

TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Klinische und laborchemische Parameter als Risikofaktoren für die
Entwicklung einer Pfortaderthrombose bei präexistenter
Leberzirrhose**

Stephanie Elisabeth Krebs

TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Klinische und laborchemische Parameter als Risikofaktoren für die
Entwicklung einer Pfortaderthrombose bei präexistenter
Leberzirrhose**

Stephanie Elisabeth Krebs

Vollständiger Ausdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. E. Schulte-Frohlinde
2. Univ.- Prof. Dr. M. Ebert

Die Dissertation wurde am 21.12.2009 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.03.2010 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
1.1 Leberzirrhose	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Ätiologie	2
1.1.4 Diagnostik der Leberzirrhose	5
1.1.4.1 Symptome und klinische Befunde	5
1.1.4.2 Labordiagnostik	5
1.1.4.3 Sonographie und Duplexsonographie	7
1.1.4.4 Leberbiopsie	8
1.1.5 Komplikationen der Leberzirrhose	8
1.1.5.1 Pfortaderhochdruck, Varizen und Blutungen	8
1.1.5.2 Aszites	10
1.1.5.3 Hepatische Enzephalopathie	11
1.1.5.4 Weitere Komplikationen	12
1.2 Gerinnung und ihre Veränderungen bei Leberzirrhose	16
1.2.1 Basale Prinzipien der Gerinnung unter physiologischen Bedingungen	16
1.2.1.1 Primäre Hämostase	17
1.2.1.2 Sekundäre Hämostase	17
1.3 Pfortaderventhrombose	20
1.4 Zielsetzung und Fragestellung	24
II. Patienten und Methoden	25
2.1 PVT-Gruppe: Patienten mit Pfortaderthrombose und Leberzirrhose	25
2.2 Kontroll-Gruppe: Patienten mit Leberzirrhose	26
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	26

2.4	Erfasste Parameter	28
2.5	Statistische Auswertung	29
III.	Ergebnisse	30
3.1	Patienten	30
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung	30
3.2	Aufnahmeursachen	32
3.3	Leberzirrhose	34
3.3.1	Sicherung der Leberzirrhose	34
3.3.2	Ätiologie der Leberzirrhose	35
3.3.3	Klinik der Leberzirrhose	36
3.3.4	Stadieneinteilung der Leberzirrhose	38
3.3.4.1	Child Score	38
3.3.4.2	MELD-Score	39
3.4	Laborchemische Veränderungen	40
3.4.1	Veränderungen im Gerinnungsstatus im Hinblick auf die Entstehung einer Pfortaderