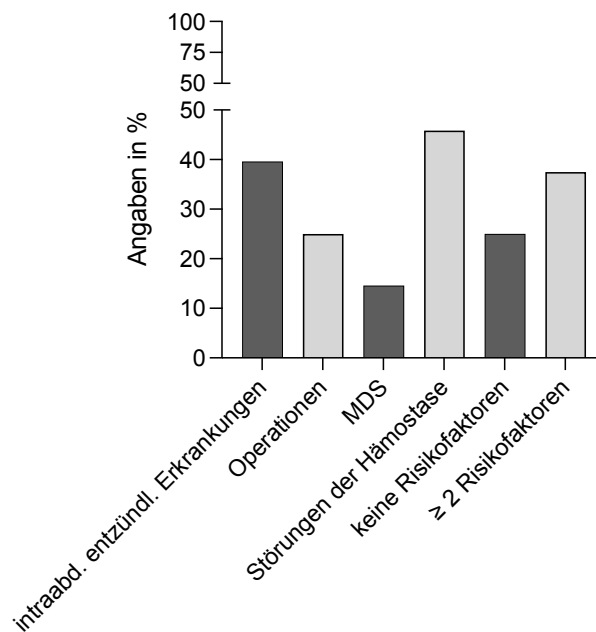


Abbildung 9: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der ursächlichen Faktoren einer PVT im Non-Tumor-Kollektiv

Der häufigste ursächliche Faktor im untersuchten Kollektiv ist eine Störung der Hämostase (45,8%). Hierunter wurden das Antiphospholipid-Syndrom (4,2%), ein Antithrombin-Mangel (2,1%), ein Protein-S-Mangel (6,3%), die Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) (2,1%), die Faktor-V-Leiden-Mutation (2,1%), die Homocysteinämia (2,1%) zusammengefasst. Die Faktoren intraabdominelle entzündliche Erkrankungen, Operationen und Myelodysplastisches Syndrom lagen in dieser Reihenfolge bei 19 (39,6%), 9 (18,8%) und 7 (14,6%) Patienten vor. Bei 18 (37,5%) Patienten traten gleichzeitig mehr als 2 ursächliche Faktoren auf. 25% der Patienten (12 Personen) hatten keine der aufgezählten ursächlichen Faktoren in ihrer Historie.

4.1.3. Laborparameter

4.1.3.1. Leberwerte

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und am Ende des Beobachtungszeitpunkts wurden folgende Laborparameter zur Stoffwechselfunktion der Leber bestimmt und ausgewertet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Leberparameter zum Zeitpunkt Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums

Laborparameter	Erstdiagnose			Ende des Beobachtungszeitraums			p-Wert
	n =	Median	IQR	n=	Median	IQR	
AST/GOT [U/L]	30	38,5	25,75-83,25	45	32,0	26,0-46,0	ns
ALT/GPT [U/L]	30	31,0	17,0-79,25	45	25,0	14,5-42,0	ns
Gamma-GT [U/L]	30	128,0	34,75-405,5	45	55,0	32,5-160,0	0,0435
Bilirubin [mg/dl]	29	1,240	0,505-2,66	44	0,82	0,4375-1,688	ns
AP [U/L]	30	122,0	73,75-248,3	45	107,0	74,5-130,5	ns
Albumin [g/l]	24	29,0	23,0-31,0	38	31,5	25,0-37,0	ns

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, ns: nicht signifikant, IQR: Interquartilsabstand

Die ermittelten medianen Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von GPT und AP sind normwertig. Die Werte von GOT, Gamma-GT und Bilirubin liegen oberhalb des Normbereichs. Albumin liegt unterhalb des Normbereichs. Zum Ende des Beobachtungszeitraums sind mit Ausnahme von Albumin, alle Laborparameter normwertig. Albumin bleibt weiterhin unterhalb des Normbereichs.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums ergab sich nur bei den Werten der Gamma-GT ($p = 0,0435$).

Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 10, 11 und 12 als Boxplotdiagramm dargestellt.

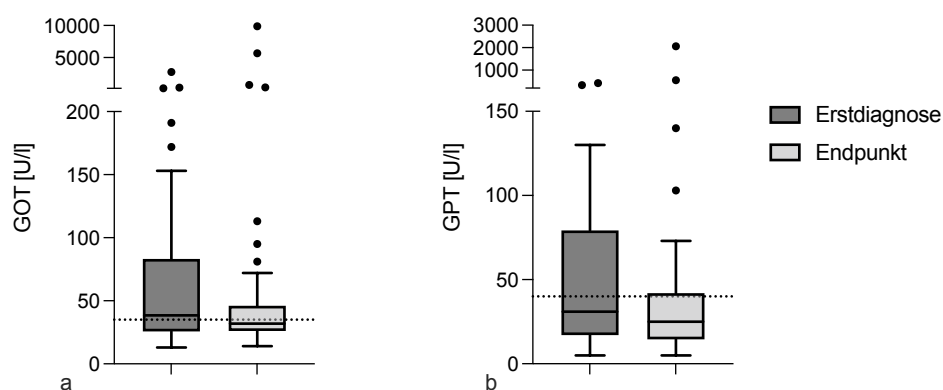


Abbildung 10: Boxplot der Transaminasen im Non-Tumor-Kollektiv bei ED und zum Ende des Beobachtungszeitraums

a) GOT in U/l [Normwerte: ♀ ≤30 U/L; ♂ ≤35 U/L]

b) GPT in U/l [Normwerte: ♀ ≤35 U/L; ♂ ≤45 U/L]

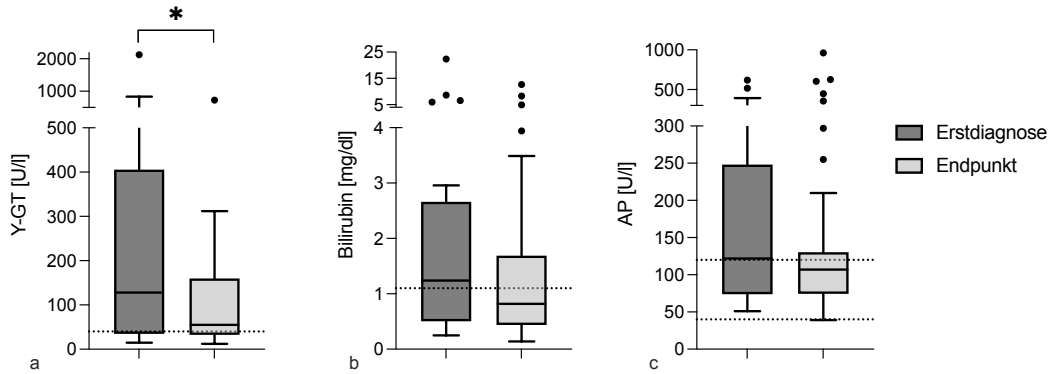


Abbildung 11: Boxplot der Cholestaseparameter bei ED und zum Ende des Beobachtungszeitraums

a) γ -Glutamyltransferase in U/l [Normwerte: ♀ ≤ 38 U/L; ♂ ≤ 55 U/L]

b) Bilirubin in mg/dl [Normwerte: $< 1,1$ mg/dL]

c) AP in U/l [Normwerte: ♀ 35-105 U/L; ♂ 40-130 U/L]

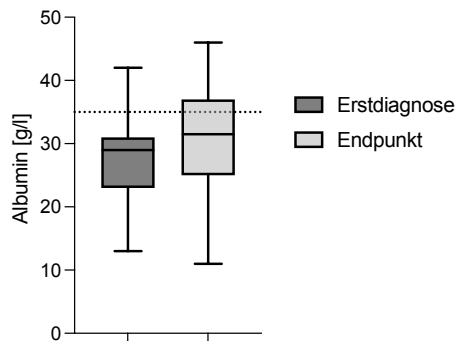


Abbildung 12: Boxplot für Albumin bei ED und zum Ende des Beobachtungszeitraums

[Normwerte: 35-50 g/L]

Die Tabellen 7 und 8 zeigen die explorative Überlebenszeitanalyse mittels univariater Cox-Regression um signifikante Auswirkungen auf das Überleben aufzeigen zu könnten.

Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse der Leberwerte bei Erstdiagnose

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
GOT [U/L]	38,00	39,00	1,000	0,997 – 1,003	0,869
GPT [U/L]	23,00	34,00	0,999	0,991 – 1,007	0,792
Gamma-GT [U/L]	129,00	127,00	0,999	0,995 – 1,003	0,557
Bilirubin [mg/dl]	1,51	1,13	1,090	0,982 – 1,209	0,105
AP [U/L]	242,00	120,00	1,005	1,000 – 1,009	0,029
Albumin [g/l]	25,50	29,00	0,824	0,702 – 0,968	0,018

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall, $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet

Tabelle 8: Cox-Regressionsanalyse der Leberwerte zum Ende des Beobachtungszeitraums

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
GOT [U/L]	214,50	29,00	1,000	1,000 – 1,001	0,001
GPT [U/L]	90,00	25,00	1,002	1,001 – 1,003	0,002
Gamma-GT [U/L]	101,00	55,00	1,003	0,998 – 1,007	0,229
Bilirubin [mg/dl]	2,87	0,74	1,457	1,187 – 1,788	< 0,001
AP [U/L]	276,00	96,00	1,004	1,001 – 1,006	0,002
Albumin [g/l]	26,00	34,00	0,886	0,806 – 0,973	0,012

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; p < 0,05 wird als signifikant betrachtet

Ein signifikanter Unterschied fand sich bei der AP und dem Albumin zu beiden Zeitpunkten. Zum Ende des Beobachtungszeitraums unterschieden sich die Werte bei GOT, GPT, Bilirubin, AP und Albumin im Gruppenvergleich verstorben und nicht-verstorben signifikant.

Diese Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen 13 – 17 optisch als Boxplotdiagramm dargestellt.

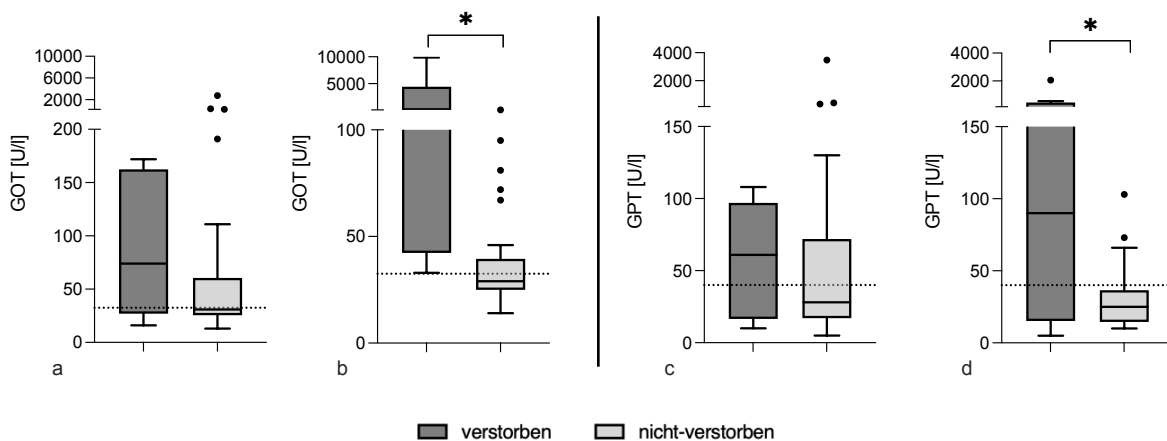


Abbildung 13: Boxplot der Transaminasen im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

- a) GOT in U/l [Normwerte: ♀ ≤30 U/L; ♂ ≤35 U/L] bei ED (n=30), p = 0,869, HR = 1,000
- b) GOT in U/l [Normwerte: ♀ ≤30 U/L; ♂ ≤35 U/L] Ende der Beobachtung (n=45), p = 0,001, HR = 1,000
- c) GPT in U/l [Normwerte: ♀ ≤35 U/L; ♂ ≤45 U/L] bei ED (n=30), p = 0,792, HR = 0,999
- d) GPT in U/l [Normwerte: ♀ ≤35 U/L; ♂ ≤45 U/L] Ende der Beobachtung (n=45), p = 0,002, HR = 1,002

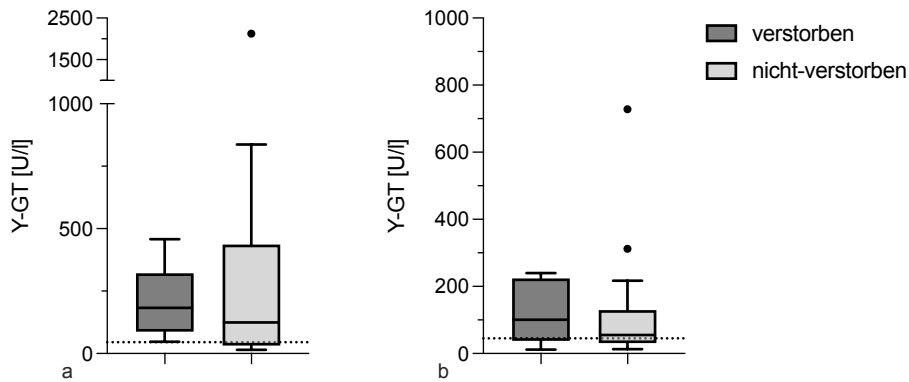


Abbildung 14: Boxplot der γ -Glutamyltransferase im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: ♀ ≤ 38 U/L; ♂ ≤ 55 U/L] (n=30)

a) γ -GT in U/l bei Erstdiagnose ($p = 0,557$, HR = 0,999)

b) γ -GT in U/l zum Ende des Beobachtungszeitraums ($p = 0,229$, HR = 1,003)

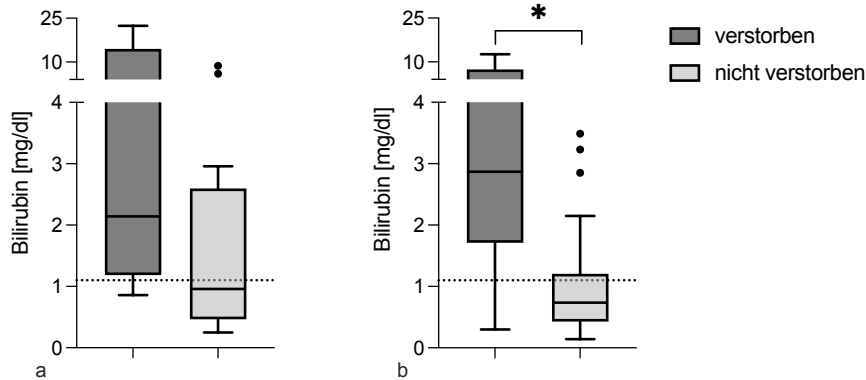


Abbildung 15: Boxplot für Bilirubin im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: $< 1,1$ mg/dL]

a) Bilirubin in mg/dl bei Erstdiagnose (n=29), $p = 0,105$, HR = 1,090

b) Bilirubin in mg/dl zum Ende des Beobachtungszeitraums (n=44) $p = < 0,001$, HR = 1,457

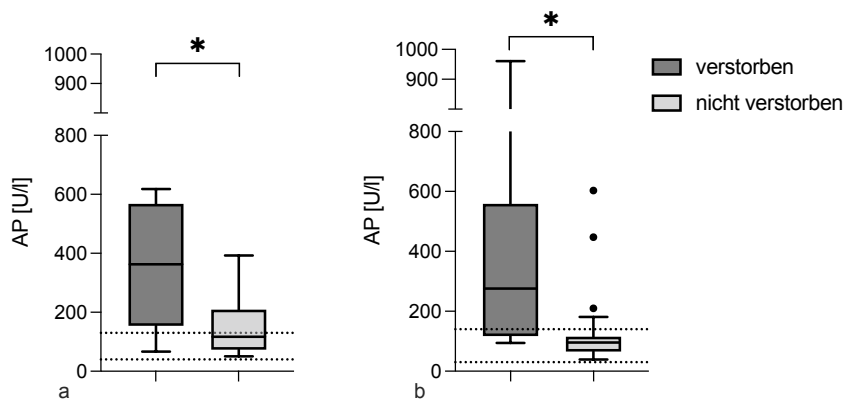


Abbildung 16: Boxplot für die Alkalische Phosphatase im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: ♀ 35-105 U/L; ♂ 40-130 U/L]

a) AP in U/L bei Erstdiagnose (n = 30) $p = 0,029$, HR = 1,005

b) AP in U/L zum Ende des Beobachtungszeitraums (n = 45) $p = 0,002$, HR = 1,004

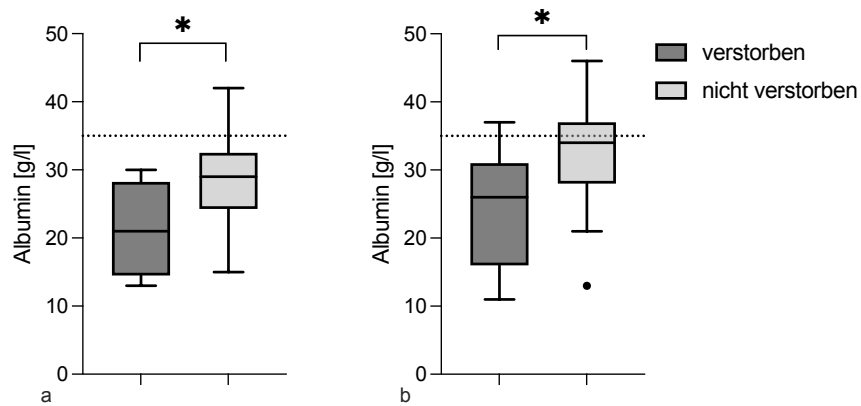


Abbildung 17: Boxplot für Albumin im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben
 [Normwerte: 35-50 g/L]

a) Albumin in g/L bei Erstdiagnose (n = 24) p = 0,018, HR = 0,824

b) Albumin in g/L zum Ende des Beobachtungszeitraums (n = 38) p = 0,012, HR = 0,886

4.1.3.2. Entzündungsparameter

Die Parameter zur Abschätzung der Entzündungsreaktion sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen aufgeführt.

Tabelle 9: Entzündungsparameter der Non-Tumor-Kohorte

Laborparameter	Erstdiagnose			Ende des Beobachtungszeitraums			p-Wert
	n =	Median	IQR	n=	Median	IQR	
Leukozyten [nl]	29	9,01	5,655-12,45	44	7,265	5,88-10,8	ns
CRP [mg/dl]	30	78,0	9,55-186,0	45	5,0	1,35-53,0	< 0,001
LDH [U/L]	25	271,0	217,5-367,0	19	217,0	172,0-316,0	ns

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, ns : nicht signifikant, IQR: Interquartilsabstand

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums zeigten sich die Werte der Leukozyten im Median im normwertigen Bereich. Das CRP war zu Beginn des Beobachtungszeitraums signifikant (p < 0,001) höher gemessen worden als zum Ende des Zeitraums (Abbildung 18). Das LDH zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Median oberhalb des oberen Grenzwertes, zum Ende des Beobachtungszeitraums allerdings auch im normwertigen Bereich.

Die Werte des CRPs optisch als Boxplotdiagramm dargestellt, zeigt die Abbildung 18.

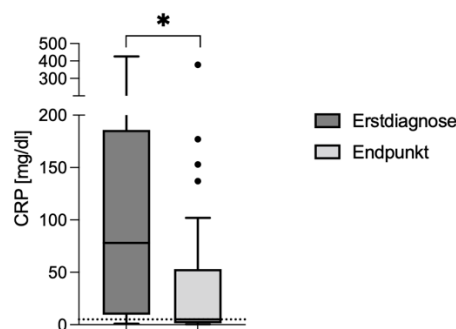


Abbildung 18: CRP bei Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums
[Normwerte: < 5,0 mg/L]

Die Tabellen 10 und 11 zeigen die explorative Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression.

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse Entzündungsparameter bei Erstdiagnose

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Leukozyten [nl]	12,3	8,82	1,167	1,001 – 1,360	0,049
CRP [mg/dl]	78,00	78,00	1,003	0,997 – 1,009	0,388
LDH [U/L]	229,00	276,00	0,998	0,991 – 1,005	0,624

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; p < 0,05 wird als signifikant betrachtet

Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse Entzündungsparameter zum Ende des Beobachtungszeitraums

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Leukozyten [nl]	14,8	6,98	1,047	1,012 – 1,083	0,007
CRP [mg/dl]	70,5	3,1	1,020	1,008 – 1,033	0,002
LDH [U/L]	228,00	215,00	1,001	0,999 – 1,004	0,293

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; p < 0,05 wird als signifikant betrachtet

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Leukozyten zu beiden Zeitpunkten ($p = 0,049$ und $p = 0,007$). Bei den Werten des CRPs ist ein Unterschied im Gruppenvergleich verstorben und nicht-verstorben nur am Ende des Beobachtungszeitraums signifikant.

Das Ergebnis der Leukozyten ist in Abbildung 19 optisch als Boxplotdiagramm dargestellt.

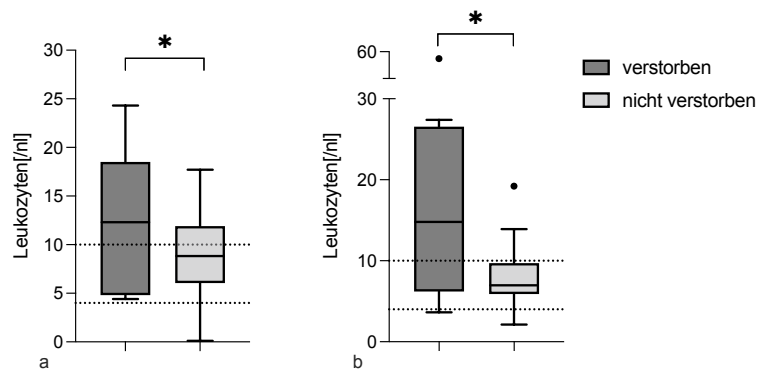


Abbildung 19: Boxplot Leukozyten im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: 4-10 /nL]

a) Leukozyten in /nl bei Erstdiagnose ($n = 29$) $p = 0,049$, HR = 1,167

b) Leukozyten in /nl zum Ende des Beobachtungszeitraums ($n = 44$) $p = 0,007$, HR = 1,020

4.1.3.3. Retentionsparameter und Elektrolyte

Die Verteilung der Retentionsparameter und Elektrolyte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitpunkts sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Retentionsparameter und Elektrolyte der Non-Tumor-Kohorte

Laborparameter	Erstdiagnose			Ende des Beobachtungszeitraums			p-Wert
	n =	Median	IQR	n=	Median	IQR	
Kreatinin [mg/dl]	30	0,74	0,62-0,93	33	0,80	0,65-1,36	ns
Harnstoff [mg/dl]	28	11,0	8,0-16,75	29	14,0	11,0-21,50	ns
Natrium [mmol/L]	29	137,0	135,5-140,0	33	139,0	137,0-140,5	ns
Kalium [mmol/L]	29	3,7	3,6-4,1	33	4,1	3,6-4,5	0,0081

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, ns: nicht signifikant, IQR: Interquartilsabstand

Im Median zeigten sich alle erhobenen Werte dieser Kategorie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums im normwertigen Bereich. Einzig beim Kalium ließ sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten feststellen ($p = 0,0081$).

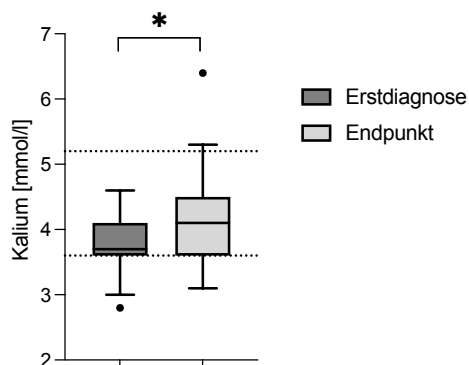


Abbildung 20: Boxplot Kalium bei Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums
[Normwerte: 3,6-5,2 mmol/L]

Die Tabellen 13 und 14 zeigen die explorative Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression der ermittelten Laborparameter zur Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 13: Cox-Regressionsanalyse Retentionsparameter bei Erstdiagnose

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	1,19	0,73	7,375	1,179 – 46,127	0,033
Harnstoff [mg/dl]	20,00	10,00	1,047	1,013 – 1,083	0,007
Natrium [mmol/L]	138,00	137,00	0.953	0,771 – 1,178	0,656

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; p < 0,05 wird als signifikant betrachtet

Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse Retentionsparameter zum Ende des Beobachtungszeitraums

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	0,99	0,76	1,061	0,653 – 1,722	0,812
Harnstoff [mg/dl]	23,00	13,00	1,025	1,000 – 1,050	0,046
Natrium [mmol/L]	139,50	139,00	1,182	0,960 – 1,455	0,116

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; p < 0,05 wird als signifikant betrachtet

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen verstorben und Nicht-verstorben zeigten sich beim Kreatinin nur bei Erstdiagnose. Harnstoff hingegen wies zu beiden Zeitpunkten einen signifikanten Unterschied auf.

Diese Ergebnisse für Kreatinin und Harnstoff sind in der Abbildung 21 optisch als Boxplotdiagramm dargestellt.

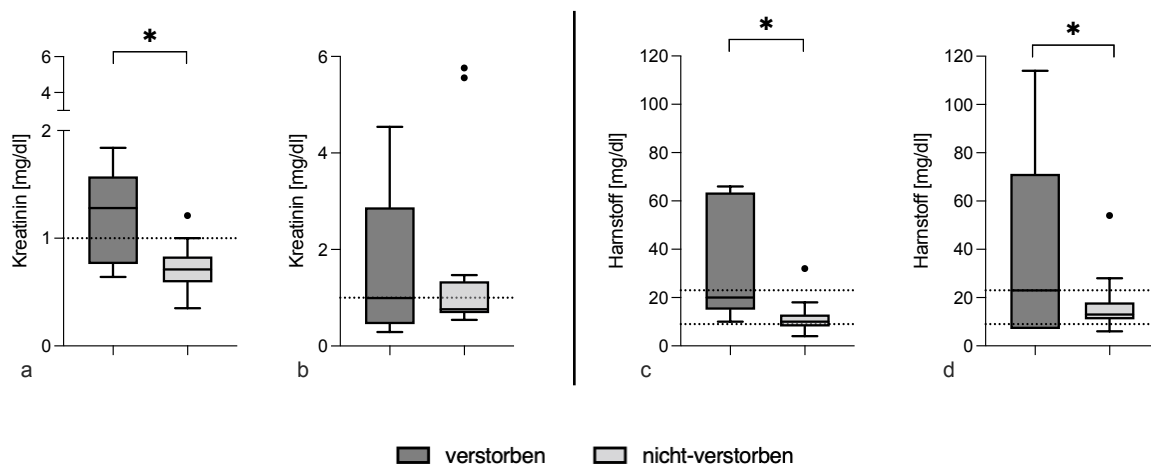


Abbildung 21: Boxplot Kreatinin und Harnstoff im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Kreatinin Normwerte: ♀ ≤ 0,9 mg/L; ♂ ≤ 1,1 mg/L]

[Harnstoff Normwerte: ≤ 65 Jahre 9-23 mg/L; > 65 Jahren < 33 mg/L]

a) Kreatinin in mg/dl bei Erstdiagnose (n=30) p = 0,033, HR = 7,375

b) Kreatinin in mg/dl zum Ende des Beobachtungszeitraums (n=33), p = 0,812, HR = 1,061

c) Harnstoff in mg/dL bei Erstdiagnose (n=28) p = 0,007, HR = 1,047

d) Harnstoff in mg/dL zum Ende des Beobachtungszeitraums (n=29) p = 0,046, HR = 1,025

4.1.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf

Im Folgenden ist die Verteilung des Auftretens von Symptomen in der Non-Tumor-Gruppe bei Erstdiagnose aufgeführt. Diese sind in Tabelle 15 zusammengefasst und mit Häufigkeiten und Prozentangaben dargestellt. Da das Datenmaterial zu diesem Untersuchungskomplex lückenhaft war, mussten vier Patienten aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen werden. Untersucht und analysiert wurden hier 44 Patienten.

Tabelle 15: Klinische Präsentation der Non-Tumor-Kohorte bei Erstdiagnose

Unspezifische Klinik	bei Erstdiagnose	im Verlauf
	n = 44	n = 44
	n (%)	n (%)
asymptomatisch	7 (15,6)	23 (51,1)
Abdominelle Schmerzen	29 (64,4)	9 (20,5)
Übelkeit	12 (26,7)	3 (6,8)
Klinisch Ikterus	10 (22,2)	7 (16,3), 1 fehlend
Gewichtsverlust	8 (18,2)	6 (13,6)
Fieber	8 (18,2)	4 (9,1)

Daten gezeigt als Häufigkeiten und Prozentangaben, Mehrfachnennungen der Symptome waren möglich.

Das häufigste Symptom bei Erstdiagnose war mit 64,4% der abdominelle Schmerz, gefolgt von Übelkeit (26,7%) und klinischem Ikterus (22,2%). Alle Symptome nahmen im Verlauf zahlenmäßig ab. Patienten ohne Symptome waren bei ED 15,6% und im Verlauf 51,1%. Deren Anteil nahm somit deutlich zu.

Die Verteilung der Symptome wurde in einem Balkendiagramm (Abbildung 22) verdeutlicht.

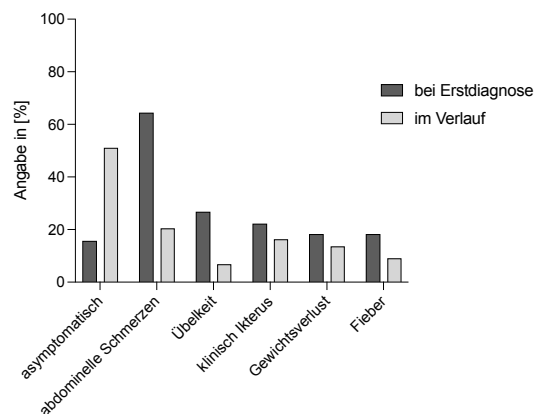


Abbildung 22: Balkendiagramm zur Darstellung der Klinik in der Non-Tumor-Gruppe

Im Folgenden wurde der Einfluss der unspezifischen Symptome auf die Überlebenszeiten untersucht. Mittels Log-Rank-Test wurde berechnet, ob signifikante Unterschiede in Bezug auf das Versterben bestehen. Dabei wurden nur die gültigen Darstellungen berücksichtigt und auf die anderen Parameter wurde der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

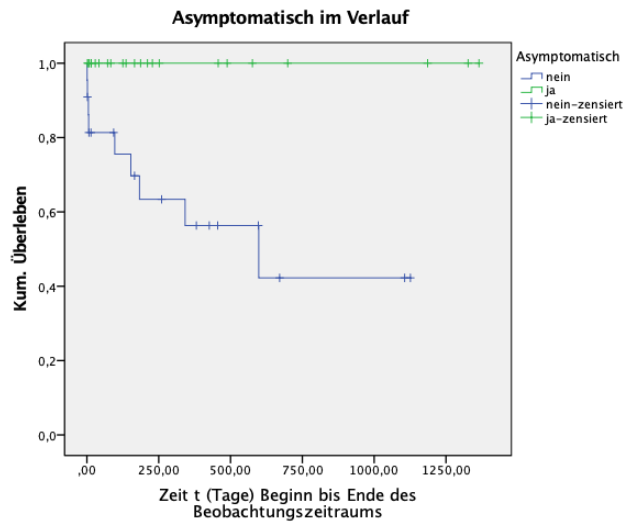


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne einen klinisch asymptomatischen Verlauf in der Non-Tumor-Gruppe
 Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 9,137$, $p = 0,003$)

Etwa die Hälfte der Patienten waren im Verlauf des Beobachtungszeitraums klinisch asymptomatisch (23 von 45 Patienten). Im Log-Rank-Test konnte gezeigt werden, dass sich die Überlebensverteilungen signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 9,137$ $p = 0,003$).

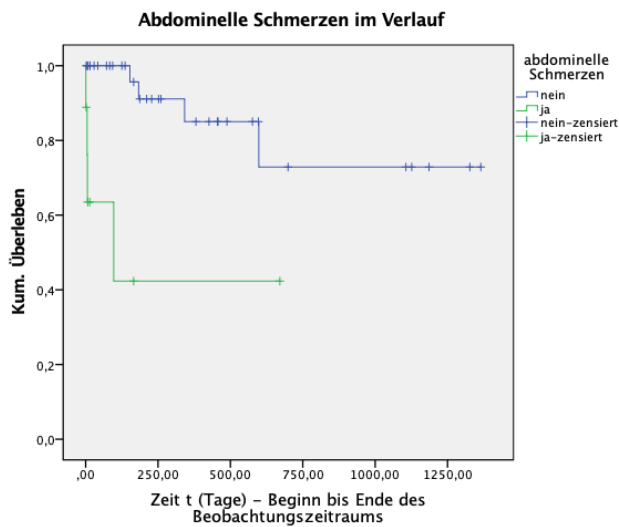


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne abdominelle Schmerzen im Verlauf in der Non-Tumor-Gruppe
 Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 11,419$, $p = 0,001$)

Ein abdomineller Schmerz im Verlauf trat bei 9 von 44 Patienten auf. Der Log-Rank-Test zeigt, dass sich die Überlebensverteilungen der Gruppen mit und ohne abdominelle Schmerzen signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 11,419$ $p = 0,001$).

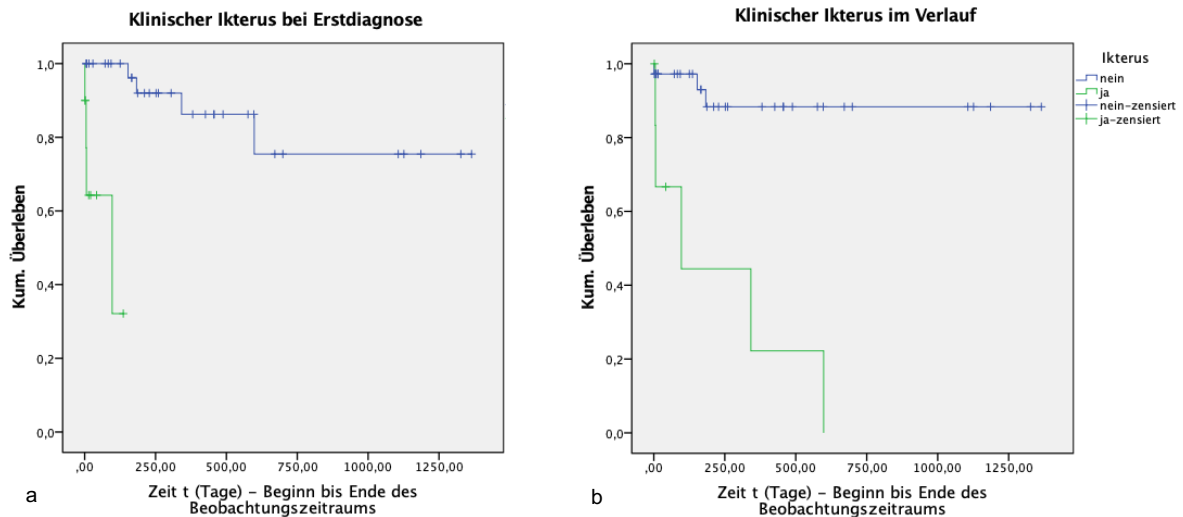


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne einen klinischen Ikterus der Non-Tumor-Gruppe

a) bei Erstdiagnose, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 22,856$, $p = < 0,001$)

b) Verlauf des Beobachtungszeitraums, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 19,113$, $p = < 0,001$)

Bei 22,2% der Patienten trat ein klinischer Ikterus bei Erstdiagnose auf. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Versterben und nicht-Versterben im Log-Rank-Test ($\chi^2(1) = 22,856$, $p = < 0,001$). Zum Ende des Beobachtungszeitraums zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Überlebenszeit mit oder ohne einen klinischen Ikterus (Log-rank $\chi^2(1) = 19,113$, $p = < 0,001$).

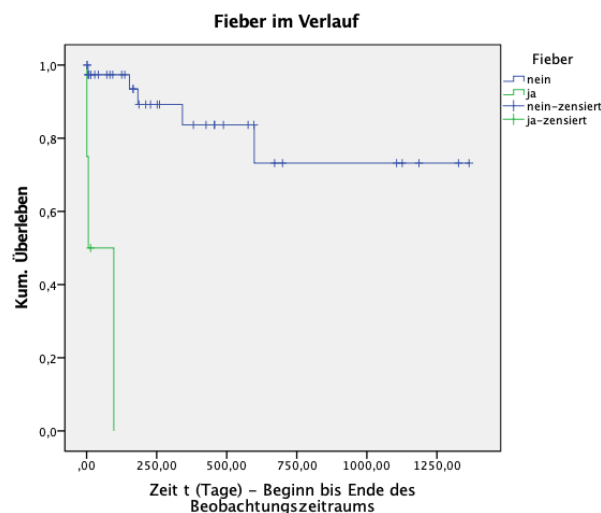


Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne Fieber im Verlauf in der Non-Tumor-Gruppe

Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 28,980$, $p = < 0,001$)

Das Auftreten von Fieber im Verlauf der Beobachtung zeigte im Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied für die Wahrscheinlichkeit des Versterbens ($\chi^2(1) = 28,980$, $p = < 0,001$).

Für diese Einflussfaktoren wurden anschließend eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse allgemeiner klinischer Parameter

Klinik	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Asymptomatisch im Verlauf	0,015	0,000 – 3,212	0,125
Abdominelle Schmerzen im Verlauf	8,241	1,961 – 34,628	0,004
Ikterus bei ED	6327,154	0,000 – 4,921E+16	0,563
Ikterus im Verlauf	12,436	2,939 – 52,617	0,001

ED: Erstdiagnose, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; p < 0,05 wird als signifikant betrachtet

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei Patienten mit abdominalen Schmerzen (HR = 8,241, p = 0,004) oder einem Ikterus (HR = 12,436, p = 0,001) im Verlauf.

Tabelle 17 Spezifische Klinik der Non-Tumor-Kohorte

Spezifische Klinik	bei Erstdiagnose	im Verlauf
	n = 48	n = 48
	n (%)	n (%)
Intensivaufenthalt	12 (25,0)	15 (31,3)
Sepsis	7 (14,9)	8 (16,7)
abdomineller Abszess	4 (8,3)	4 (8,3)
ECOG ≥ 2	13 (33,3)	4 (10,3)

Daten gezeigt als Häufigkeiten und Prozentangaben, Mehrfachnennungen waren möglich.

Die Verteilung der spezifischen klinischen Präsentation wurde in dem folgenden Balkendiagramm verdeutlicht.

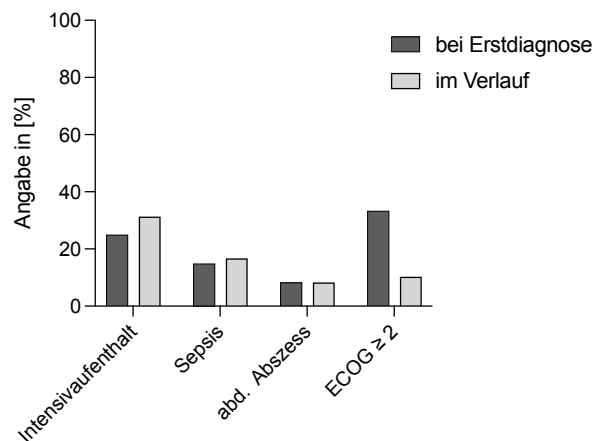


Abbildung 27: Balkendiagramm zur Darstellung der spezifischen Klinik in der Non-Tumor-Kohorte

Im Folgenden wurde der Einfluss der spezifischen klinischen Parameter auf die Überlebenszeiten untersucht. Mittels Log-Rank-Test wurde berechnet, ob signifikante Unterschiede in Bezug auf das Versterben bestehen. Dabei wurden nur die gültigen

Darstellungen berücksichtigt und auf die anderen Parameter wurde der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

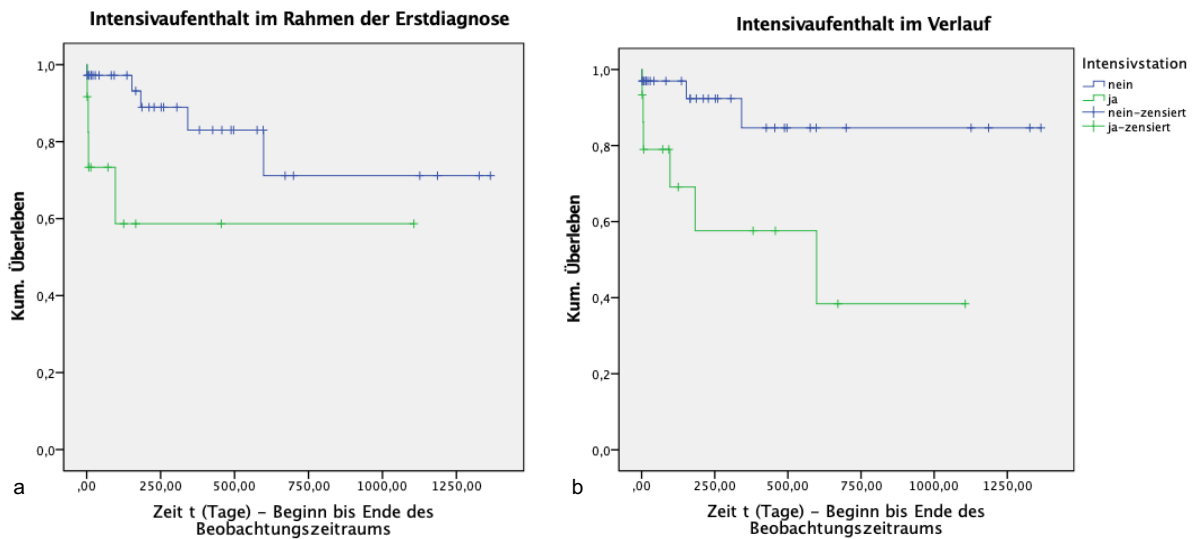


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne Intensivstation in der Non-Tumor-Gruppe

- a) bei Erstdiagnose, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 4,804$, $p = 0,028$)
 b) Verlauf des Beobachtungszeitraums, Log-Rank-Test $\chi^2(1) = 6,198$, $p = 0,013$)

Eine bei Erstdiagnose erforderliche intensivmedizinische Behandlung kam bei 25% ($n = 12$) der Patienten vor. Im Verlauf mussten 15 Patienten (31,3%) intensivmedizinisch behandelt werden. Die Überlebenszeitanalysen mittels Log-Rank-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zu den jeweiligen Zeitpunkten in Bezug auf eine intensivmedizinische Behandlung oder ohne deren Notwendigkeit (Abbildung 28).

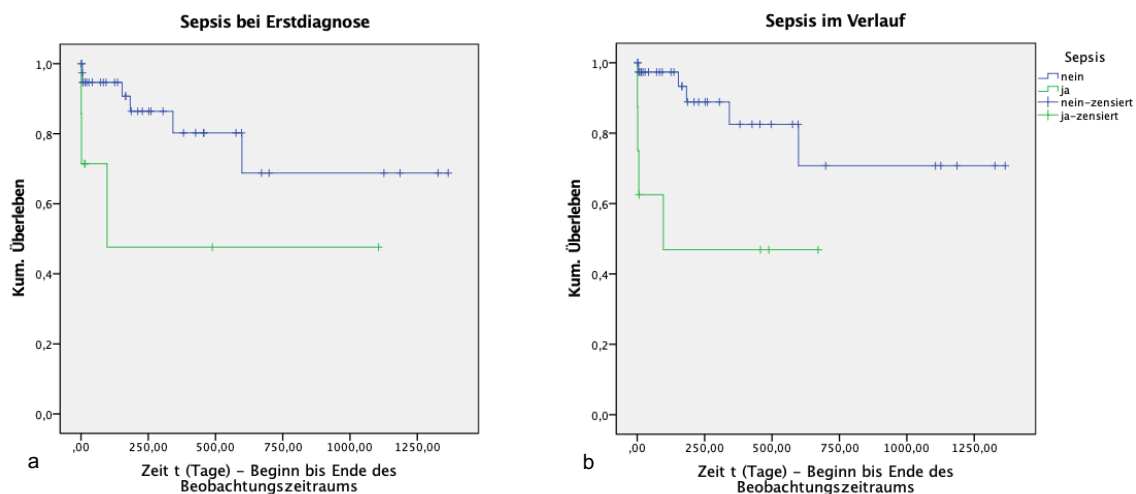


Abbildung 29 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne Sepsis in der Non-Tumor-Gruppe

- a) bei Erstdiagnose Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 4,235$, $p = 0,040$)
 b) Verlauf des Beobachtungszeitraums Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 6,895$, $p = 0,009$)

Sieben Patienten aus der Non-Tumor-Kohorte hatten bei Erstdiagnose eine Sepsis. Davon verstarben 3 Patienten im Beobachtungszeitraum. Eine Sepsis, die im Verlauf auftrat, zeigte sich bei 8 von 48 Patienten, 4 verstarben. Mittels Log-Rank-Test zeigte sich ein Unterschied in der Überlebenszeit mit und ohne Sepsis für beide Zeitpunkte (ED: ($\chi^2(1) = 4,235$ $p = 0,040$), ($\chi^2(1) = 6,895$ $p = 0,009$)).

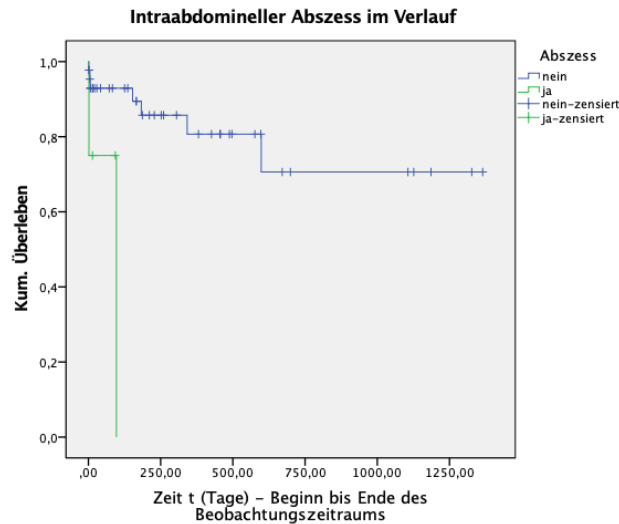


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne abdominellen Abszess in der Non-Tumor-Gruppe
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 8,697$, $p = 0,003$)

Ein abdomineller Abszess wurde im Beobachtungszeitraum bei 5 Patienten festgestellt, 3 verstarben. Der Log-Rank-Test zeigte hier einen signifikanten Unterschied für den Verlauf mit und ohne einen intraabdominellen Abszess ($\chi^2(1) = 8,697$ $p = 0,003$).

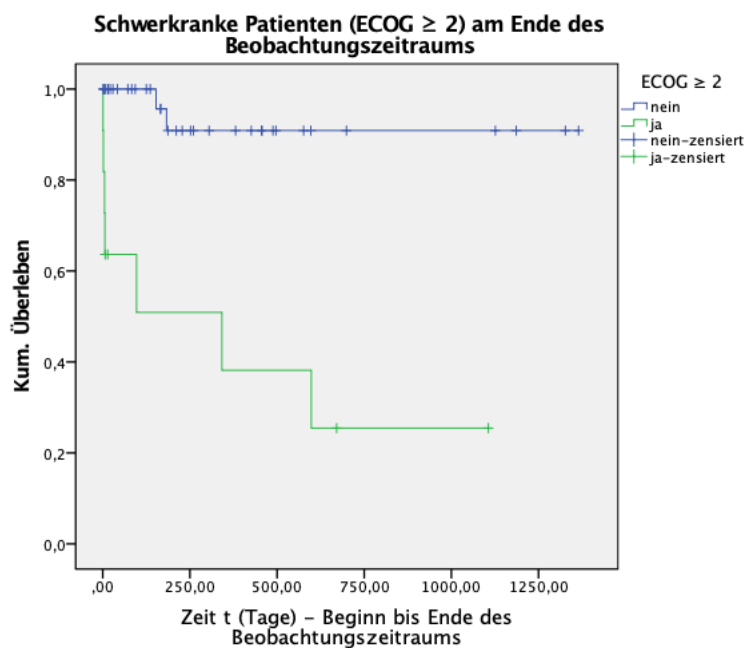


Abbildung 31 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne einem ECOG ≥ 2 (schwerkrank) in der Non-Tumor-Gruppe
Log-rank Test verglichen ($\chi^2(1) = 17,385$, $p = < 0,001$)

Bei Erstdiagnose und am Ende des Beobachtungszeitraums wurde der ECOG-Status der Patienten erhoben, um eine Einschätzung für den Schweregrad des Krankheitszustandes zu erhalten. 11 Patienten (24,4%) hatten in dieser Kohorte einen ECOG ≥ 2 . Der Log-Rank-Test ($\chi^2(1) = 17,385$, $p = < 0,001$) und die univariate Cox-Regressionsanalyse ($p = 0,001$, HR = 13,684) konnte nachweisen, dass sich die Überlebenszeitverteilungen von Patienten mit einer ECOG ≥ 2 oder < 2 signifikant voneinander unterscheiden.

Für diese speziellen klinischen Einflussfaktoren wurden anschließend ebenfalls eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Cox-Regressionsanalyse spezieller klinischer Parameter

Klinik	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Intensivaufenthalt bei ED	4,061	1,055 – 15,641	0,042
Intensivaufenthalt am Ende	4,942	1,228 – 19,880	0,024
Sepsis bei ED	3,886	0,965 – 15,647	0,056
ECOG ≥ 2 bei ED	1,292	0,319 – 5,234	0,720
ECOG ≥ 2 im Verlauf	13,684	2,808 – 66,695	0,001

ED: Erstdiagnose, ICU: intensivmedizinische Behandlung, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei Patienten mit einem Intensivaufenthalt bei ED und im Verlauf (HR = 4,061, $p = 0,042$ bzw. HR = 4,942, $p = 0,024$) oder einem ECOG ≥ 2 im Verlauf (HR = 13,684, $p = 0,001$).

4.1.5. Komplikationen

In den folgenden Tabellen sind die Komplikationen, die im Rahmen der Erstdiagnose der PVT miterfasst wurden, aufgeführt. Diese sind mit Häufigkeiten und Prozentangaben in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 19: Komplikationen in der Non-Tumor-Kohorte

Komplikationen	bei Erstdiagnose	im Verlauf
	n = 48	n = 48
	n (%)	n (%)
Hepatopathie	24 (53,3), 3 fehlend	27 (51,1), 1 fehlend
Intestinale Hypertension (portal-hypertensive Gastropathie u Enteropathie)	10 (21,3), 1 fehlend	21 (43,8)
Gastroösophageale Varizen	9 (18,8)	24 (50)
Aszites	8 (16,7)	12 (25)
Hypersplenismus	7 (14,9), 1 fehlend	14 (29,2)
Infarzierung (Leber, Milz oder Intestinum)	3 (6,3)	7 (14,6)
Varizenblutung	2 (4,2)	11 (22,9)
Hepatische Enzephalopathie	1 (2,1)	3 (6,3)

Die Verteilung der Komplikationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf wurden in einem Balkendiagramm verdeutlicht.

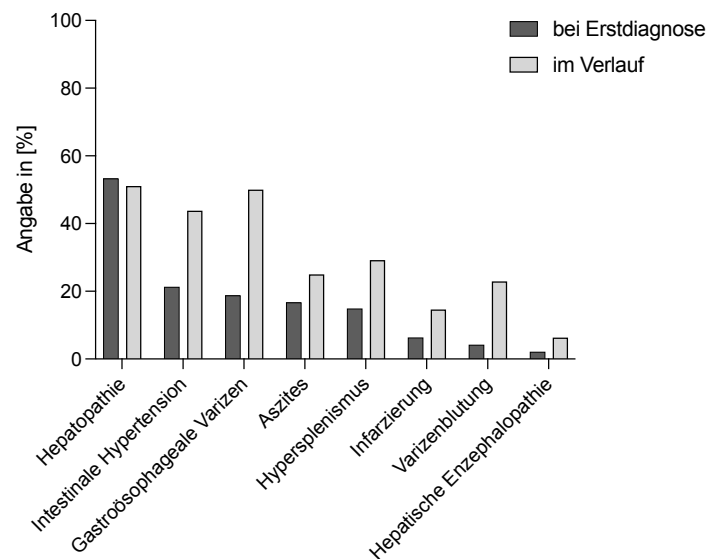


Abbildung 32: Balkendiagramm zur Darstellung von Komplikationen in der Non-Tumor-Kohorte
(n = 48, mehrfache Nennungen waren möglich)

Die häufigste Komplikation war die Hepatopathie (53,3%, n = 24), gefolgt von der intestinalen Hypertension (21,3%, n = 10), gastroösophagealen Varizen (18,8%, n = 9), Aszites (16,7%, n = 8) und Hypersplenismus (14,9%, n = 7). Infarzierung von intraabdominellen Organen, Varizenblutungen oder eine hepatische Enzephalopathie (HE) traten in diesem Kollektiv bei Erstdiagnose eher selten auf. Im Verlauf nahmen alle Komplikationen zahlenmäßig zu.

In der Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression und Log-Rank-Test wurde insbesondere auf das Auftreten von Varizen und Varizenblutungen eingegangen.

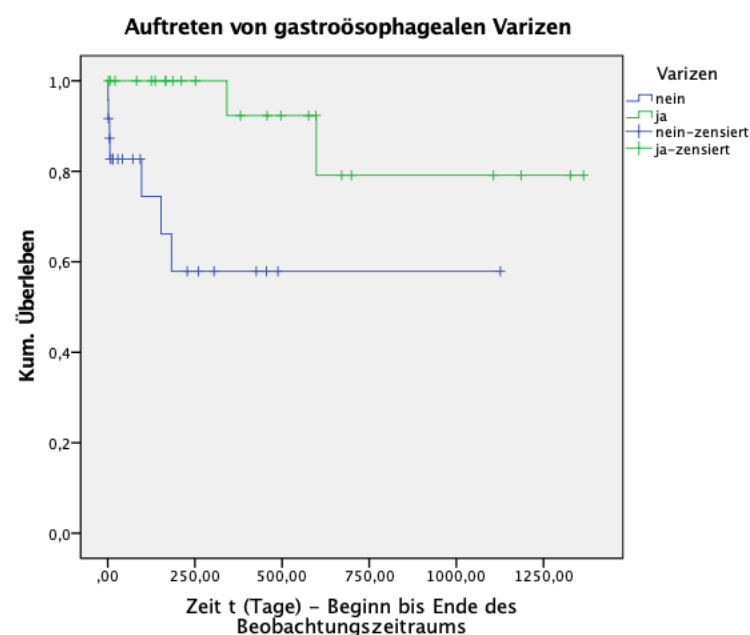


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne gastroösophageale Varizen in der Non-Tumor-Gruppe
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 7,088$, $p = 0,008$)

Der Log-Rank-Test ($\chi^2 (1) = 7,088$, $p = 0,008$) und die univariate Cox-Regressionsanalyse ($p = 0,019$, $HR = 0,141$) konnte einen signifikanten Unterschied für die Überlebensverteilung bei Patienten mit oder ohne gastroösophagealen Varizen im Verlauf der Beobachtung aufzeigen.

Tabelle 20: Cox-Regressionsanalyse Varizenvorkommen der PVT

Komplikationen	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Varizen bei ED	0,231	0,043 – 1,245	0,088
Varizenblutung bei ED	0,040	0,000 – 423,060	0,496
Gesamtes Auftreten von Gastroösophageale Varizen	0,141	0,027 – 0,721	0,019

ED: Erstdiagnose, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet

4.1.6. Bildgebende Diagnostik

Am häufigsten kam bei Erstdiagnose die CT-Untersuchung mit 79,2% (n = 38) zum Einsatz, gefolgt von der MRT-Diagnostik 6,3% (n = 3). Die Ultraschall-Untersuchung (4,2%, n = 2) wurde am seltensten zur Erstdiagnose in dieser Untersuchung genutzt (Abbildung 33).

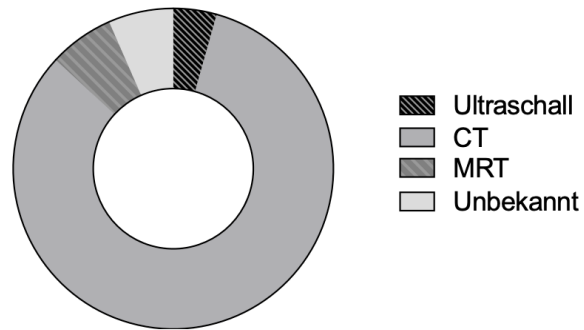


Abbildung 34: Kreisdiagramm zur Darstellung der Verteilung der Diagnosestellung des Non-Tumor Kollektivs

4.1.7. Therapie und kavernöse Transformation

In die Analyse der Therapie und dem natürlichen Verlauf wurden die therapeutischen Maßnahmen und die Entwicklung einer kavernösen Transformation als Verlaufsform der PVT betrachtet.

4.1.7.1 Therapie der PVT

Im Rahmen der Therapie der PVT wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen.

Tabelle 21: Durchgeführte Interventionen in der Non-Tumor-Kohorte

Interventionen	n = 48
	n (%)
Keine Intervention	17 (37,0)
Kausale Operation (TEA, Shunt, Transplantation)	5 (10,4)
Intervention TIPSS	4 (8,3)
Intervention Lyse	5 (10,4)
Intervention mechanische Lyse	1 (2,1)
Intervention Stent	2 (4,2)
Mehrfache radiologische Interventionen	7 (14,6)
Medikamentöse Vollantikoagulation	25 (52,1)
Medikamentöse prophylaktische Antikoagulation	5 (10,4)
Intervention und medikamentöse Antikoagulation	5 (10,4)

TEA: Thrombendarteriektomie, TIPSS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt

Die häufigste Intervention war die medikamentöse Vollantikoagulation (52,1%, n = 25), gefolgt von Operation, Lyse und prophylaktischer Antikoagulation (10,4%, n = 5). Keine Intervention erhielten 37% (n = 17). Bei 14,6% (n = 7) waren mehrfache radiologische Interventionen notwendig und 10,4% (n = 5) erhielten eine radiologische und eine medikamentöse Intervention.

In Abbildung 35 ist die Verteilung der therapeutischen Eingriffe grafisch als Balkendiagramm dargestellt.

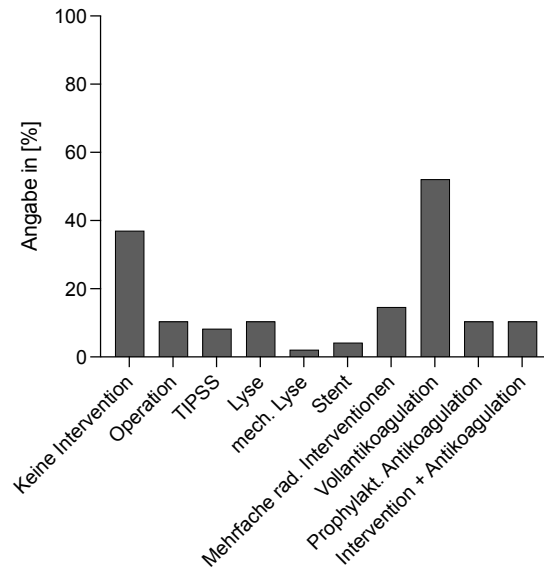


Abbildung 35: Balkendiagramm zur Darstellung der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen in der Non-Tumor-Kohorte

Im Folgenden wurde der Einfluss der verschiedenen Interventionen auf die Überlebenszeiten untersucht. Mittels Log-Rank-Test wurde berechnet, ob signifikante Unterschiede in Bezug auf das Versterben bestehen. Dabei wurden nur die gültigen Darstellungen berücksichtigt und auf die anderen Parameter wurde der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

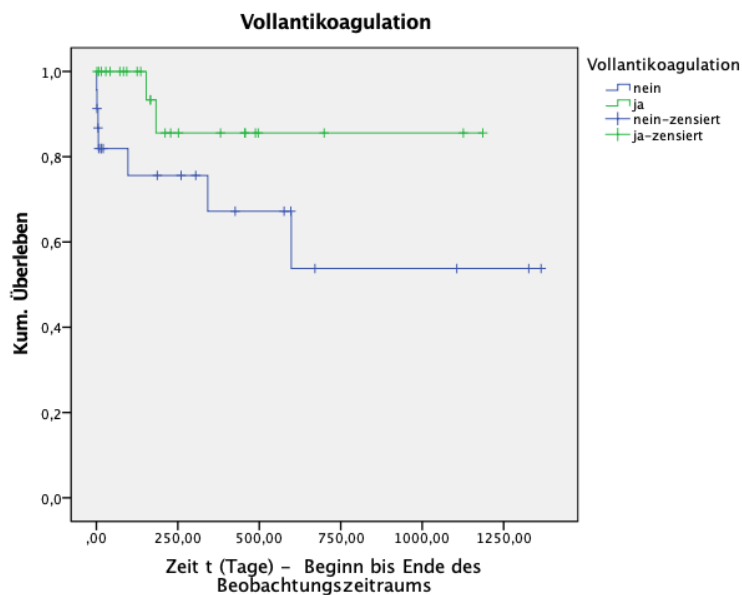


Abbildung 36 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne eine Vollantikoagulation im Non-Tumor-Kollektiv
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 3,137$, $p = 0,077$)

Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests zeigten, dass sich die Überlebensverteilungen mit oder ohne Vollantikoagulation nicht signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 3,137$ $p = 0,077$).

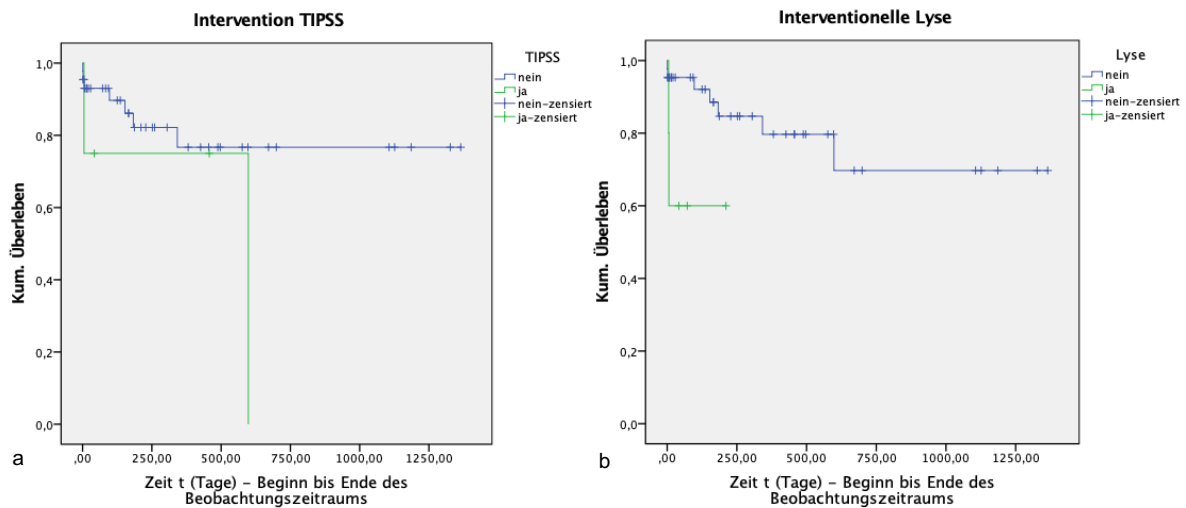


Abbildung 37 Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich von Patienten mit oder ohne eine Intervention im Non-Tumor-Kollektiv

- a) Intervention mittels TIPSS - Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 1,998, p = 0,157$)
 b) Intervention mittels interventioneller Lyse - Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 4,464, p = 0,035$)

Ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPSS) als Intervention zur Therapie einer PVT erbrachte in beiden statistischen Test keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeitverteilung. Dahingegen konnte für die interventionelle Lyse ein signifikanter Unterschied zwischen Interventionsgruppe und der Gruppe ohne Intervention berechnet werden Log-Rank ($\chi^2(1) = 4,464 p = 0,035$).

Für Interventionen wurden anschließend ebenfalls eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Cox-Regressionsanalyse der durchgeführten Interventionen in der Non-Tumor-Kohorte

Therapie	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Intervention TIPSS	2,960	0,610 – 14,352	0,178
Intervention Lyse	5,139	0,952 – 27,732	0,057
Medikamentöse Vollantikoagulation	0,265	0,055 – 1,283	0,099
Intervention und medikamentöse Antikoagulation	0,041	0,000 – 341,763	0,489

ED: Erstdiagnose, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet

Insgesamt ergab sich kein signifikanter Unterschied.

4.1.7.2. Kavernöse Transformation

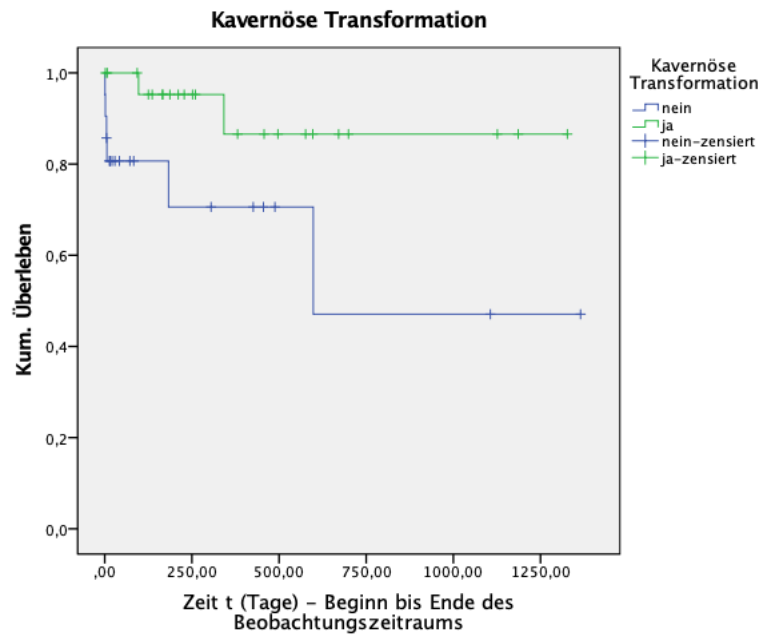


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich von Patienten mit und ohne eine kavernöse Transformation als Folge der ncPVT in der Non-Tumor-Kohorte
mittels Log-rank Test verglichen ($\chi^2(1) = 4,379$, $p = 0,036$)

Das Vorliegen einer Kavernösen Transformation zeigte einen Überlebensvorteil bei den Patienten der Non-Tumor-Kohorte ($\chi^2(1) = 4,379$ $p = 0,036$). In der Cox-Regressions-Analyse wurde ein HR = 0,209 und ein p-Wert = 0,057 ermittelt. Der Konfidenzintervall betrug 0,042 – 1,048.

4.2. Deskriptive und explorative Analyse der Tumor-Kohorte

4.2.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Kollektivs

Das Kollektiv der Tumor-Kohorte beinhaltet Patienten mit einem Tumorleiden als Grunderkrankung, bei denen eine Pfortaderthrombose (PVT) diagnostiziert wurde ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Zusammensetzung der Kohorte ist in Tabelle 21 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 23: Charakteristika der Tumor-Kohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Parameter	Tumor
Anzahl gesamt	n = 72
Geschlecht	n (%)
weiblich	21 (29,2)
männlich	51 (70,8)
Alter [Jahre] bei Erstdiagnose	Median (IQR) 65,2 (51,6 – 72,5)
BMI [kg/m²] bei Erstdiagnose	Median (IQR) 25,8 (22,6 – 28,7)
im Beobachtungszeitraum verstorben	n (%) 53 (73,6)
Medianer Beobachtungszeitraum [Jahre]	Median (IQR) 2,58 (0,75 - 9)

Daten gezeigt als Median mit Interquartilsabständen oder als Häufigkeiten und Prozentangaben
IQR: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index

Die Geschlechtsverteilung als Blockdiagramm zeigt die Abbildung 39.

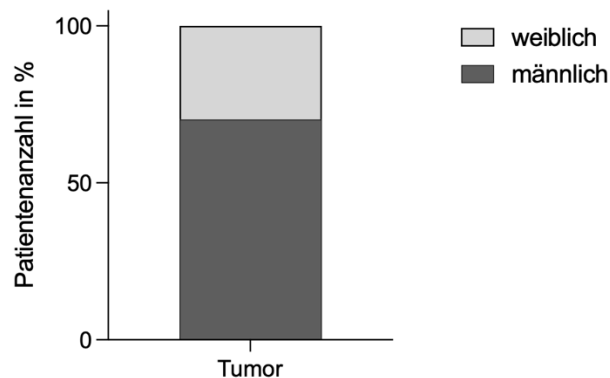


Abbildung 39: Geschlechtsverteilung der Tumor-Kohorte als gestapeltes Balkendiagramm

Bei einer Gesamtzahl von 72 Personen waren 70,8% (51 Personen) männlich und 29,2% (21 Personen) weiblich.

Das Medianalter der Patienten lag bei 65,2 Jahren und der durchschnittliche BMI aller Tumor-Patienten bei Erstdiagnose war 25,8 kg/m². Bei den Patienten in diesem Kollektiv lag der mediane Beobachtungszeitraum bei 2,58 Jahren, wobei 73,6%, und somit 53 Personen im Beobachtungszeitraum verstarben. In der folgenden Tabelle 24 sind diese im Vergleich zu den nicht-verstorbenen Patienten aufgetragen.

Tabelle 24: Charakteristika der Tumor-Kohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Vergleich verstorben vs. nicht-verstorben

Parameter	Verstorben	Nicht-Verstorben
Anzahl gesamt	n = 53	n = 19
Geschlecht	n (%)	n (%)
Weiblich	17 (32,1)	4 (21,1)
männlich	36 (67,9)	15 (78,9)
Alter [Jahre]	Median (IQR) 62,99 (55,4 – 71,94)	Median (IQR) 67,09 (48,3 – 72,96)
BMI [kg/m²]	Median (IQR) 25,4 (22,43 – 29,5)	Median (IQR) 26,07 (24,23 – 27,39)
BMI [kg/m²] am Ende des Beobachtungszeitraums	Median (IQR) 23,72 (20,9 – 27,63)	Median (IQR) 24,79 (23,83 – 27,07)
Medianer Beobachtungszeitraum [Jahre]	n (%) 1,92 (0,58 – 6,13)	n (%) 7,58 (2,15 – 14,3)

Daten gezeigt als Median mit Interquartilsabständen oder als Häufigkeiten und Prozentangaben
IQR: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index

Es verstarben doppelt so viele Männer wie Frauen. Diese waren im Median 4 Jahre jünger. Der Beobachtungszeitraum war bei den Verstorbenen kürzer. Der BMI bei nicht-verstorbenen Patienten und verstorbenen Patienten lag im Median bei Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums im normalgewichtigen Bereich. Patienten, die nicht-verstarben lagen mehrheitlich im oberen normwertigen Bereich.

Zur Überprüfung der Überlebenszeiten auf statistisch relevante Parameter im Gruppenvergleich wurde eine univariate Cox-Regression durchgeführt (Tabelle 25).

Tabelle 25: Explorative Überlebenszeitanalyse der Charakteristika Alter und BMI

Parameter	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Alter [Jahre]	1,002		0,879
BMI [kg/m²] bei ED	0,890	0,821 – 0,964	0,004
BMI [kg/m²] am Ende des Beobachtungszeitraums	0,911	0,85 – 0,977	0,009

Daten gezeigt als Median mit Interquartilsabständen oder als Häufigkeiten und Prozentangaben
p < 0,05 wird als signifikant betrachtet
BMI: Body-Mass-Index; OR: Odds Ratio; KI Konfidenzintervall, ED: Erstdiagnose

Das Alter der Patienten der Tumor-Kohorte lag im Median bei den verstorbenen Patienten bei 63 Jahren, bei den nicht-verstorbenen bei 67 Jahren. In der univariaten Cox-Regression ließ sich kein Unterschied der Überlebenszeit bezüglich des Alters darstellen (HR = 1,002, p = 0,879). Signifikante Unterschiede ergaben sich bei Patienten in Bezug auf den BMI bei ED und zum Ende des Beobachtungszeitraums (HR = 0,890, p = 0,004 bzw. HR = 0,911, p = 0,009).

In Abbildung 40 sind die Werte mittels Box-Plot-Diagramm dargestellt.

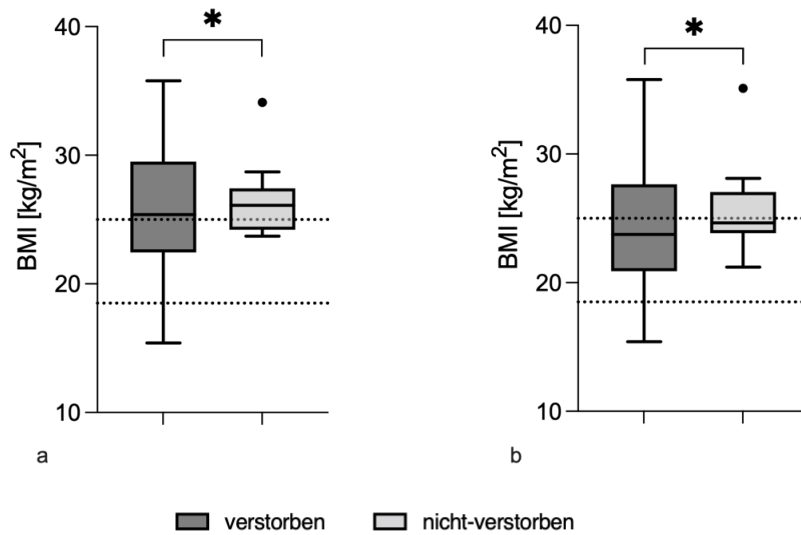


Abbildung 40: Boxplot für BMI der Patienten im Tumor-Kollektiv

a) BMI in kg/m^2 [Normwerte: 18,5-25] zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=63) HR = 0,890, p = 0,004

b) BMI in kg/m^2 [Normwerte: 18,5-25] zum Ende des Beobachtungszeitraums (n=62) HR = 0,911, p = 0,009

4.2.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen

Neben dem Hauptrisikofaktor einer malignen Grunderkrankung in der Gruppe des Tumor-Kollektivs konnten weitere ursächliche Faktoren für eine PVT identifiziert werden. In Tabelle 26 sind diese zusammengefasst und mit Häufigkeiten und Prozentangaben dargestellt. Dabei waren mehrfach Nennungen möglich.

Tabelle 26: Ursächliche Faktoren neben dem Tumorbedingen prothrombotischen Risikos der ncPVT

Parameter	Tumor
Anzahl gesamt	n = 72
Ursächliche Faktoren	n (%)
Intraabdominelle entzündliche Erkrankungen	6 (8,3)
Pankreatitis	5 (6,9)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	1 (1,4)
Operation	12 (16,7)
Gastrektomie	1 (1,4)
Störungen der Hämostase	11 (15,3)
Homocysteinämia	1 (2,1)
Z.n. nach einem oder mehrere thromboembolischer Ereignisse	10 (13,9)

Daten gezeigt als Häufigkeiten und Prozentangaben. Mehrfach Nennungen der ursächlichen Faktoren waren möglich.

Die Verteilung der Faktoren wurde in einem Balkendiagramm (Abbildung 41) verdeutlicht.

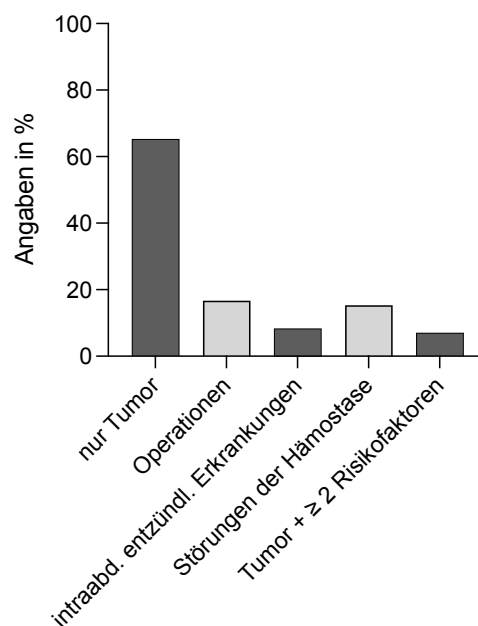


Abbildung 41: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der ursächlichen Faktoren einer PVT im Tumor-Kollektiv

Der häufigste additive ursächliche Faktor im untersuchten Kollektiv ist neben einer malignen Grunderkrankung eine Operation, die im Zusammenhang mit der Erstdiagnose durchgeführt wurde (16,7%). Es folgten in dieser Reihenfolge Störungen der Hämostase (15,3%) und intraabdominelle entzündliche Erkrankungen (8,3%). 47 (65,3%) Patienten hatten die maligne Grunderkrankung als einzigen Risikofaktor.

4.2.3. Laborparameter

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse der ermittelten Laborparameter dargestellt.

4.2.3.1. Leberwerte

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und am Ende des Beobachtungszeitraums wurden folgende Laborparameter zur Stoffwechselfunktion der Leber bestimmt und ausgewertet (Tabelle 27).

Tabelle 27: Leberparameter zum Zeitpunkt Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums

Laborparameter	Erstdiagnose			Ende des Beobachtungszeitraums			p-Wert
	n =	Median	IQR	n=	Median	IQR	
AST/GOT [U/L]	59	46,0	30,0-98,0	68	56,0	35,0-143,0	ns
ALT/GPT [U/L]	59	49,0	24,0-107,0	68	34,5	18,5-79,75	ns
Gamma-GT [U/L]	59	241,0	101,0-421,0	68	182,5	67,25-517,75	ns
Bilirubin [mg/dl]	58	0,945	0,51-1,5875	68	1,29	0,6-4,6275	ns
AP [U/L]	59	240,0	129,0-395,0	68	245,0	113,75-469,0	ns
Albumin [g/l]	54	26,50	20,75-34,0	67	24,0	19,0-33,0	ns

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, ns: nicht signifikant, IQR: Interquartilsabstand

Die ermittelten medianen Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von Bilirubin war normwertig. Die Werte von GOT, GPT, Gamma-GT und AP liegen oberhalb des Normbereichs. Albumin liegt als einziger Laborparameter unterhalb des Normbereichs. Zum Ende des Beobachtungszeitraums sind mit Ausnahme von GPT, alle Laborparameter erhöht. Albumin bleibt weiterhin unterhalb des Normbereichs.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums ergab sich für keinen der Werte.

Die Verteilung der Messwerte ist in den Abbildungen 42, 43 und 44 als Boxplotdiagramm dargestellt.

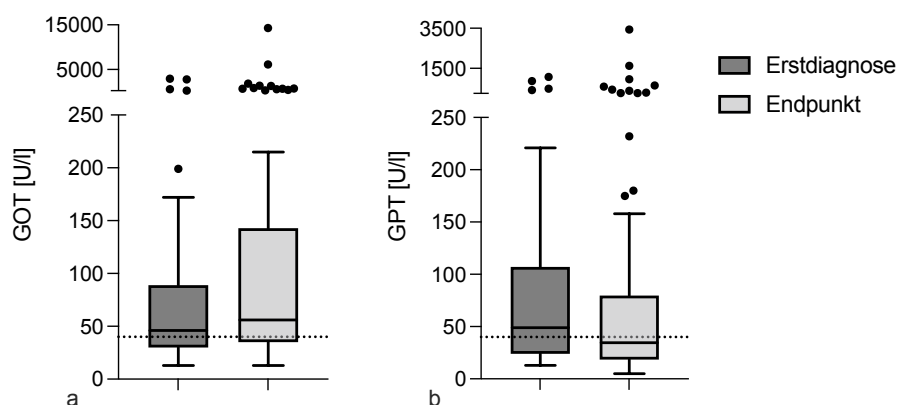


Abbildung 42: Boxplot der Transaminasen bei ED und zum Ende des Beobachtungszeitraums im Tumor-Kollektiv

a) GOT in U/l [Normwerte: ♀ ≤30 U/L; ♂ ≤35 U/L]

b) GPT in U/l [Normwerte: ♀ ≤35 U/L; ♂ ≤45 U/L]

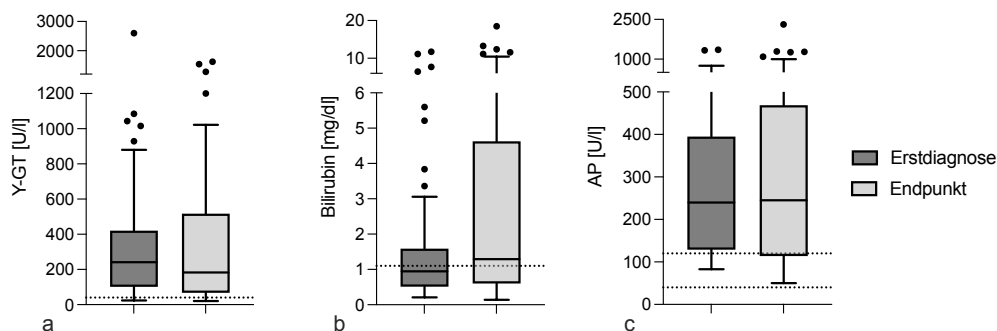


Abbildung 43: Boxplot der Cholestaseparameter bei ED und zum Ende des Beobachtungszeitraums im Tumor-Kollektiv

a) γ -Glutamyltransferase in U/l [Normwerte: ♀ ≤ 38 U/L; ♂ ≤ 55 U/L]

b) Bilirubin in mg/dl [Normwerte: $< 1,1$ mg/dL]

c) AP in U/l [Normwerte: ♀ 35-105 U/L; ♂ 40-130 U/L]

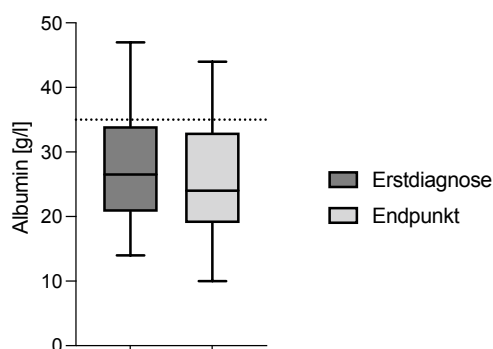


Abbildung 44: Boxplot für Albumin bei ED und zum Ende des Beobachtungszeitraums im Tumor-Kollektiv
[Normwerte: 35-50 g/L]

Die Tabellen 28 und 29 zeigen die explorative Überlebenszeitanalyse mittels univariater Cox-Regression.

Tabelle 28: Cox-Regressionsanalyse der Leberwerte bei Erstdiagnose

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
GOT [U/L]	47,0	30,50	1,000	0,999 – 1,001	0,821
GPT [U/L]	53,0	39,50	1,000	0,998 – 1,002	0,946
Gamma-GT [U/L]	245,0	158,00	1,001	1,000 – 1,001	0,070
Bilirubin [mg/dl]	1,02	0,58	1,054	0,937 – 1,186	0,381
AP [U/L]	283,0	155,50	1,002	1,001 – 1,003	0,002
Albumin [g/l]	27,50	23,00	0,973	0,941 – 1,007	0,115

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 29: Cox-Regressionsanalyse der Leberwerte zum Ende des Beobachtungszeitraums

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
GOT [U/L]	76,50	36,00	1,000	1,000 – 1,000	0,000
GPT [U/L]	40,00	30,50	1,001	1,000 – 1,001	0,008
Gamma-GT [U/L]	197,50	111,00	1,001	1,000 – 1,001	0,057
Bilirubin [mg/dl]	2,14	0,6450	1,142	1,069 – 1,220	< 0,001
AP [U/L]	307,00	140,00	1,001	1,000 – 1,001	0,006
Albumin [g/l]	23,00	33,00	0,952	0,921 – 0,985	0,005

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Signifikant sind die Ergebnisse zu Beginn des Beobachtungszeitraums nur bei der AP und am Ende auch für GOT und GPT. Ein signifikanter Unterschied zwischen verstorben und nicht-verstorben fand sich beim Bilirubin (p < 0,001) und Albumin (p = 0,005) auch nur zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Diese Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen 45 – 49 optisch als Boxplotdiagramm dargestellt.

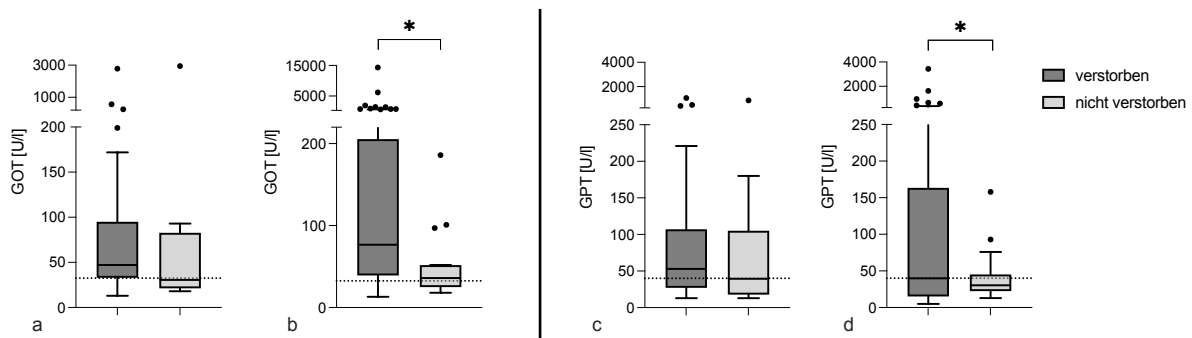


Abbildung 45: Boxplot der Transaminasen im Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

- a) GOT in U/l [Normwerte: ♀ ≤30 U/L; ♂ ≤35 U/L] bei ED (n=59), p = 0,821, HR = 1,000
- b) GOT in U/l [Normwerte: ♀ ≤30 U/L; ♂ ≤35 U/L] Ende der Beobachtung (n=68), p < 0,001, HR = 1,000
- c) GPT in U/l [Normwerte: ♀ ≤35 U/L; ♂ ≤45 U/L] bei ED (n=59), p = 0,946, HR = 1,001
- d) GPT in U/l [Normwerte: ♀ ≤35 U/L; ♂ ≤45 U/L] Ende der Beobachtung (n=68), p = 0,008, HR = 1,001

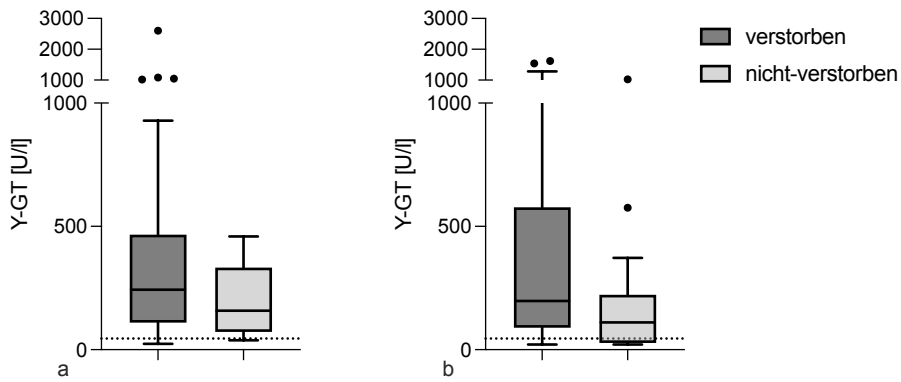


Abbildung 46: Boxplot der γ -Glutamyltransferase (γ -GT) im Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

a) γ -GT in U/l [Normwerte: ♀ ≤ 38 U/L; ♂ ≤ 55 U/L] bei ED (n=59), $p = 0,070$, HR = 1,001

b) γ -GT in U/l [Normwerte: ♀ ≤ 38 U/L; ♂ ≤ 55 U/L], Ende der Beobachtungszeitraum (n=68), $p = 0,057$, HR = 1,001

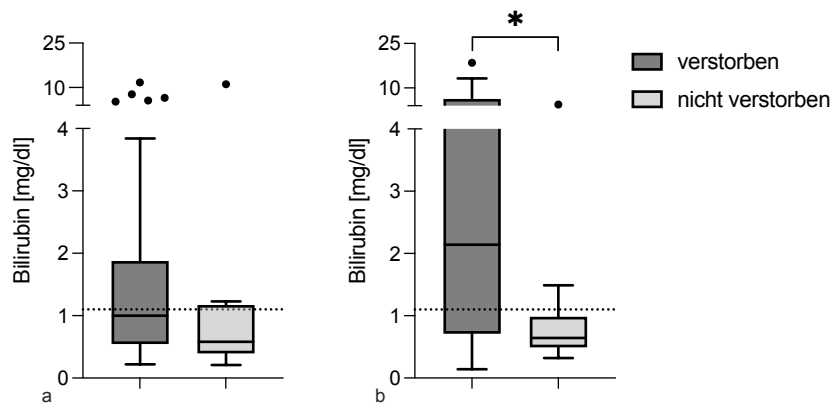


Abbildung 47: Boxplot für Bilirubin im Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: $< 1,1$ mg/dL]

a) Bilirubin in mg/dl bei Erstdiagnose (n=58), $p = 0,381$, HR = 1,054

b) Bilirubin in mg/dl zum Ende des Beobachtungszeitraums (n=68), $p = < 0,001$, HR = 1,142

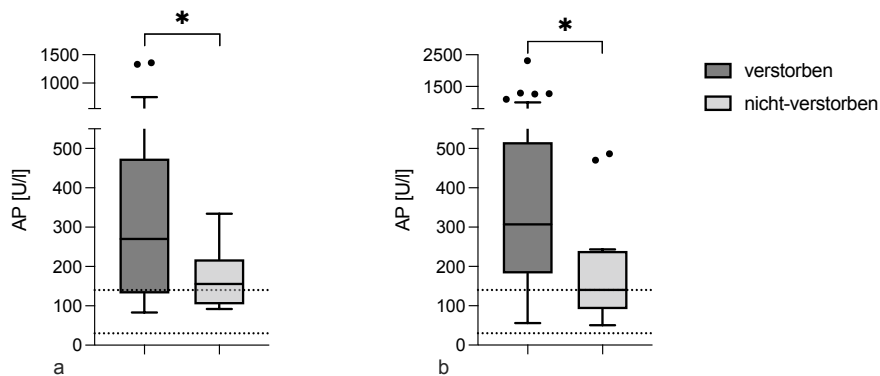


Abbildung 48: Alkalische Phosphatase (AP) im Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: ♀ 35-105 U/L; ♂ 40-130 U/L]

a) AP in U/L bei Erstdiagnose $p = 0,002$, HR = 1,002

b) AP in U/L zum Ende des Beobachtungszeitraums $p = 0,006$, HR = 1,001

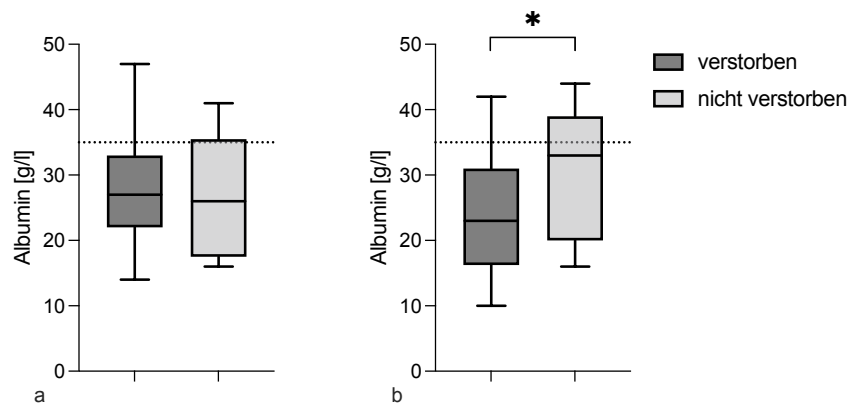


Abbildung 49: Albumin im Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: 35-50 g/L]

a) Albumin in g/L bei Erstdiagnose (n = 54) $p = 0,115$, HR = 0,973

b) Albumin in g/L zum Ende des Beobachtungszeitraums (n = 67) $p = 0,005$, HR = 0,952

4.2.3.2. Entzündungsparameter

Die Parameter zur Abschätzung der Entzündungsreaktion sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen aufgeführt.

Tabelle 30: Entzündungsparameter im Tumor-Kollektiv

Laborparameter	Erstdiagnose			Ende des Beobachtungszeitraums			p-Wert
	n =	Median	IQR	n=	Median	IQR	
Leukozyten [nl]	59	9,78	6,37-11,6	68	8,26	5,53-12,48	ns
CRP [mg/dl]	59	38,0	12,0-96,0	68	70,0	17,0-154,25	ns
LDH [U/L]	53	296,0	241,5-358,5	20	338,0	200,25-446,0	ns

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, ns : nicht signifikant, IQR: Interquartilsabstand

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums zeigten sich die Werte der Leukozyten im Median im normwertigen Bereich. Die Mediane der gemessenen Werte des CRPs und LDHs waren zu beiden Zeitpunkten erhöht.

Die Tabellen 31 und 32 zeigen die explorative Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression der ermittelten Laborparameter zur Entzündungsreaktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 31: Cox-Regressionsanalyse der Entzündungsparameter bei Erstdiagnose im Tumor-Kollektiv

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Leukozyten [nl]	8,83	8,92	?	?	?
CRP [mg/dl]	42,0	22,0	1,004	1,001 – 1,007	0,003
LDH [U/L]	296,50	196,00	0,998	0,991 – 1,005	0,624

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 32: Cox-Regressionsanalyse Entzündungsparameter zum Ende des Beobachtungszeitraums im Tumor-Kollektiv

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Leukozyten [nl]	9,56	6,81	1,025	1,003 – 1,047	0,027
CRP [mg/dl]	108,00	16,50	1,007	1,004 – 1,010	< 0,001
LDH [U/L]	365,50	204,00	1,000	1,000 – 1,001	0,022

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Zum Ende des Beobachtungszeitraums zeigen alle Werte einen signifikanten Unterschied auf. Bei Erstdiagnose ist dieser nur für das CRP messbar.

Die Ergebnisse des CRPs sind in Abbildung 50 optisch als Boxplotdiagramm dargestellt.

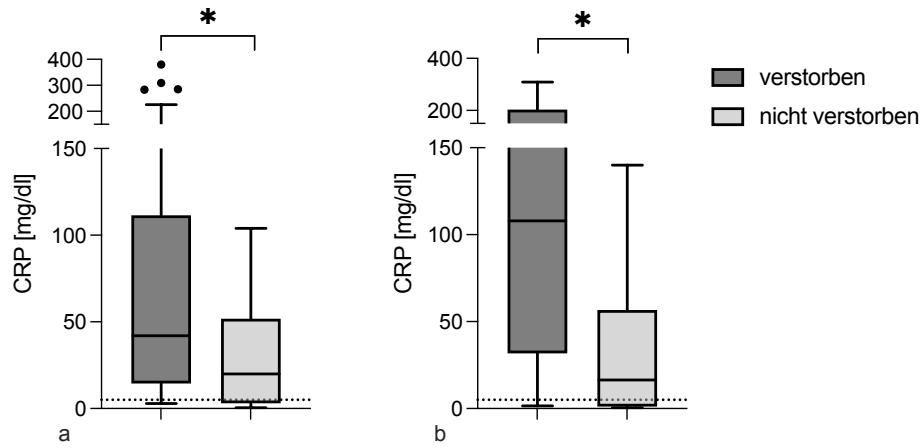


Abbildung 50: Boxplot des CRPs im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: <math>< 5 \text{ mg/dl}</math>]

a) CRP in mg/dl bei Erstdiagnose (n = 59) $p = 0,003$, HR = 1,004

b) CRP in mg/dl zum Ende des Beobachtungszeitraums (n = 68) $p < 0,001$, HR = 1,007

4.2.3.3. Elektrolyte und Retentionsparameter

Die Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen aufgeführt.

Tabelle 33: Retentionsparameter und Elektrolyte der Tumor-Kohorte

Laborparameter	Erstdiagnose			Ende des Beobachtungszeitraums			p-Wert
	n =	Median	IQR	n=	Median	IQR	
Kreatinin [mg/dl]	59	0,8	0,69-1,01	64	0,89	0,73-1,54	ns
Harnstoff [mg/dl]	58	15,5	11,0-21,00	54	20,5	13,75-42,0	0,0037
Natrium [mmol/L]	58	138,00	135,0-140,0	58	137,0	132,75-140,0	ns
Kalium [mmol/L]	58	4,0	3,68-4,33	60	4,1	3,83-4,5	ns

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet, ns : nicht signifikant, IQR: Interquartilsabstand

Im Median zeigten sich alle erhobenen Werte dieser Kategorie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums im normwertigen Bereich. Einzig beim Harnstoff ließ sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten feststellen (p = 0,0037).

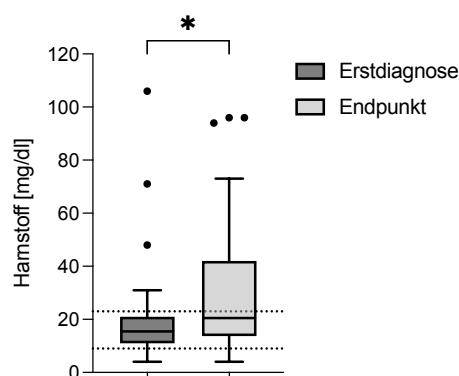


Abbildung 51: Boxplot des Harnstoffs bei Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums
 [Normwerte: ≤ 65 Jahre 9-23 mg/dL; > 65 Jahren <33 mg/dL]

Die Tabellen 34 und 35 zeigen die explorative Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression der ermittelten Laborparameter zur Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 34: Cox-Regressionsanalyse Retentionsparameter bei Erstdiagnose im Tumor-Kollektiv

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	0,84	0,71	1,366	0,838 – 2,229	0,211
Harnstoff [mg/dl]	16,0	12,0	1,017	1,002 – 1,032	0,026
Natrium [mmol/L]	138,00	138,00	1,012	0,935 – 1,097	0,762

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall, p < 0,05 wird als signifikant betrachtet

Tabelle 35: Cox-Regressionsanalyse Retentionsparameter zum Ende des Beobachtungszeitraums im Tumor-Kollektiv

Laborparameter	Median (verstorben)	Median (nicht-verstorben)	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	1,12	0,78	1,319	0,960 – 1,812	0,088
Harnstoff [mg/dl]	28,50	12,50	1,016	1,004 – 1,028	0,007
Natrium [mmol/L]	136,0	139,00	0,926	0,875 – 0,980	0,008

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall, $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet

Signifikante Unterschiede sind für Harnstoff zu Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraums messbar.

Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 52 und 53 optisch als Boxplotdiagramm dargestellt.

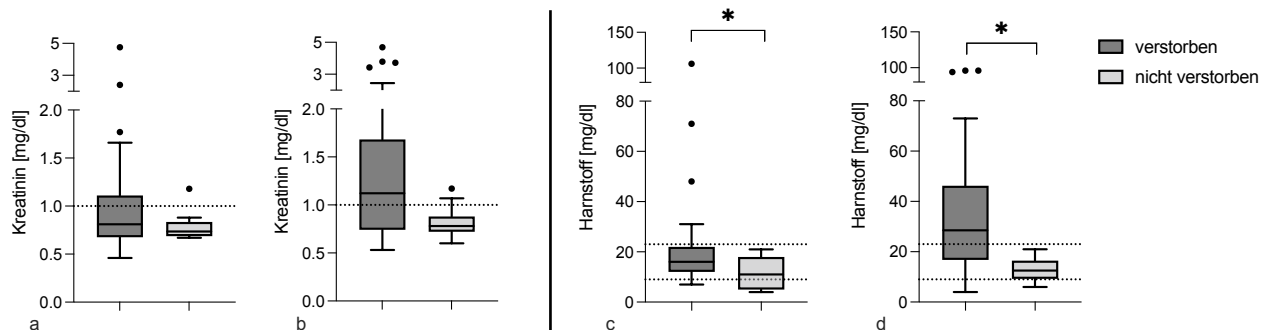


Abbildung 52: Boxplot für Kreatinin und Harnstoff im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Kreatinin Normwerte: ♀ ≤ 0,9 mg/dL; ♂ ≤ 1,1 mg/dL]

[Harnstoff Normwerte: ≤ 65 Jahre 9-23 mg/dL; > 65 Jahren < 33 mg/dL]

a) Kreatinin in mg/dL bei Erstdiagnose $p = 0,211$, HR = 1,366

b) Kreatinin in mg/dL zum Ende des Beobachtungszeitraums, $p = 0,088$, HR = 1,319

c) Harnstoff in mg/dL bei Erstdiagnose $p = 0,026$, HR = 1,017

d) Harnstoff in mg/dL zum Ende des Beobachtungszeitraums $p = 0,007$, HR = 1,016

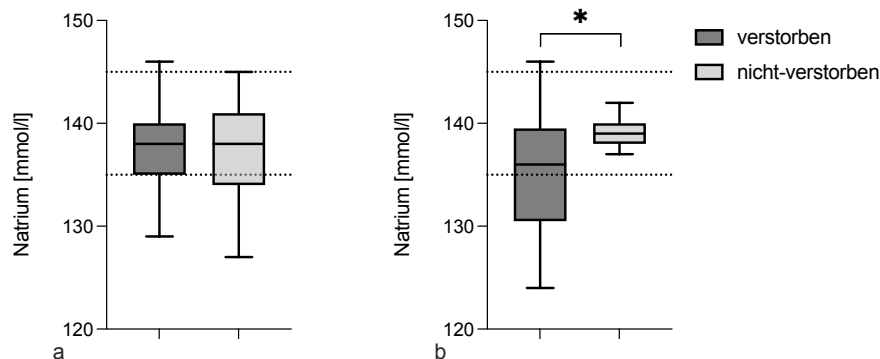


Abbildung 53: Boxplot für Natrium im Non-Tumor-Kollektiv im Vergleich verstorben und nicht-verstorben

[Normwerte: 135-145 mmol/L]

a) Natrium in mmol/L bei Erstdiagnose $p = 0,762$, HR = 1,012

b) Natrium in mmol/L zum Ende des Beobachtungszeitraums $p = 0,008$, HR = 0,926

4.2.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf

Im Folgenden ist die Verteilung des Auftretens von Symptomen in der Tumor-Gruppe bei Erstdiagnose aufgeführt. Diese sind in Tabelle 36 zusammengefasst und mit Häufigkeiten und Prozentangaben dargestellt. Die Verteilung der Symptome wurde in einem Balkendiagramm (Abbildung 53) verdeutlicht. Da das Datenmaterial zu diesem Untersuchungskomplex lückenhaft war, mussten drei Patienten aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen werden. Untersucht und analysiert wurden hier 69 Patienten.

Tabelle 36: Klinische Präsentation der Tumor-Kohorte

Unspezifische Klinik	bei Erstdiagnose	Im Verlauf
	n (%)	n (%)
	n = 69, 3 fehlend	n = 69, 3 fehlend
asymptomatisch	13 (18,8)	14 (20,3)
Unspezifische Beschwerden	49 (71,0)	48 (69,6)
Abdominelle Schmerzen	29 (42)	19 (27,5)
Chronische abd. Schmerzen		17 (23,9)
Übelkeit	4 (5,8)	6 (8,7)
Klinisch Ikterus	16 (23,5)	31 (44,9)
Gewichtsverlust	27 (39,1)	29 (42)
Fieber	10 (14,5)	7 (10,1)

Daten gezeigt als Häufigkeiten und Prozentangaben, Mehrfachnennungen der Symptome waren möglich.

Das häufigste Symptom bei Erstdiagnose war mit 42% der abdominelle Schmerz, gefolgt von Gewichtsverlust (39,1%) und klinischem Ikterus (23,5%). Beinahe alle Symptome nahmen im Verlauf zahlenmäßig zu. Fieber und der abdominelle Schmerz konnten im Verlauf allerdings reduziert werden.

Die Verteilung der unspezifischen Symptome wurde in einem Balkendiagramm (Abbildung 54) verdeutlicht.

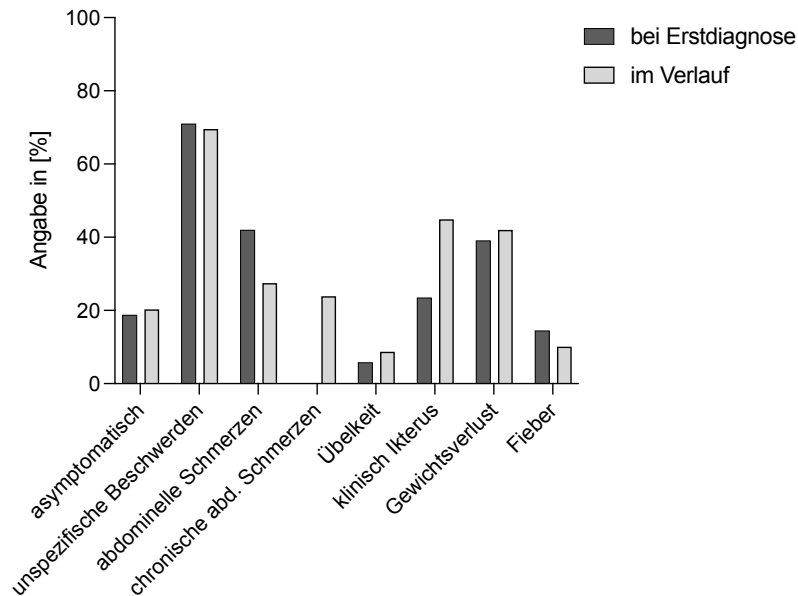


Abbildung 54: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der unspezifischen Symptome im Tumor-Kollektiv

Im Folgenden wurde der Einfluss der unspezifischen Symptome auf die Überlebenszeiten untersucht. Mittels Log-Rank-Test wurde berechnet, ob signifikante Unterschiede in Bezug auf das Versterben bestehen. Dabei wurden nur die gültigen Darstellungen berücksichtigt und auf die anderen Parameter wurde der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

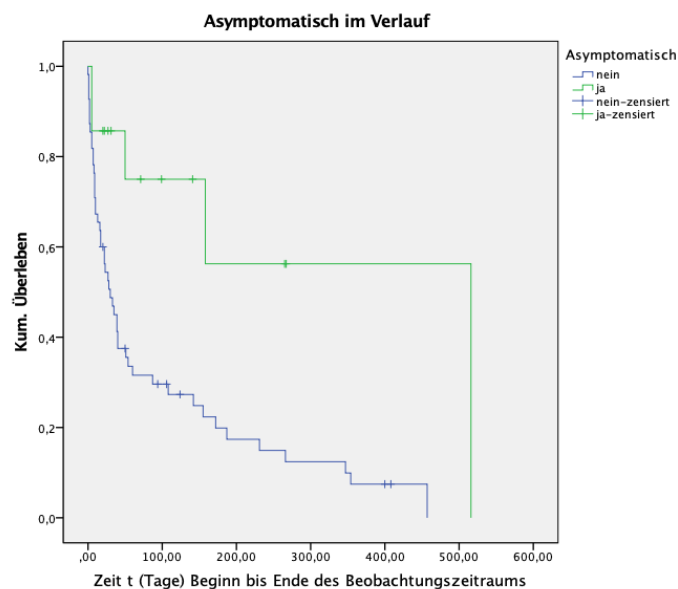


Abbildung 55 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne einen klinisch asymptomatischen Verlauf in der Tumor-Kohorte
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 8,369$, $p = 0,004$)

Etwa 20% der Patienten waren bei Erstdiagnose und im Verlauf klinisch asymptomatisch (im Verlauf 14 von 96. Patienten). Im Log-Rank-Test konnte gezeigt werden, dass sich die Überlebensverteilungen signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 8,369$ $p = 0,004$).

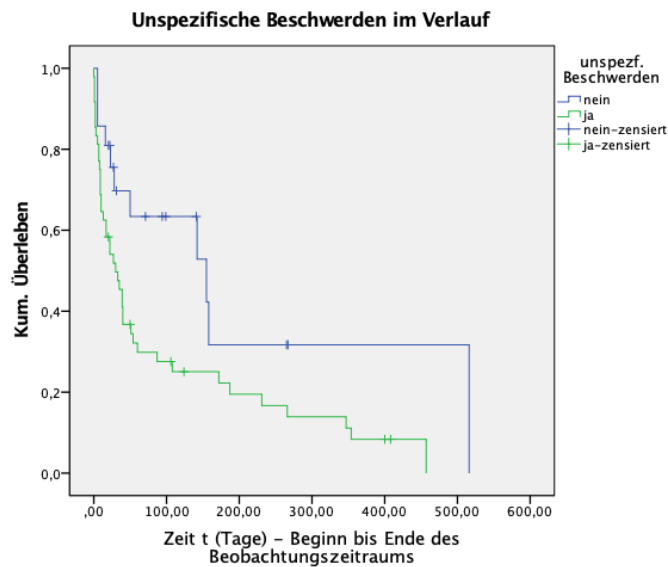


Abbildung 56 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne unspezifische Beschwerden im Verlauf in der Tumor-Kohorte
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 5,200$, $p = 0,023$)

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums gaben 48 von 69 Patienten an, unter unspezifischen Beschwerden zu leiden. Davon verstarben 42 Patienten. Der Log-Rank-Test zeigt, dass sich die Überlebensverteilungen der Gruppen mit und ohne unspezifische Symptome signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 5,200$, $p = 0,023$).

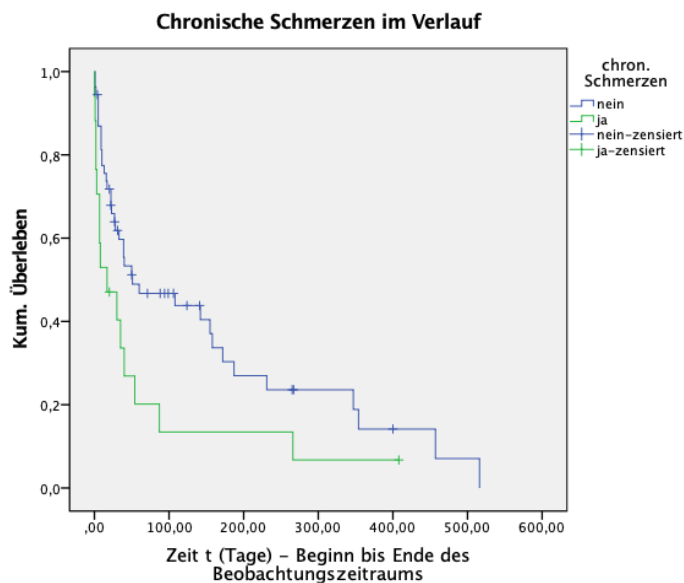


Abbildung 57 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne chronische Schmerzen in der Tumor-Kohorte
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 4,662$, $p = 0,031$)

Ein chronischer Schmerz trat bei 17 Patienten von 71 auf. Davon verstarben 15 Patienten im Beobachtungszeitraum. Der Log-Rank-Test zeigt, dass sich die Überlebensverteilungen der Gruppen mit und ohne chronische Schmerzen signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 4,662$ $p = 0,031$).

Es ergab sich kein Unterschied in der Überlebenszeitverteilung bei Auftreten von Fieber (Log rank $\chi^2(1) = 1,982$, $p = 0,159$), Gewichtsverlust (Log rank $\chi^2(1) = 1,335$, $p = 0,248$), klinischem Ikterus ($p = 0,116$) oder abdominellen Schmerzen (Log rank $\chi^2(1) = 0,519$, $p = 0,471$) bei Erstdiagnose.

Für diese Einflussfaktoren wurden anschließend eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Cox-Regressionsanalyse allgemeiner klinischer Parameter

Klinik	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Asymptomatisch bei ED	0,637	0,299 – 1,360	0,244
Asymptomatisch im Verlauf	0,250	0,090 – 0,695	0,008
Ikterus bei ED	1,658	0,871 – 3,157	0,124
Ikterus im Verlauf	1,347	0,781 – 2,323	0,284

ED: Erstdiagnose, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall, $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet

Ein Unterschied im Vergleich zwischen verstorben und nicht-verstorben ergab sich nur bei Patienten mit einem asymptomatischen Verlauf.

Tabelle 38: Spezifische klinische Präsentation in der Tumor-Kohorte

Spezifische Klinik	bei Erstdiagnose	im Verlauf
	n (%)	n (%)
	n = 72	n = 72
Verschlechterung der Hepatopathie bei ED	47 (65,3)	
Akutes Abdomen	6 (8,5)	10 (14,1)
Sepsis	4 (5,6)	14 (19,7)
ECOG ≥ 2	18 (25,0)	41 (56,9)

Daten gezeigt als Häufigkeiten und Prozentangaben, Mehrfachnennungen der Symptome waren möglich.
ED: Erstdiagnose, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Die Verteilung der spezifischen klinischen Präsentationen wurde in dem folgenden Balkendiagramm verdeutlicht.

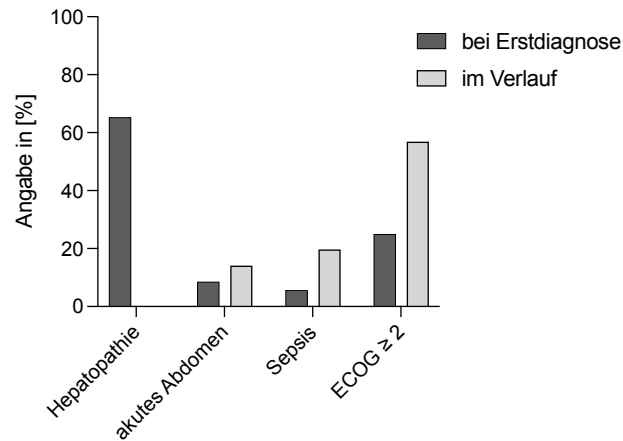


Abbildung 58: Balkendiagramm zur Darstellung der spezifischen Klinik der Tumor-Kohorte

Im Folgenden wurde der Einfluss der spezifischen klinischen Parameter auf die Überlebenszeiten untersucht. Mittels Log-Rank-Test wurde berechnet, ob signifikante Unterschiede in Bezug auf das Versterben bestehen. Dabei wurden nur die gültigen Darstellungen berücksichtigt und auf die anderen Parameter wurde der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

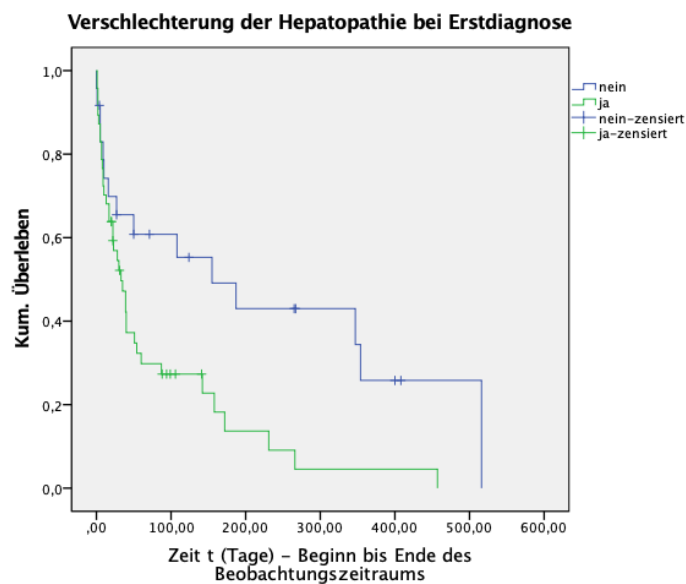


Abbildung 59 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne eine Verschlechterung der Hepatopathie bei Erstdiagnose in der Tumor-Kohorte
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 6,526, p = 0,011$)

Eine Verschlechterung der Leberfunktion zeigte sich bei 47 von 71 Patienten, 38 verstarben in diesem Kollektiv. In beiden angewandten Tests zur Überlebenszeitanalyse zeigten sich signifikante Unterschiede in der Überlebensverteilung bei Patienten mit und ohne Auftreten einer Verschlechterung der Hepatopathie bei Erstdiagnose (Cox-Regressionsanalyse: $p = 0,013, HR = 2,251$; Log-Rank-Test: $\chi^2(1) = 6,526, p = 0,011$).

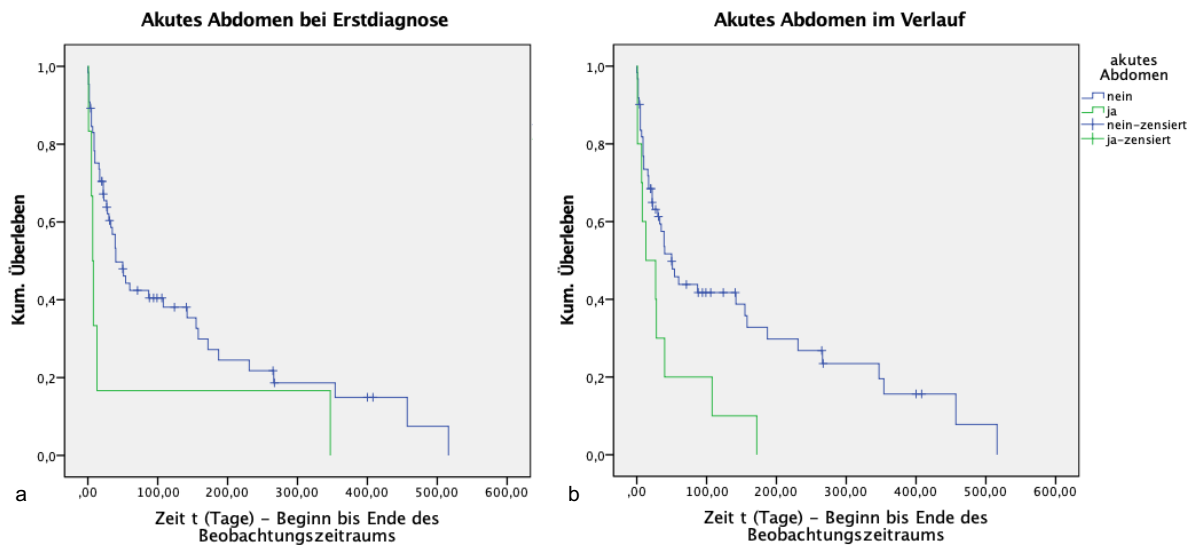


Abbildung 60 Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne akutes Abdomen Erstdiagnose in der Tumor-Kohorte

a) bei Erstdiagnose, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 3,980$, $p = 0,046$)
 b) im Verlauf des Beobachtungszeitraums, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 5,862$, $p = 0,015$)

Bei 8,33% der Patienten (6 Personen) zeigte sich im Rahmen der Erstdiagnose ein akutes Abdomen. Alle 6 Personen verstarben im Verlauf. Im Log-Rank-Test ($\chi^2(1) = 3,980$, $p = 0,046$) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitverteilung. Dieser Unterschied ließ sich mittels Cox-Regressionsanalyse nicht reproduzieren ($p = 0,055$, $HR = 2,342$). Ein akutes Abdomen im Verlauf war im Verlauf nach Cox-Regressionsanalyse und Log Rank Test signifikant unterschiedlich ($p = 0,020$, $HR = 2,309$).

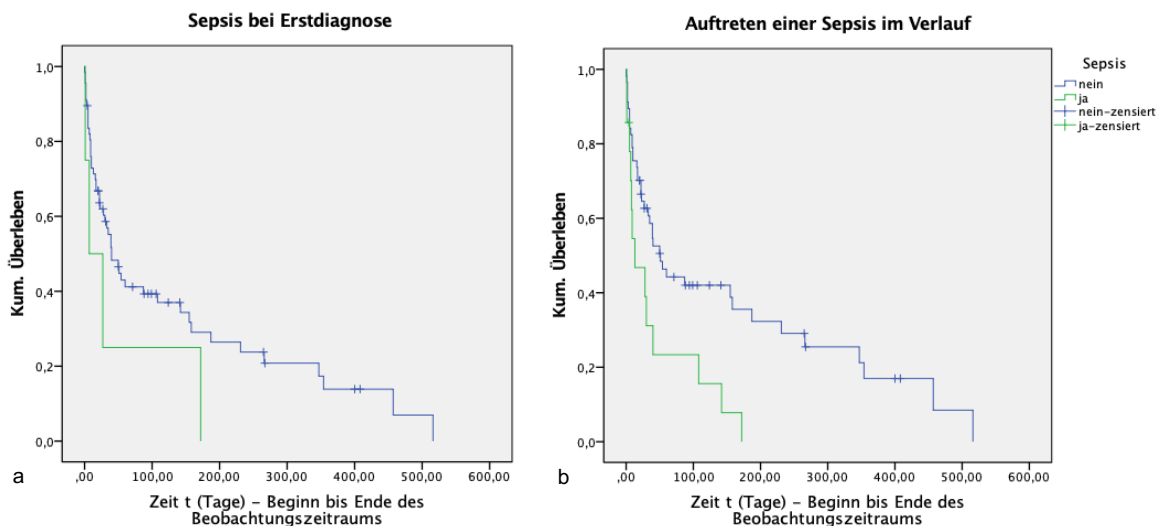


Abbildung 61 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne Sepsis in der Tumor-Gruppe

a) bei Erstdiagnose, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 1,936$, $p = 0,164$)
 b) Verlauf des Beobachtungszeitraums, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 7,243$, $p = 0,007$)

Eine Sepsis trat im Rahmen der Erstdiagnose bei 4 Patienten auf, wobei alle Patienten mit einer Sepsis bei Erstdiagnose verstarben. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Sepsis in der Überlebenszeitanalyse. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums entwickelten insgesamt 14 Personen eine Sepsis, davon verstarben 13. Hier konnte im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($\chi^2(1) = 7,243$, $p = 0,007$).

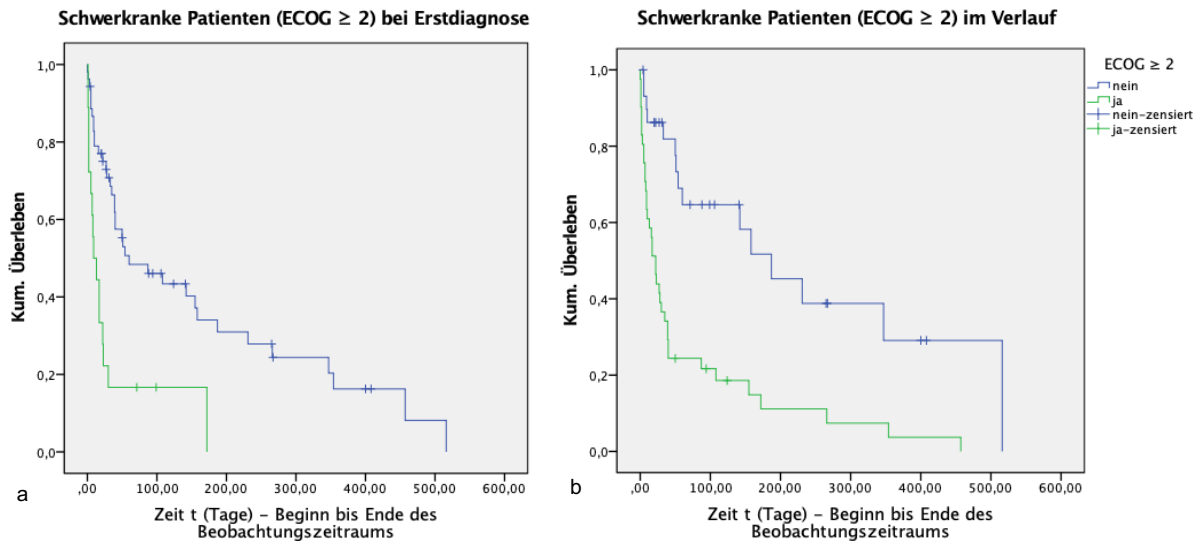


Abbildung 62 Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne einem ECOG ≥ 2 (schwerkrank) in der Tumor-Kohorte

a) bei Erstdiagnose, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 13,803$, $p < 0,001$)

b) im Verlauf bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 16,839$, $p < 0,001$)

Bei Erstdiagnose und am Ende des Beobachtungszeitraums wurde der ECOG-Status der Patienten erhoben, um eine Einschätzung für den Schweregrad des Krankheitszustandes zu erhalten. 18 Patienten hatten in dieser Kohorte bei Erstdiagnose einen ECOG ≥ 2 . Im Verlauf stieg dieser Anteil auf 41 Patienten an. Der Log-Rank-Test und die univariate Cox-Regressionsanalyse konnten zu beiden Zeitpunkten nachweisen, dass sich die Überlebenszeitverteilungen von Patienten mit einer ECOG ≥ 2 oder < 2 signifikant voneinander unterscheiden.

Für diese speziellen klinischen Einflussfaktoren wurden anschließend ebenfalls eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 39 Cox-Regressionsanalyse spezieller klinischer Parameter

Klinik	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Verschlechterung der Hepatopathie bei ED	2,251	1,186 – 4,271	0,013
Akutes Abdomen bei ED	2,342	0,983 – 5,578	0,055
Akutes Abdomen im Verlauf	2,309	1,143 – 4,668	0,020
Sepsis bei ED	2,033	0,727 – 5,689	0,177
ECOG \geq 2 bei ED	3,049	1,636 – 5,682	<0,001
ECOG \geq 2 im Verlauf	3,381	1,818 – 6,287	<0,001

p < 0,05 wird als signifikant betrachtet; ED: Erstdiagnose, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen verstorben und nicht-verstorben ergaben sich bei den Parametern Verschlechterung der Hepatopathie bei Erstdiagnose (HR = 2,251, p = 0,013), akutes Abdomen im Verlauf (HR = 2,309, p = 0,02), und ECOG \geq 2 bei Erstdiagnose (HR = 3,049, p < 0,001) und im Verlauf (HR = 3,381, p < 0,001).

4.2.5. Komplikationen

In den folgenden Tabellen sind die Komplikationen, die im Rahmen der Erstdiagnose der PVT miterfasst wurden, aufgeführt. Diese sind mit Häufigkeiten und Prozentangaben in Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: Komplikationen der PVT in der Tumor-Kohorte

Komplikationen	bei Erstdiagnose	im Verlauf
	n = 71	n = 71
	n (%)	n (%)
Hepatopathie	47 (67,2), 1 fehlend	60 (84,5)
Aszites	14 (19,7)	33 (46,5)
Gastroösophageale Varizen	9 (12,7)	15 (21,1)
Varizenblutung	0	1 (1,4)
Hypersplenismus	8 (11,5)	13 (18,5)
Intestinale Hypertension (portal-hypertensive Gastropathie u Enteropathie)	7 (9,9)	12 (16,9)
Hepatische Enzephalopathie	2 (2,8)	6 (8,4)
Spontan bakterielle Peritonitis	0	4 (5,6)

Daten gezeigt als Häufigkeiten und Prozentangaben, mehrfach Nennungen der Komplikationen waren möglich

Die Verteilung der Komplikationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf wurden in einem Balkendiagramm (Abbildung 63) verdeutlicht.

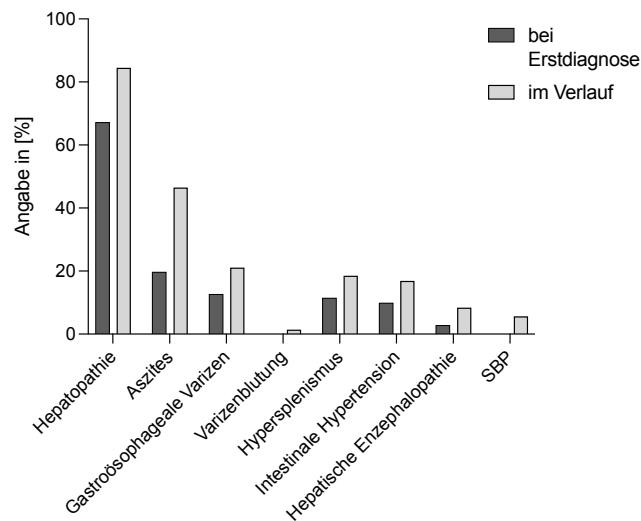


Abbildung 63: Balkendiagramm zur Darstellung von Komplikationen in der Tumor-Kohorte (n = 71, mehrfache Nennungen waren möglich)

Die häufigste Komplikation bei Erstdiagnose war die Hepatopathie (67,2%, n = 47), gefolgt von Aszites (21,3%, n = 10), gastroösophagealen Varizen (12,7%, n = 9), Hypersplenismus (11,5%, n = 8) und intestinaler Hypertension (9,9%, n = 7). Varizenblutungen oder eine hepatische Enzephalopathie (HE) traten in diesem Kollektiv bei Erstdiagnose selten auf. Im Verlauf nahmen alle Komplikationen zahlenmäßig zu.

In der Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression und Log-Rank-Test wurde insbesondere auf das Auftreten von Aszites und einer spontanbakteriellen Peritonitis (SBP) im Verlauf des Beobachtungszeitraums eingegangen.

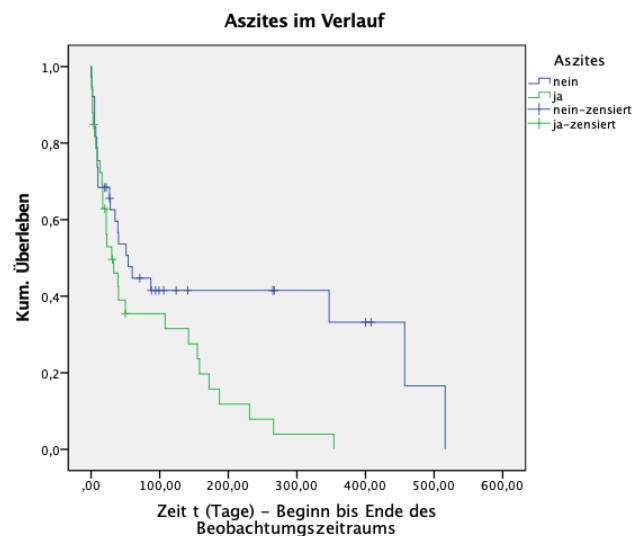


Abbildung 64 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne Aszites im Verlauf in der Tumor-Kohorte
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 4,906$, $p = 0,027$)

Bei 33 Patienten (46,5%) wurde im Verlauf Aszites festgestellt werden. Davon verstarben 87,8% (n=29) im Beobachtungszeitraum. Es konnte in beiden statistischen Test (Cox-Regression, Log-Rank-Test) ein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung festgestellt werden.

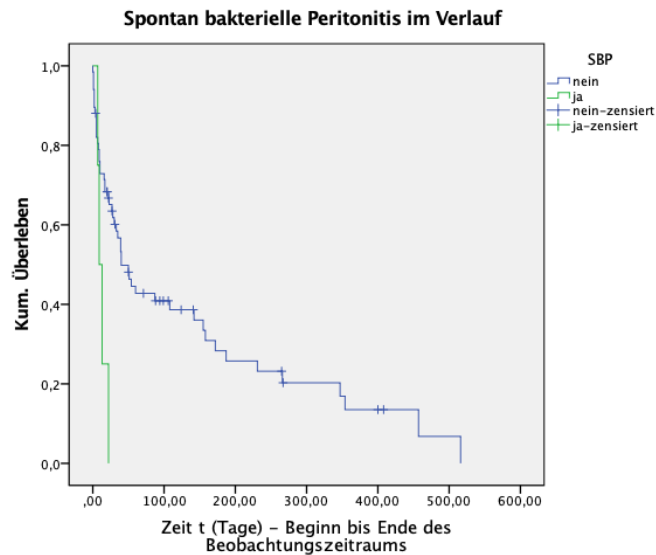


Abbildung 65 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne eine Spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) im Beobachtungszeitraum Tumor-Kohorte
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 6,035$, $p = 0,014$)

Der Log-Rank-Test ($\chi^2(1) = 6,035$, $p = 0,014$) und die univariate Cox-Regressionsanalyse ($p = 0,023$, HR = 3,478) konnte einen signifikanten Unterschied für die Überlebensverteilung bei Patienten mit oder ohne eine SBP im Verlauf der Beobachtung aufzeigen.

Tabelle 41: Cox-Regressionsanalyse ausgewählter Komplikationen

Komplikationen	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Aszites	1,858	1,060 – 3,256	0,030
SBP im Verlauf	3,478	1,188 – 10,179	0,023

$p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet
ED: Erstdiagnose, SBP: Spontan bakterielle Peritonitis, HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen verstorben und nicht-verstorben ergaben sich bei den Parametern Aszites (HR = 1,858, $p = 0,030$) und beim Auftreten einer SBP im Verlauf (HR = 3,478, $p = 0,023$).

4.3.6. Bildgebende Diagnostik

Das Einschlusskriterium in dieser Untersuchung war der Nachweis einer PVT im CT oder MRT. Eine Diagnosesicherung und Erstdiagnose war allerdings auch noch durch andere Verfahren möglich. Im folgenden Diagramm ist die Verteilung der verwendeten Verfahren für die Erstdiagnosestellung im Kollektiv der Tumor-Patienten dargestellt (Abbildung 66).

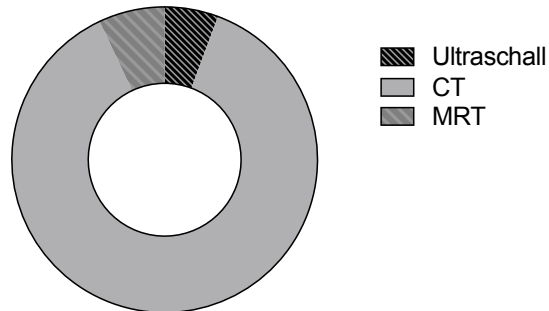


Abbildung 66: Kreisdiagramm zur Darstellung der Verteilung der verwendeten Bildgebung im Tumor-Kollektiv

Am häufigsten kam die CT-Untersuchung im Rahmen der Erstdiagnose mit 86,1% (n = 62) zum Einsatz, gefolgt von der MRT-Diagnostik 6,9% (n = 5). Die Ultraschall-Diagnostik kam in dieser Untersuchung am seltensten vor mit 5,6% und 4 dokumentierten Fällen in dieser Kohorte.

4.2.7. Therapie und kavernöse Transformation

In die Analyse der Therapie und dem natürlichen Verlauf wurden die therapeutischen Maßnahmen und die Entwicklung einer kavernösen Transformation als Verlaufsform der PVT betrachtet.

4.2.7.1. Therapie der PVT

Im Rahmen der Therapie der PVT wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen.

Tabelle 42: Durchgeführte Interventionen in der Tumor-Kohorte

Interventionen	n = 48
	n (%)
Keine Intervention	40 (57,1)
Kausale Operation (TEA, Shunt, Transplantation)	3 (4,2)
Intervention TIPSS	3 (4,2)
Intervention Lyse	0
Intervention mechanische Lyse	1 (1,4)
Intervention Stent	2 (2,8)
Mehrfache radiologische Interventionen	2 (2,8)
Medikamentöse Vollantikoagulation	23 (32,8)
Medikamentöse prophylaktische Antikoagulation	9 (12,5)
Intervention und medikamentöse Antikoagulation	5 (6,9)

TEA: Thrombendarteriektomie, TIPSS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt

Die häufigste durchgeführte Therapie war die medikamentöse Vollantikoagulation (32,8%, n = 23), gefolgt von der prophylaktischer Antikoagulation (12,5%, n = 9). Keine Intervention erhielten 57,1% (n = 40). Bei 2,8% (n = 2) waren mehrfache radiologische Interventionen notwendig und 6,9% (n = 5) erhielten eine radiologische und eine medikamentöse Intervention.

In Abbildung 65 ist die Verteilung der therapeutischen Eingriffe grafisch dargestellt.

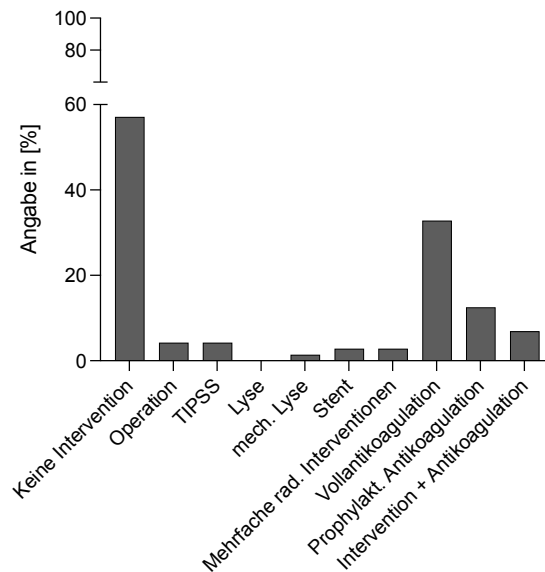


Abbildung 67: Balkendiagramm zur Darstellung der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen in der Tumor-Kohorte

Im Folgenden wurde der Einfluss der Interventionen auf die Überlebenszeiten untersucht. Mittels Log-Rank-Test wurde berechnet, ob signifikante Unterschiede in Bezug auf das Versterben bestehen.

Die medikamentöse Vollantikoagulation kam nach den Patienten, die keine Intervention bezüglich der PVT erhielten, am häufigsten vor. Es ließ sich im Log-Rank-Test kein Unterschied zwischen den Gruppen Verstorben vs. Nicht-verstorben nachweisen ($\chi^2(1) = 0,008$ $p = 0,930$). Ebenso zeigten sich die interventionellen Verfahren ohne Einfluss auf die Überlebenszeit (radiologische Interventionen Log Rank $\chi^2(1) = 1,393$ $p = 0,238$).

Tabelle 43: Cox-Regressionsanalyse der durchgeführten Interventionen in der Tumor-Kohorte

Therapie	HR (Exp(B))	95% KI	p-Wert
Intervention TIPSS	0,800	0,193 – 3,309	0,758
Medikamentöse Vollantikoagulation	0,974	0,537 – 1,765	0,930
Intervention und medikamentöse Antikoagulation	0,465	0,113 – 1,916	0,289

HR (Exp(B)): Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet

Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.7.2. Kavernöse Transformation

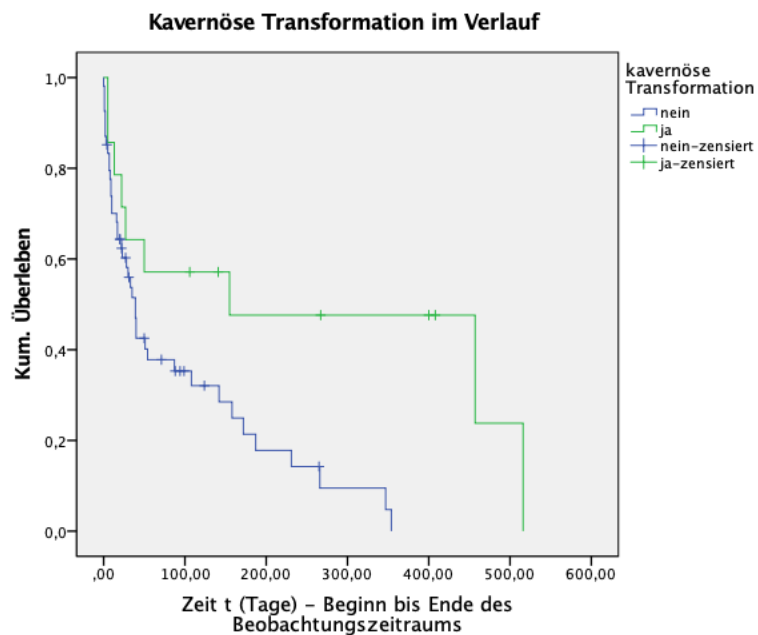


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich von Patienten mit und ohne eine kavernöse Transformation als Folge der PVT im Tumor-Kollektiv
Log-Rank Test ($\chi^2(1) = 6,108$, $p = 0,013$)

Im Verlauf der Analyse des Therapiemanagements wurde die Entwicklung einer kavernösen Transformation mitbetrachtet. 14 Patienten entwickelten eine kavernöse Transformation, davon verstarben 9 im Beobachtungszeitraum. Im Log-Rank-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne eine kavernöse Transformation nachgewiesen werden ($\chi^2(1) = 6,108$ $p = 0,013$). In der Cox-Regressionsanalyse war ebenfalls ein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,018$ und $HR = 0,365$).

5 Diskussion

5.1. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf eine retrospektive Analyse von Daten aus Patientenakten der I. Medizinischen Klinik an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und ist somit eine Single-Center-Studie. Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2016 die Diagnose einer Pfortaderthrombose (PVT) gestellt wurde. Der Zeitraum wurde groß gewählt um bei niedriger Inzidenz eine entsprechend höhere Fallzahl zu erhalten. Erfasst wurden die Daten zwischen der Erstdiagnose der PVT bis zur letzten Konsultation der Patienten in der Universitätsmedizin. Patienten, die gleichzeitig die Diagnose einer Leberzirrhose bzw. hepatozellulären Karzinoms (HCC) aufwiesen, wurden explizit aus dieser Arbeit ausgeschlossen. Zur Auswertung kommen 120 Fälle, die auf zwei Gruppen verteilt wurden. Die Gruppe Non-Tumor (nicht-zirrhotisch, nicht-maligne, ncPVT) mit 48 Patienten und die Gruppe Tumor (nicht-zirrhotisch, maligne) mit 72 Patienten. Als retrospektives Studiendesign weist diese Arbeit auch die damit verbundenen Nachteile wie eine mögliche Verzerrung durch unvollständige, fehlende oder ungenaue Daten auf. Auch ist die Untersuchung als Single-Center-Studie und den daraus resultierenden Einschränkungen zur bewerten.

Die anschließende Datenanalyse erfolgte auf Basis der Auswertung digitalisierter bzw. archivierter Krankenakten, Arztbriefen, Untersuchungsergebnissen, Pflegekurven, Epikrisen, Laborwerten sowie radiologischer und endoskopischer Bilddokumentationen. Die notwendigen Laborwerte wurden aus dem Laborprogramm Lauris Client gewonnen. Nachfolgend wurden alle Daten in die Register-Datenbank überführt und eine Excel-Tabelle zusammengetragen. Anschließend wurden sie in die Statistikanalyseprogramme SPSS und Prism 10 übertragen und ausgewertet. Zu jedem Patienten wurden insgesamt 244 Parameter ermittelt, die ein möglichst umfangreiches Bild über die klinischen Verläufe erbringen sollten. Für die Menge an ermittelten Parameter bildete die Fallzahl der Kollektive eine zu geringe Anzahl, um Fehler-unanfällige Analysen im Sinne von multiplen Testen zu vermeiden.

Der Qualitätssicherung bei der statistischen Auswertung dienten eine Einarbeitung in die verwendeten Software-Systeme sowie die ständige Rücksprache mit dem betreuenden Arzt und dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz. Trotz sorgfältiger Arbeitsweise sind einzelne Interpretations- und Übertragungsfehler nicht auszuschließen.

5.2. Analyse der Non-Tumor-Kohorte

5.2.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Non-Tumor-Kollektivs

In dieser Untersuchung waren die Patienten zwischen 36,4 und 55,6 Jahren alt, der Median betrug bei Erstdiagnose 43,6 Jahre. Im medianen Beobachtungszeitraum von 14,5 Jahren verstarben 9 Patienten (18,75%) im als Median ermittelten Alter von 51,3 Jahren.

Patienten mit einem höheren Alter waren häufiger in der Gruppe der verstorbenen Patienten. Das Alter war in der univariaten Cox-Regression mit einem höheren Risiko zu versterben verbunden (HR = 1,058, $p = 0,009$). Ein Zusammenhang mit dem Alter und einer schlechteren Prognose ist in den Studien von Condat et al. beschrieben. Die Mortalität bei Auftreten einer ncPVT ist laut seinen Ergebnissen eng verbunden mit einem fortgeschrittenen Alter (50). Somit kann diese Aussage bestätigt werden.

Von den insgesamt 48 Patienten in dieser Gruppe waren 21 Frauen (44%) und 27 Männer (56%). Männer sind auch in der Literatur häufiger von einer PVT betroffen als Frauen (80). Ein Einfluss auf die Prognose ließ sich in dieser Arbeit nicht zeigen. Auch in der Literatur ließen sich entsprechende Hinweise finden. So gibt Parikh et al. und Cohen et al. an, dass keine Geschlechterüberlegenheit bei der nicht-zirrhatischen (nicht-malignen) Pfortaderthrombose (ncPVT) zu beobachten sei (16,26,81).

Der als Median berechnete BMI blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum gleich und war für eine Prognose bei ED ebenfalls ungeeignet. Hier könnten Untersuchungen, die Frailty und Sarkopenie mit einschließen den Einfluss auf die Prognose klären.

5.2.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen

Die Entstehung einer nicht-zirrhatischen, nicht-malignen Pfortaderthrombose kann auf den Boden einer Vielzahl von Ursachen beruhen (15). Die Prognose und damit das Überleben oder die Entwicklung von Komplikationen hängt häufig unmittelbar mit der zugrundeliegenden Erkrankung sowie der frühzeitigen Diagnosestellung zusammen (4). Deshalb ist die Kenntnis von ursächlichen Faktoren bzw. Grunderkrankungen enorm wichtig. Im eigenen Patientenkollektiv konnten folgende ursächlichen Faktoren ausgemacht werden. 45,8% litten an einer Störung der Hämostase bzw. einer Thrombophilie. Mit absteigender Häufigkeit folgten intraabdominelle entzündliche Erkrankungen (39,6%), Operationen (18,8%) und das Myelodysplastische Syndrom (MDS) mit 14,6%. Während 37,5% der Patienten mehr als zwei ursächliche Faktoren hatten, traten bei 25% der Patienten keine Risikofaktoren auf.

Ögren et al. (15) beschreibt in seiner Autopsie-Studie zur Prävalenz der Pfortaderthrombose die akute Infektion und inflammatorische Prozesse als die häufigste Ursache einer nicht-zirrhatischen, nicht-malignen PVT. Eine genauere Untersuchung zum Vorliegen von Störungen der Hämostase hatte er nicht vorgenommen. Die EASL Guidelines sehen eine Prävalenz bezüglich der Störungen der Hämostase von 35% (56). Das Myelodysplastische Syndrom war laut Ögren et al. einer der selteneren ursächlichen Faktoren bezogen auf das Gesamtrisiko (15). In der Arbeit von Kiladjian et al. (41) fand sich der Nachweis von einem MDS in 37% der untersuchten Fälle mit einer nicht-malignen, nicht-zirrhatischen PVT. Der Nachweis wurde hier in einer multizentrischen Untersuchung mittels Knochenmarksbiopsie und Genmutationsnachweis erbracht. In den meisten klinischen Studien fehlen hier

strukturierte Untersuchungen, daher finden sich in der Literatur variable Angaben zum Vorliegen insbesondere der hämatologischen Grunderkrankungen (15, 54, 78).

Nicht selten sind mehrere ursächliche Faktoren gleichzeitig bei Vorliegen einer PVT zu finden (34,82). Sogaard et al (53) spricht in einer vergleichbaren Analyse ebenfalls von ca. 40%.

In 14% der von Ögren et al. (15) untersuchten Fälle fand er keinen ursächlichen Faktor für das Vorliegen einer Pfortaderthrombose. Wenn man die Fälle der Zirrhose und Malignombedingen PVT herausrechnet, lägen diese Angaben bei ca. 50%.

Es macht also Sinn, bei Erstdiagnose einer PVT eine gründliche Diagnostik mit Ursachenforschung und insbesondere ein Screening auf Gerinnungserkrankungen einzuleiten, um bei dem häufig multifaktoriellen Geschehen die infrage kommende Grunderkrankungen möglichst zielgenau mit therapieren zu können.

5.2.3. Laborparameter

Die Labordiagnostik bietet laut der Literatur wenig aussagekräftige Hinweise für das Bestehen einer PVT oder deren Verlauf (16). Auch lassen sich hierzu nur wenige Studien finden. In dieser Arbeit wurde eine umfangreiche Analyse der erhobenen Laborparameter durchgeführt. Es gibt Hinweise, die daraufhin deuten, dass eine Einbeziehung der Laborwerte zur Prognoseeinordnung sinnvoll sein kann.

5.2.3.1. Leberwerte

Zur Beurteilung der Syntheseleistung und Funktion der Leber wurden die folgenden Laborwerte in die Analyse einbezogen: GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin, Alkalische Phosphatase (AP) und Albumin. Insgesamt sanken alle Werte, der zunächst erhöhten Leberparameter bei Erstdiagnose, mit Ausnahme von Albumin, im Beobachtungszeitraum.

Die Aussagen zu den Messwerten dieser Untersuchung decken sich mit den Analysen von Cohen et al. (16). Nach seinem Review über Ätiologie und klinischer Präsentation der PVT sind bei Erstdiagnose einer PVT üblicherweise normwertige bis leicht erhöhte Leberwerte (Transaminasen, Bilirubin und AP) zu erwarten. Auch Brown et al. (64) und die EASL Guidelines (54) bestätigen diese Beobachtungen. Eine tiefergehende Analyse bezogen auf das Versterben oder den Verlauf dieser Laborparameter erfolgte bisher nicht.

In der hier angeschlossenen Cox-Regressionsanalyse konnten nur beim Bilirubin und Albumin Hinweise auf einen Prognoseeinfluss gefunden werden. Bei den Messwerten des Bilirubins zeigte sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums zwar kein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen der verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten (HR = 1,090, $p = 0,105$), jedoch war dieser zum Ende signifikant nachweisbar ($p < 0,001$). Patienten mit einem höher gemessenen Bilirubin im Verlauf hatten im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren Messwert ein 1,46-fach höheres Risiko zu versterben (HR = 1,457). Es kann daher angenommen werden, dass das Vorliegen von erhöhten Bilirubin-Werten im Verlauf einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellen. Das Risiko ist zu versterben ist bei erhöhtem Bilirubin um 45,7% erhöht. Es lässt sich vermuten, dass ein Cutoff-Wert existieren könnte, der mit einer Prognoseverschlechterung einhergeht. Dieser kann bei $n = 9$ Patienten jedoch nicht ausgemacht werden. Hier sollten weitere Untersuchungen angeschlossen werden.

Beim Albumin zeigt sich ein gegenläufiger Effekt. Höhere bis normwertige Messwerte wurden eher in der Gruppe der nicht-verstorbenen Patienten gemessen. Auch hier erheben sich jeweils zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (HR = 0,824, p = 0,018) und zum Ende des Beobachtungszeitraums (HR = 0,886, p = 0,012) signifikante Unterschiede. Höhere Werte des Albumins als Parameter für die Lebersynthese wirken sich positiv auf die Überlebenszeit aus.

Zuletzt bleibt die Analyse der Laborparameter in dieser Arbeit schwierig, da unterschiedliche Beobachtungsintervalle und Daten zum Ende des Beobachtungszeitraums von primär rehospitalisierten Patienten vorliegen. Man kann allerdings vermuten, dass insgesamt ein persistierender Leberschaden oder eine Synthesestörung der Leber einen negativen Einfluss auf die Prognose haben.

5.2.3.2. Entzündungsparameter

Zur Beurteilung einer Infektion, Entzündung oder Gewebeschädigung, welche die Entstehung einer PVT begünstigen, wurden die Laborparameter Leukozyten, CRP und LDH bestimmt. Dies erfolgte bei Erstdiagnose und am Ende des Beobachtungszeitraumes.

Nach Auswertung der Daten mit der Cox-Regressionsanalyse, lassen sich folgende Aussagen treffen. Die für die Leukozyten berechneten Median-Werte waren zwischen dem Patientenkollektiv „verstorben“ und „nicht-verstorben“ bei Erstdiagnose (p = 0.049, HR = 1,167) und noch viel deutlicher bei Ende des Beobachtungszeitraumes (p = 0,007, HR = 1,047) in Bezug auf die Überlebenszeit signifikant unterschiedlich. Anhand des Hazard Ratios kann angenommen werden, dass pathologisch erhöhte Leukozytenzahlen insbesondere bei Erstdiagnose ein negativer prognostischer Einfluss sein könnten. Eine sterile Inflammation kann nicht gegen infektiöse Inflammation abgegrenzt werden. Auch beim CRP zeigte sich zum Ende des Beobachtungszeitraumes ein signifikanter Unterschied (p = 0,002, HR = 1,020). Hier lagen deutlich mehr Werte oberhalb des Normwertes in der Gruppe der verstorbenen Patienten als bei den nicht-verstorbenen Patienten. Das Risiko mit einem erhöhten CRP früher zu versterben, lag somit bei 2%. Das LDH lieferte bei diesem Analyseverfahren für die Ausgangsfragestellung keine verwertbaren Ergebnisse.

Festzuhalten ist, dass Infektionen bzw. inflammatorische Prozesse Einfluss auf das Entstehen und den Verlauf einer PVT nehmen (25,26) und pathologisch erhöhte Entzündungsparameter wie Leukozyten und ggf. weniger das CRP prognoserelevant sind.

5.2.3.3. Elektrolyte und Retentionsparameter

Patienten mit einem erhöhten Kreatinin bei Erstdiagnose haben in dieser Analyse im Vergleich zu Patienten mit Normwerten ein 7,38-fach erhöhtes Risiko zu sterben (HR = 7,375). Auffällig war, dass der Medianwert im Kollektiv verstorben einzig beim Kreatinin und auch nur bei der Erstdiagnose oberhalb des Normwertes lag.

Bei den Werten des Harnstoffs ist der HR-Wert zu den jeweiligen Zeitpunkten das Ereignisrisiko ungefähr gleich groß (HR = 1). Der Medianwert blieb dabei stets normwertig

Anhand der Hazard Ratio kann angenommen werden, dass ein normwertiges Natrium einen prognostisch günstigen Faktor darstellen könnte (p = 0,656, HR = 0,953). Der Einfluss einer akuten oder chronischen Nierenschädigung als Ausdruck einer systemischen Reaktion oder einem chronischen Krankheitsverlauf könnte hier ein prognoserelevanter Hinweis sein.

Insbesondere eine Nierenschädigung zu Beginn der Erkrankung kann hier prognoseentscheidend sein.

Kommt man abschließend auf die eingangs gestellte Frage zurück, ob sich aussagekräftige Laborparameter finden lassen, die bei Erstdiagnose einer PVT prognoserelevant sind, lassen sich folgende Aussagen festhalten. Eine persistierend schlechte Leberfunktion und extrahepatische Organdysfunktion sowie Inflammation bei Erstdiagnose sind prognostisch wahrscheinlich ungünstig. Insgesamt sind hier Einschränkungen bei dem kleinen Untersuchungskollektiv mit wenig verstorbenen Patienten zu sehen. Ebenso wird bei diesem vielfach unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsbild mit multifaktorieller Genese noch eine Menge an Forschungsarbeit nötig sein.

5.2.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf

Das klinische Erscheinungsbild einer PVT variiert sehr stark und kann unter Umständen auch ausschließlich asymptomatisch verlaufen (15,17). Die Symptome können einzeln in Erscheinung treten, aber auch in Kombination das klinische Bild prägen (46).

In dieser Arbeit ist das Hauptsymptom der Patienten bei Erstdiagnose der abdominelle Schmerz mit 64,4% (n = 29), gefolgt von Übelkeit (26,7%, n = 12), klinischem Ikterus (22,2%, n = 10), Gewichtsverlust (18,2%, n = 8) und Fieber (18,2%, n = 8). 20,8% der Patienten (n = 7) gaben an keine Symptome zu haben. In der vergleichbaren Literatur wird der abdominelle Schmerz ebenfalls als das am meisten auftretende Symptom beschrieben (53,56,72,83,84), was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt. Jedoch sind die Werte in der Literatur bis zu 90% angegeben, also wesentlich höher. In dieser Arbeit wurden die chronische und die akute PVT nicht getrennt voneinander betrachtet, was einen Vergleich mit einigen Arbeiten erschwert, da insbesondere der abdominelle Schmerz bei Erstdiagnose ein Hinweis für ein akutes Geschehen sein kann (56,72). Die weiteren klinischen Anzeichen wie Übelkeit, Gewichtsverlust und Fieber werden auch in der Literatur als klinische Symptome genannt (16,64,85).

Sogaard et al. (53) hat ein vergleichbares Kollektiv (n = 48) mit einer nicht-zirrhatischen, nicht-malignen PVT untersucht. Hier wurden folgende klinische Parameter ermittelt: abdominelle Schmerzen mit 71% (n = 34), Fieber mit 31% (n = 15), Gewichtsverlust 33% (n = 16). Während diese Werte mit denen in der vorliegenden Arbeit gut vergleichbar sind, fallen die Angaben zum Fieber und dem Gewichtsverlust wiederum beinahe doppelt so hoch aus. Angaben zur Prognoserelevanz fehlten in dieser Untersuchung.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve und dem Log-Rank-Test wurden für die klinischen Parameter der Einfluss auf das Überleben ermittelt. Dabei zeigte sich ein positiver Einfluss bei Patienten, die asymptomatisch waren (p = 0,003). Ein persistierender abdomineller Schmerz (p = 0,001), Fieber im Verlauf (< 0,001) oder ein klinischer Ikterus bei Erstdiagnose (< 0,001) oder im Verlauf (<0,001) zeigten einen negativen Einfluss auf das Überleben. Diese Einflussfaktoren wurden anschließend in einem multivariaten Cox-Regressionsmodell ausgewertet. Demnach kann angenommen werden, dass der asymptomatische Verlauf (p = 0,125) für die Prognose nur eine untergeordnete Rolle spielt. Einen negativen Einfluss auf die Prognose haben persistierende abdominelle Schmerzen (HR = 8,241, p = 0,004), und ein klinischer Ikterus (bei

ED HR = 6327,154, $p = 0,563$, im Verlauf HR = 12,436, $p = 0,001$). Das Risiko für Patienten mit einem persistierenden abdominellen Schmerz zu versterben war 8,24 mal so hoch wie ohne diese Symptomatik.

Das Auftreten eines klinischen Ikterus bei einer PVT ist in der Literatur beschrieben, allerdings fehlen auch hier erneut Angaben zur Prognoserelevanz (26). Zum Ende des Beobachtungszeitraums zeigte sich, dass Patienten mit einem klinischen Ikterus im Vergleich zu Patienten ohne einen Ikterus ein 12,44-fach so hohes Risiko haben zu sterben (HR = 12,436, $p = 0,001$). Das bedeutet, dass das Auftreten eines Ikterus insbesondere im Verlauf der Erkrankung einen Einfluss auf die Prognose hat. Bestätigen lässt sich diese Hypothese durch die bereits im Kapitel über die Leberparameter diskutierten Verlaufs-Werte des Bilirubins. In dieser Arbeit war ein erhöhter Bilirubinwert als objektiver Laborparameter im Beobachtungszeitraum ein prognostisch ungünstiger Faktor.

Speziellere klinische Parameter, bzw. Parameter, die bei besonders schwer erkrankten Patienten auftraten, wurden im Folgenden untersucht. Auch hier wurde zunächst eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt und mittels Log-Rank-Test auf seine Unterschiede untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer intensivmedizinischen Behandlung bei Erstdiagnose ($p=0,028$) und im Verlauf ($p=0,013$) signifikant früher verstarben als Patienten, die diese Therapie nicht benötigten. Gleiches gilt für Patienten mit einer Sepsis (ED $p=0,040$, Verlauf $p = 0,009$) oder einem intraabdominellen Abszess ($p=0,003$). Auch der prognostische Einfluss für Patienten mit Intensivtherapie fiel mit einem Hazard Ratio von 4,061 bei Erstdiagnose und 4,942 im Verlauf signifikant mit einer deutlichen Risikoerhöhung aus.

Zur Ermittlung des physischen Zustands und zur Abschätzung des Krankheitsschweregrades wurde in dieser Arbeit für jeden Patienten anhand der Kurvendokumentation der ECOG-Score ermittelt (Eastern Cooperative Oncology Group). Darüber hinaus wird der Score zur Prognose-Erhebung eingesetzt. Ein ECOG ≥ 2 wurde als ein „schwer kranker Patient“ festgelegt. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte für dieses Kollektiv einen Einfluss auf die Überlebenszeit bei Patienten mit einem ECOG ≥ 2 im Verlauf, im Log-Rank Test mit $\chi^2(1) = 17,385$ $p < 0,001$ signifikant. Und ebenfalls in der Cox-Regressionsanalyse prognostisch ungünstig mit einem HR von 13,684 ($p = 0,001$). Diese Ergebnisse sind allerdings mit Einschränkungen zu bewerten, aufgrund der subjektiven Einschätzungen durch das pflegerische und ärztliche Personal.

5.2.5. Komplikationen

Die Hepatopathie war mit 53,3% (n = 24) bei Erstdiagnose die häufigste dokumentierte Komplikation. Hierrunter wurden alle Formen von Leberversagen zusammengefasst. Es folgten die portal-hypertensive Gastropathie (20,8%, n = 10), gastroösophageale Varizen (18,8%, n=9), Aszites (16,7%, n=8) und der Hypersplenismus (14,6%, n = 7). Im Verlauf nahm die Rate der Komplikationen erwartungsgemäß zu.

Amitrano et al. und Janssen et al. (25,72) sahen schon bei etwa der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Varizen oder Zeichen einer portal-hypertensiven Gastropathie.

Zum Vergleich wurde die Arbeit von Sogaard et al. (53) herangezogen. Mit einem Auftreten von 72% oesophageale Varizen und 42% gastrale Varizen in einem Patientenkollektiv ohne Zirrhose oder Malignom war der Anteil höher als in unserem Kollektiv bei Erstdiagnose. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums gleichen sich die Werte an.

Um die Frage zu beantworten, ob das Vorhandensein von Varizen oder einer Varizenblutung bei Erstdiagnose der Pfortaderthrombose Einfluss auf die Prognose haben, wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. In der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich hier ein positiver Effekt auf die Überlebenszeit bei Vorliegen von Varizen. Auch in der Cox-Regressionsanalyse konnte hier ein prognostisch günstiger Faktor mit einem Hazard Ratio von 0,141 ($p = 0,019$) gesehen werden. Bei den Varizenblutungen war dieser Effekt ebenfalls mit einem Hazard Ratio von 0,040 ($p=0,496$) zu sehen, allerdings nicht mehr statistisch signifikant.

In früheren Studien zeigte sich die Varizenblutung als ein prognostisch ungünstiger Faktor (81), was in weiteren Studien jedoch nicht bestätigt werden konnte. Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität und Varizenblutungen gab es nicht (25,54,72). Verschiedene Studien empfehlen die Prävention und regelmäßige endoskopische Kontrolluntersuchungen. Das Risiko einer Varizenblutung erhöht sich nur bei Vorliegen von großen Varizen (20,72,86).

Die geringere Mortalität bei Vorkommen von Varizen könnte mit einer nachfolgenden engmaschigeren Kontrolle und konsequenter Therapie der Patienten zusammenhängen. Zudem kann es sein, dass das Auftreten von Varizen im Sinne eines portosystemischen Shunts zu einer Druckentlastung im portalen Kreislauf führt, was prognostisch günstig sein könnte.

5.2.6. Therapie und natürlicher Verlauf

Neben der Behandlung der Komplikationen und zugrundeliegenden Ursachen der PVT ist der primäre therapeutische Ansatz zur Behandlung die Rekanalisation der Pfortader und damit die Wiederherstellung des portalen Blutflusses.

Die medikamentöse Vollantikoagulation war mit 39,6 % (n=19) der Fälle die am häufigsten durchgeführte Therapie. In 35,4 % (n=17) kam eine radiologische interventionellen Rekanalisation zur Anwendung. Kombinierte Therapieansätze (medikamentöse Therapie und Intervention) kamen bei 12,5 % (n=6) der Fälle zum Einsatz. Immerhin 29,2 % (n=14) erhielten keine Behandlung.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve und dem Log-Rank-Test wurde der Einfluss auf das Überleben ermittelt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit bei Patienten, die eine interventionelle Lyse erhielten ($p = 0,035$). Die Patienten verstarben sogar signifikant früher als Patienten ohne diese Therapie. Da es sich bei den Patienten um schwerst-krankte Patienten mit einem generell erhöhten Mortalitätsrisiko handelt, bleibt unklar wie genau dieses Ergebnis zu bewerten ist.

Die Therapiemaßnahmen wurden anschließend in einem Cox-Regressionsmodell ausgewertet. Demnach kann angenommen werden, dass eine medikamentöse Vollantikoagulation und kombinierte Verfahren eine eher günstigere Prognose bieten. Bei Patienten, die eine kombinierte Therapie erhielten, war das Risiko zu versterben 96,9% geringer als bei Patienten ohne diese Therapie (HR = 0,041, $p = 0,489$). Bei Patienten, die eine Vollantikoagulation im Vergleich zu Patienten ohne eine medikamentöse Therapie erhielten, verringerte sich das Risiko zu versterben um 73,5% (HR = 0,265, $p = 0,099$).

Auffallend war, dass interventionelle Eingriffe, insbesondere mittels TIPSS und Lyse einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellten. Insbesondere bei der Lyse-Therapie zeigte sich ein 5,14-fach höheres Risiko zu versterben als ohne dieses Verfahren und sie verstarben häufiger ($\chi^2(1) = 4,464$ $p = 0,035$). In der Literatur wird zur Auswertung der Therapieansätze mehrheitlich der Endpunkt einer Rekanalisation der Pfortader und die Wiederherstellung des Blutflusses untersucht. Daher lässt sich in der Hinsicht ein Vergleich nicht durchführen. Auch die Anzahl von Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen oder wiederholtes Auftreten von thrombotischen Ereignissen wurden in dieser Arbeit nicht erhoben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieses hochkomplexe Krankheitsbild mit einer Vielzahl an unterschiedlich ausgeprägten Co-Morbiditäten in jedem Einzelfall die Erstellung eines individuell ausgearbeiteten Therapiealgorithmus notwendig macht.

5.2.6.1. Kavernöse Transformation

Die Kavernöse Transformation der Pfortader wird als Zeichen eines chronischen Krankheitsverlauf angesehen. In der vorliegenden Studie konnte eine kavernöse Transformation bei gut der Hälfte der Patienten (53,5 %, n = 24) beobachtet werden. Um herauszufinden, welchen Einfluss die Transformation der Pfortader auf die Überlebenszeit hat, wurde dieses Patientenkollektiv nun der Kohorte ohne kavernöse Transformation in einer explorativen Überlebenszeitanalyse gegenübergestellt.

Interessanterweise scheint die kavernöse Transformation der Pfortader ein prognostisch günstiger Faktor zu sein. Patienten mit dieser Veränderung der Pfortader hatten ein 80% geringeres Risiko an der Pfortaderthrombose zu versterben (HR = 0,209). Eine signifikant günstigere Überlebenszeit konnte ebenfalls im Log-Rank-Test ermittelt werden ($\chi^2(1) = 4,379$, $p = 0,036$). Attanasi et al. (87) bestätigt diese Ergebnisse mit einer geringeren Mortalität von Patienten mit einer kavernösen Transformation.

Ursächlich anzunehmen ist ein potenter Adaptationsmechanismus, der abhängig von Grund- und/oder Folgeerkrankungen unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. In weiteren Untersuchungen wird die Konfiguration des Kavernoms mit wenigen, prädominanten Gefäßen oder vielen, kleineren Gefäßen und deren Einfluss auf die Prognose zu klären sein.

5.3. Analyse der Tumor-Kohorte

5.3.1. Zusammensetzung und Charakteristika des Tumor-Kollektivs

In der Untersuchung waren die Patienten mit nicht-zirrhosischer, maligner PVT zwischen 51,6 und 72,5 Jahren alt, der Median betrug bei Erstdiagnose 65,2 Jahre. Im medianen Beobachtungszeitraum von 2,58 Jahren verstarben 53 Patienten (73,6%) im als Median ermittelten Alter von 62,99 Jahren.

Mit Hilfe der durchgeführten univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte ermittelt werden, dass das Alter der Patienten bei Erstdiagnose keinen signifikanten (HR = 1,002, p = 0,879) Einfluss auf die Überlebenszeit bzw. dessen Prognose hat.

Der mediane BMI lag im Rahmen der Erstdiagnose bei der Gruppe der verstorbenen Patienten bei 25,4 kg/m² und damit etwas unterhalb der Werte der Gruppe der nicht-verstorbenen (Median: 26,07 kg/m²). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich mit einem HR von 0,890 für Patienten mit einem höheren BMI ein positiver Effekt auf die Überlebenszeitanalyse (HR = 0,890 p = 0,004). Selbst im Verlauf des Beobachtungszeitraums war dieser Unterschied weiterhin vorhanden und signifikant (HR = 0,911, p = 0,009). Demnach scheint ein höherer BMI ein prognostisch günstiger Faktor für das Überleben bei Patienten mit einer malignom-bedingten PVT zu sein. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur auch bei anderen Arten von Tumorentitäten bereits bekannt (88,89). Andreyev et al. beschreibt ebenfalls eine bessere Prognose für Patienten mit einem höheren BMI und einer malignen Grunderkrankung (90,91).

5.3.2. Ursächliche Faktoren und Grunderkrankungen

Maligne Erkrankungen gehen mit einem multifaktoriell bedingt erhöhtem Thromboserisiko einher (18). Die Entstehung einer Tumor-assoziierten Pfortaderthrombose kann durch weitere ursächliche Faktoren begünstigt werden.

Der häufigste additive Faktor war mit 16,7 % eine Operation, die im Rahmen der Erstdiagnose durchgeführt wurde. 15,3% der Patienten litten an einer Störung der Hämostase/ einer Thrombophilie. Darin eingeschlossen waren mehrfach aufgetretene thrombembolische Ereignisse (13,9%) und die Homocysteinämie (2,1%). Intraabdominelle entzündliche Erkrankungen waren mit 8,3% vertreten, während 7% der Patienten zusätzlich zur Tumorerkrankung mehr als zwei ursächliche andere Faktoren aufwiesen.

Ögren et al. (15) bestätigen, dass eine maligne Grunderkrankung (auch ohne das HCC) der häufigste ursächlich Faktor einer Pfortaderthrombose ist. In dieser Autopsie-Studie von 2006 erhöhte sich das Risiko eine PVT zu entwickeln bei Patienten mit einem Karzinom um das 5-fache gegenüber dem Risiko der Gesamtbevölkerung.

5.3.3. Laborparameter

Die Labordiagnostik bietet laut der Literatur wenig aussagekräftige Hinweise für das Bestehen einer PVT oder deren Verlauf (16). Auch lassen sich hierzu nur wenige Studien finden. In

dieser Arbeit wurde eine umfangreiche Analyse der erhobenen Laborparameter durchgeführt. Es gibt Hinweise, die daraufhin deuten, dass eine Einbeziehung der Laborwerte zur Prognoseeinordnung sinnvoll sein kann.

5.3.3.1. Leberwerte

Zur Beurteilung der Syntheseleistung und Funktion der Leber wurden die folgenden Laborwerte in die Analyse einbezogen: GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin, Alkalische Phosphatase (AP) und Albumin. Insgesamt sind die medianen Leberwerte in diesem Kollektiv erhöht bis normwertig. Albumin war zu beiden Zeitpunkten jeweils unterhalb der Grenzwerte und zum Ende des Beobachtungszeitraums sogar niedriger als zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Cohen et al. (16), Brown et al. (64) und die EASL Guidelines (54) bestätigen diese Zusammenhänge. Eine tiefergehende Analyse bezogen auf das Versterben oder den Verlauf dieser Laborparameter erfolgte bisher nicht.

Um eine Aussage über die prognostischen Einflussfaktoren der Leberwerte machen zu können, wurden die Datensätze mittels der Cox-Regressionsanalyse verglichen. Prognostisch günstig scheinen hiernach höhere Werte für das Albumin zu sein (bei ED HR 0,973; $p = 0,115$; im Verlauf HR 0,952, $p = 0,005$). Ein prognostisch negativer Einfluss hingegen zeigt sich beim Bilirubin im Verlauf mit einem Hazard Ratio von 1,142 ($p = 0,005$).

5.3.3.2. Entzündungsparameter

Zur Beurteilung einer Infektion, Entzündung oder Gewebeschädigung, welche die Entstehung einer PVT begünstigen, wurden die Laborparameter Leukozyten, CRP und LDH bestimmt. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse ließen sich keine prognostischen Einflüsse der Entzündungsparameter auf die Überlebenszeit finden.

5.3.3.3. Elektrolyte und Retentionsparameter

Eine Einordnung der Nierenfunktion erfolgte unter Berücksichtigung der Elektrolyte (Natrium und Kalium) und der Retentionsparameter (Kreatinin und Harnstoff). Im Median zeigten sich alle erhobenen Werte dieser Kategorie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Ende des Beobachtungszeitraums im normwertigen Bereich.

Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse ließen sich keine prognostischen Einflüsse der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff auf die Überlebenszeit finden. Ein prognostisch günstiger Faktor stellte in dieser Analyse normwertige Natriumwerte im Verlauf da (HR=0,926, $p=0,008$). Demnach ist eine Hyponatriämie als negativer prognostischer Faktor einer nicht-zirrhotischen, malignen PVT zu werten.

Der Einfluss von einer akuten oder chronischen Nierenschädigung als Ausdruck einer systemischen Reaktion oder eines chronischen Krankheitsverlauf kann mit diesen Daten nicht ausreichend als ein prognoserelevanter Hinweis verwendet werden.

5.3.4. Klinik bei Erstdiagnose und klinischer Verlauf

Das klinische Erscheinungsbild einer PVT variiert sehr stark und kann unter Umständen auch ausschließlich asymptomatisch verlaufen (15,17). Die Symptome können einzeln in Erscheinung treten, aber auch in Kombination das klinische Bild prägen (46).

Im vorliegenden Kollektiv von Patienten mit nicht-zirrhotischer, maligner PVT ist das Hauptsymptom bei Erstdiagnose der abdominelle Schmerz mit 42% (n = 29). Gefolgt von Gewichtsverlust (39,1%, n = 27), klinischem Ikterus (23,5%, n = 16), Fieber (14,5%, n = 10) und Übelkeit (5,8%, n = 4). 18,8% der Patienten (n = 13) gaben an keine Symptome zu haben. In der vergleichbaren Literatur wird der abdominelle Schmerz ebenfalls als das am häufigsten auftretende Symptom beschrieben (53,56,72,83,84), was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt. Die weiteren klinischen Anzeichen wie Übelkeit, Gewichtsverlust und Fieber werden auch in der Literatur als häufige klinische Symptome genannt (16,64,85). Eine Differenzierung zwischen den Unterschieden zu rein Tumor-bedingten PVTs ist hier nicht zu machen. Die genannten allgemeinen Symptome können natürlich auch im Rahmen der Grunderkrankung auftreten. Daher ist im Verlauf eine Zunahme der Symptome Ikterus, Gewichtsverlust und Übelkeit aus diesem Grund denkbar.

Um eine Aussage über die Überlebenszeit und die Prognose von Patienten mit einer PVT im Rahmen einer malignen Grunderkrankung machen zu können, erfolgte die explorative Überlebenszeitanalyse.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve und dem Log-Rank-Test wurden für die klinischen Parameter der Einfluss auf das Überleben ermittelt. Dabei zeigte sich ein positiver Einfluss bei Patienten, die asymptomatisch waren ($p = 0,004$). Ein chronischer Schmerz ($p = 0,031$) oder unspezifische Beschwerden im Verlauf ($p = 0,023$) zeigten einen negativen Einfluss auf das Überleben.

Diese Einflussfaktoren wurden anschließend in einem multivariaten Cox-Regressionsmodell ausgewertet. Demnach kann angenommen werden, dass allein der asymptomatische Verlauf mit einem Hazard Ratio von 0,250 ($p = 0,008$) als ein prognostisch günstiger Faktor gewertet werden kann.

Speziellere klinische Parameter, bzw. Parameter, die bei besonders schwer erkrankten Patienten auftraten, wurden im Folgenden untersucht. Auch hier wurde zunächst eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt und mittels Log-Rank-Test auf seine Unterschiede untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Verschlechterung der Hepatopathie bei Erstdiagnose ($p=0,011$) oder einem akuten Abdomen bei Erstdiagnose ($p=0,046$) und im Verlauf ($p=0,015$) signifikant früher verstarben als Patienten, die dieses Symptom nicht hatten. Gleiches gilt für Patienten mit einer Sepsis im Verlauf ($p = 0,007$). Auch zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse für alle diese Parameter ein negativer prognostische Einfluss für Patienten.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte für dieses Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit bei Patienten mit einem ECOG ≥ 2 bei Erstdiagnose und im Verlauf ($p < 0,001$). Ebenso war dieser Faktor in der Cox-Regressionsanalyse prognostisch ungünstig mit einem HR von 3,049 (bei ED) und 3,381 (im Verlauf) ($p < 0,001$). Da es sich bei dem ECOG um einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Tumor-Patienten handelt, kann mit diesen Ergebnissen die Funktion des ECOGs eindeutig bestätigt werden (92).

5.3.5. Komplikationen

Die möglichen Komplikationen sind nach Entstehung einer Pfortaderthrombose sehr vielfältig. In dieser Arbeit wurden diese bei Erstdiagnose und im Verlauf dokumentiert und ausgewertet.

Die Hepatopathie war mit 67,2% (n=47) bei Erstdiagnose die häufigste dokumentierte Komplikation. Darauf folgten Aszites (19,7%, n=14), gastroösophageale Varizen (12,7%, n=9), Hypersplenismus (11,5%, n=8) und die intestinale Hypertension (9,9%, n=7). Im Verlauf nahm die Rate der Komplikationen erwartungsgemäß zu. Vergleichswerte mit einem reinen Tumorkollektiv fehlen hier in der Literatur und wurden zum ersten Mal beschrieben.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve und dem Log-Rank-Test wurden für die Komplikationen der Einfluss auf das Überleben ermittelt. Dabei zeigte sich eine verkürzte Überlebenszeit bei Patienten mit Aszites im Verlauf ($p = 0,027$) und einer spontan bakteriellen Peritonitis ($p = 0,014$). Auch in der angeschlossenen Cox-Regressionsanalyse waren beide Faktoren prognostisch ungünstige Einflussfaktoren. Die Pathogenese von Aszites bei Patienten mit einer nicht-zirrhotischen, malignen PVT und einer malignom-bedingten Grunderkrankung ist multifaktoriell und kann nicht eindeutig auf die alleinige Folge einer Pfortaderthrombose und die Entwicklung einer portalen Hypertension zurückgeführt werden (93).

5.3.6. Therapie und natürlicher Verlauf

Die medikamentöse Vollantikoagulation war mit 32,4% (n = 23) der Fälle die am häufigsten durchgeführte Therapie. In 8,5 % (n=6) kam eine radiologische interventionelle Rekanalisation zur Anwendung. Kombinierte Therapieansätze (medikamentöse Therapie und Intervention) kamen bei 7 % (n=5) der Fälle zum Einsatz. Der größte Anteil der Patienten erhielt jedoch keine Therapie (56,3%, n = 40). In Bezug auf die Überlebenszeit zeigte keines der hier untersuchten Therapieverfahren einen signifikanten Unterschied.

Es bleibt die Annahme bestehen, dass der prognosebestimmende und limitierende Faktor in diesem Patientenkollektiv die maligne Grunderkrankung ist. Um zu differenzieren ob letztendlich die PVT einen relevanten Einfluss auf die Entität der Grunderkrankung hätte, wären weiterführende Untersuchungen notwendig, die in diesem Kollektiv aufgrund der geringen Fallzahlen nicht darstellbar waren.

5.3.6.1. Kavernöse Transformation

Die kavernöse Transformation der Pfortader wird als Zeichen eines chronischen Krankheitsverlauf angesehen. In der vorliegenden Studie konnte eine kavernöse Transformation bei 14 Patienten beobachtet werden. Um herauszufinden, welchen Einfluss die Transformation der Pfortader auf die Überlebenszeit hat, wurde dieses Patientenkollektiv der Kohorte ohne kavernöse Transformation in einer explorativen Überlebenszeitanalyse gegenübergestellt.

Die kavernöse Transformation der Pfortader scheint ein prognostisch günstiger Faktor zu sein. Patienten mit dieser Veränderung der Pfortader hatten ein 63,5% geringeres Risiko an der Pfortaderthrombose zu versterben (HR = 0,209). Eine signifikant günstigere Überlebenszeit konnte ebenfalls im Log-Rank-Test ermittelt werden ($\chi^2(1) = 6,108$, $p = 0,013$). Attanasi et al.

(87) bestätigt diese Ergebnisse mit einer geringeren Mortalität von Patienten mit einer kavernen Transformation.

6 Zusammenfassung

Die Pfortaderthrombose ist die häufigste vaskuläre Erkrankung der Leber (94,95). Allerdings ist ihr Vorkommen ohne das Vorhandensein einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom (HCC) eine eher seltene Erkrankung und dementsprechend auch nur wenig erforscht. Aus diesem Grund fällt es schwer bei der Erstdiagnose eine gute Prognose abzugeben. Außerdem fehlt es an bewährten, zielgerichteten Therapiealgorithmen.

In dieser Arbeit wurde versucht durch die Analyse von Laborparametern, Symptomatik, Komplikationen und durchgeführter Therapie in Zusammenhang mit der Prognose eine verbesserte Risikostratifizierung zu erreichen.

Die aufgestellten Hypothesen lauteten:

1. Die erhobenen laborchemischen Befunde sowie die Symptomatik bei Erstdiagnose und im Verlauf lassen Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung zu.
2. Der Einsatz einer zielgerichteten Therapie der nicht-zirrhatischen PVT erhöht die Überlebenschancen.

Hierzu lassen sich folgenden Antworten in dieser Arbeit finden.

Die Ergebnisse zeigen, dass ältere Patienten in der Non-Tumor-Gruppe ein höheres Risiko hatten, an der Erkrankung zu versterben. Das Geschlecht und der Body-Mass-Index (BMI) hatten keinen Einfluss auf die Prognose. Hingegen ging in der Tumor-Kohorte ein niedriger BMI mit einer schlechteren Prognose einher. Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss in der Tumor-Kohorte. Bei den untersuchten Laborparametern ist ein erhöhtes Bilirubin als ein prognostisch ungünstiger Faktor anzusehen. Dies gilt für beide untersuchten Kohorten. Allein in der Non-Tumor-Kohorte konnten noch weitere prognostische Einflussfaktoren unter den Laborwerten identifiziert werden. Zum Beispiel wirkten sich höhere Albuminwerte, als Zeichen der Lebersyntheseleistung, positiv auf die Überlebenszeit aus. Eine Inflammation, erhöhtes CRP und Leukozyten, war prognoserelevant und konnten die Überlebenszeit verkürzen. Darüber hinaus könnte eine akute oder chronische Nierenschädigung als Zeichen einer systemischen Reaktion oder eines chronischen Krankheitsverlaufs einen prognostisch ungünstigen Faktor auf die Mortalität darstellen. Bei den Symptomen zeigten ein persistierender abdomineller Schmerz oder ein klinischer Ikterus einen negativen Einfluss auf das Überleben in beiden Kohorten. Wichtig war, dass ein asymptomatischer Krankheitsverlauf insbesondere in der Tumor-Kohorte, aber auch in der Non-Tumor-Kohorte, ein prognostisch günstiger Faktor war. Für die klinische Praxis relevant und interessant dürfte zudem sein, dass in beiden Kohorten die Einteilung nach ECOG eine Prognose-Erhebung erlaubte.

In Bezug auf die therapeutischen Maßnahmen, schien für die Patienten der Non-Tumor-Kohorte die medikamentöse Antikoagulation deutliche Vorteile für das Überleben zu zeigen. Auffallend war, dass interventionelle Eingriffe, insbesondere mittels TIPSS und Lyse einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellten. Bei den Patienten der Tumor-Kohorte konnte keines der hier untersuchten Therapieverfahren hervorgehoben werden. Interessanterweise konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Chronifizierung der Erkrankung, die kavernöse Transformation, kein negativer Prädiktor war, sondern sich im Verlauf sogar als protektiv darstellte. Insgesamt ist die Prognose und die Überlebensrate bei Patienten mit einer nicht-zirrhatischen, nicht-malignen PVT nach erfolgtem adäquatem Management der Grunderkrankung und der Komplikationen gut. Im Rahmen der Tumor-assoziierten PVT

bestätigte sich das der prognosebestimmende und limitierende Faktor die maligne Grunderkrankung ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieses hochkomplexe Krankheitsbild mit einer variablen Vielzahl an unterschiedlich ausgeprägten Co-Morbiditäten in jedem Einzelfall eine umfangreiche Zusatzdiagnostik insbesondere in der Non-Tumor-Kohorte und die Erstellung eines individuell ausgearbeiteten Therapiealgorithmus notwendig macht. Allerdings müssen, um diese Vermutungen zu stützen noch weitere Untersuchungen folgen mit größeren Gruppengrößen und einheitlicheren Beobachtungsintervallen.

7. Literaturverzeichnis

1. Duisburg. Geschlechtergerechte Sprache [Internet]. 2021. Available from: <https://www.duisburg.de/microsites/rgc/rubrik2/inhalt-ii.5-a-geschlechtergerechte-sprache.php>
2. Arnoldy A (Universitätsklinikum E. Intensivkurs Pädiatrische Hepatologie [Internet]. 2013. Available from: https://www.uk-essen.de/uploads/media/Portale_Hypertension__Hepatologieseminar_UK_Essen_2013.pdf
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 2. Auflage. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. Georg Thieme Verlag; 2009.
4. Manzano-Robleda M del C, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: What is new? *Ann Hepatol*. 2015;
5. Hahn EG, Riemann JF. Klinische Gastroenterologie in 2 Bänden. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag; 1996. 122 ff.
6. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. Physiologie. 6. Auflage. Elsevier Urban&Fischer; 2013.
7. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, et al. Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2010.
8. Ögren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby NH. Trousseau's syndrome – what is the evidence? *Thromb Haemost*. 2006;95(03):541–5.
9. Trebicka J, Strassburg CP. Etiology and complications of portal vein thrombosis. Vol. 30, *Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery*. 2014. p. 375–80.
10. Gioia S, Nardelli S, Pasquale C, Pentassuglio I, Nicoletti V, Aprile F, et al. Natural history of patients with non cirrhotic portal hypertension: Comparison with patients with compensated cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2018;
11. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2012.
12. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt am Main Meidinger U Comp. 1856;
13. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008.
14. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;
15. Ögren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: Prevalence, patient characteristics and lifetime risk: A population study based on 23796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006;
16. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: A review. *The American Journal of Medicine*. 1992.
17. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and Recurrence in Patients With Splanchnic Vein Thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;
18. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncology*. 2005.
19. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders.

- Gastroenterology. 1988;
20. Hoekstra J, Janssen HLA. Vascular liver disorders (II): Portal vein thrombosis. *Netherlands Journal of Medicine*. 2009.
 21. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: A review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1992.
 22. Diehm C, Stammeler F. Hyperkoagulabilität als paraneoplastisches Syndrom - Thrombose und Phlebitis. *Phlebologie*. 1996.
 23. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: Pathogenic mechanisms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004.
 24. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;
 25. Janssen HLA, Wijnhoud A, Haagsma EB, Van Uum SHM, Van Nieuwkerk CMJ, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: Aetiology and determinants of survival. *Gut*. 2001;
 26. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal Vein Thrombosis. *American Journal of Medicine*. 2010.
 27. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019.
 28. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Schiano T, Mascarenhas J. Portal vein thrombosis patients harboring JAK2V617F have poor long-term outcomes despite anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02052-4>
 29. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003.
 30. Margetic S. Inflammation and hemostasis. *Biochem Medica*. 2012;
 31. Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Menu Y, Fékété F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis - A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci*. 1992;
 32. Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME, Dunn E. Portal vein thrombosis after splenectomy. In: *American Journal of Surgery*. 2002.
 33. Acuna-Villaorduna A, Tran V, Gonzalez-Lugo JD, Azimi-Nekoo E, Billett HH. Natural history and clinical outcomes in patients with portal vein thrombosis by etiology: A retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2019;
 34. Janssen HLA, Meinardi JR, Vlegaar FP, Van Uum SHM, Haagsma EB, Van der Meer FJM, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: Results of a case-control study. *Blood*. 2000;
 35. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005;
 36. Mackman N. Mouse models of venous thrombosis are not equal. *Blood*. 2016.
 37. Rehak M, Rehak J, Müller M, Faude S, Faude F, Siegemund A, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008;
 38. Tremblay D, Naymagon L, Troy K, Cromwell C, Edwards C, Schiano T, et al. Utility of Thrombophilia Testing in Portal Vein Thrombosis in a Large Single Institutional Cohort. *Blood*.

- 2019;
39. Gairing SJ, Kloeckner R, Pitton MB, Baumgart J, von Auer-Wegener C, Lang H, et al. Multidisciplinary approach to the complex treatment for non-cirrhotic portal hypertension - case-report-based discussion. *Zeitschrift für Gastroenterol.* 2021;1:43–9.
 40. Simsek E, Yesilyurt A, Pinarli F, Eyerci N, Ulus AT. Combined genetic mutations have remarkable effect on deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism occurrence. *Gene.* 2014;
 41. Kiladjian J-J, Cervantes F, Leebeek FWG, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A, et al. Role of JAK 2 Mutation Detection in Budd-Chiari Syndrome (BCS) and Portal Vein Thrombosis (PVT) Associated to MPD. *Blood.* 2006;
 42. Austin SK, Lambert JR. The JAK2V617F mutation and thrombosis. *British Journal of Haematology.* 2008.
 43. Eva Lengfelder, Gabriela M. Baerlocher, Konstanze Döhner, Thomas Ernst, Heinz Gisslinger, Martin Griebhammer, Steffen Koschmieder PEP. Polycythaemia Vera (PV) [Internet]. Available from: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html#:~:text=50%25 der Patienten mit ET,Mutationen im JAK2-Gen nachweisen.](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html#:~:text=50%25%20der%20Patienten%20mit%20ET,Mutationen%20im%20JAK2-Gen%20nachweisen.)
 44. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005;
 45. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program.* 2006.
 46. Praktiknjo M, Trebicka J. Vaskuläre Erkrankungen der Leber. *Gastroenterol up2date.* 2016;
 47. Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: A systematic review. *World Journal of Surgery.* 2011.
 48. Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J. *Gastroenterologie - Das Referenzwerk für Klinik und Praxis Band 2: Leber, Galle, Pankreas.* Georg Thieme Verlag KG; 2008.
 49. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Digestive and Liver Disease.* 2010.
 50. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001;
 51. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: Increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology.* 2000;
 52. Kocher G, Himmelmann A. Portal vein thrombosis (PVT): A study of 20 non-cirrhotic cases. *Swiss Med Wkly.* 2005;
 53. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol.* 2007;
 54. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. A prospective multicentric follow-up study on 105 patients with acute portal vein thrombosis (PVT): Results from the european network for vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2010;
 55. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology.* 2014.

56. Garcia-Pagán JC, Buscarini E, Janssen HLA, Leebeek FWG, Plessier A, Rubbia-Brandt L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;
57. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg.* 2008;
58. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. Vol. 3, *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology.* 2006. p. 505–15.
59. Klar E, Rahmanian PB, Bücker A, Hauenstein K, Jauch KW, Luther B. Acute mesenteric ischemia: A vascular emergency. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;
60. Kühn F, Schiergens TS, Klar E. Acute Mesenteric Ischemia. *Visceral Medicine.* 2020.
61. Elkrief L, Corcos O, Bruno O, Larroque B, Rautou PE, Zekrini K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis. *Liver Int.* 2014;
62. Shah TU, Semelka RC, Voultsinos V, Elias J, Altun E, Pamuklar E, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative detection of portal vein thrombosis in liver transplant candidates. *Liver Transplant.* 2006;
63. Kuszyk BS, Osterman FA, Venbrux AC, Heath DG, Urban BA, Smith PA, et al. Portal venous system thrombosis: Helical CT angiography before transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *Radiology.* 1998;
64. Brown KM, Kaplan MM, Donowitz M. Extrahepatic portal venous thrombosis: frequent recognition of associated diseases. *J Clin Gastroenterol.* 1985;
65. Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: A secondary phenomenon? *Gut.* 2000;
66. Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World Journal of Gastroenterology.* 2006.
67. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA Report: Eculizumab (Soliris®) for the Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Oncologist.* 2008;13(9).
68. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol.* 2012;
69. Pieri G, Theocharidou E, Burroughs AK. Liver in haematological disorders. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology.* 2013.
70. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *New England Journal of Medicine.* 2001.
71. Kumar S, Kamath PS. Acute superior mesenteric venous thrombosis: One disease or two? *Am J Gastroenterol.* 2003;
72. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol.* 2007;
73. Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic Changes in Patients with Portal Venous Obstruction. *Hepatology.* 1983;3(4).
74. Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, Nakayama T, Hiyama Y, Iwama S, et al. Formation of Hilar Collaterals or Cavernous Transformation After Portal Vein Obstruction by Hepatocellular Carcinoma: Observations in Ten Patients. *Gastroenterology.* 1984;

75. De Gaetano AM, Lafortune M, Patriquin H, De Franco A, Aubin B, Paradis K. Cavernous transformation of the portal vein: Patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. *Am J Roentgenol*. 1995;
76. Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: Etiology, clinical outcomes. Vol. 13, *World Journal of Gastroenterology*. 2007. p. 2535–40.
77. Ageno W, Riva N, Schulman S, Bang SM, Sartori MT, Grandone E, et al. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: Results of an international registry. *Semin Thromb Hemost*. 2014;
78. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006.
79. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg*. 1996;
80. Pokorny S. Outcome und klinischer Verlauf nach Pfortaderthrombose. Medizinische Universität Wien; 2018.
81. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *QJM*. 1979;48(4).
82. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;
83. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010;
84. Turnes J, García-Pagán JC, González M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, et al. Portal Hypertension-Related Complications After Acute Portal Vein Thrombosis: Impact of Early Anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;
85. Broe PJ, Conley CL, Cameron JL. Thrombosis of the portal vein following splenectomy for myeloid metaplasia. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152(4).
86. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: A clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology*. 2003;37(6).
87. Attanasi ML, Bou Daher H, Rockey DC. Natural History and Outcomes of Cavernous Transformation of the Portal Vein in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(8).
88. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KCH. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? Vol. 26, *Clinical Nutrition*. 2007.
89. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7).
90. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998;34(4).
91. Arends J. Ernährung bei Tumorpatienten: Unzureichend beachtet. *Dtsch Ärzteblatt Online*. 2016;
92. Grajales-Álvarez R, Martín-Aguilar A, Silva JA, De La Garza-Salazar JG, Ruiz-García E, López-Camarillo C, et al. ECOG is as independent predictor of the response to chemotherapy, overall survival and progression-free survival in carcinoma of unknown primary site. *Mol Clin Oncol*.

2017;6(5).

93. Sangisetty SL. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4(4).
94. Dollinger Matthias J. MB. Vaskuläre Lebererkrankungen. *Gefäßmedizin Scan - Zeitschrift für Angiol Gefäßchirurgie, diagnostische und Interv Radiol [Internet].* 2023;10(04):279–94. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2139-0802>
95. Northup JC; Garcia-Tsao, G PG-P. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology [Internet].* 2021;73:366–413. Available from: pubmed-id: 33219529

8. Danksagung

An dieser Stelle ist es mir ein besonderes Anliegen, mich bei einigen Personen zu bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas und die langjährige hervorragende kompetente und freundliche Betreuung meiner Arbeit.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer, der mir bei dieser Doktorarbeit mit viel Geduld, wertvollen Ratschlägen und Anregungen stets zur Seite stand.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken. Eure Unterstützung in wissenschaftlichen Fragen und ständige Motivation haben geholfen diese Arbeit erfolgreich zu beenden.

Besonders möchte ich noch meinen Eltern danken, die mir stets uneingeschränkt zur Seite stehen und mir dadurch mein Studium und auch die Vollendung dieser Promotion ermöglicht haben.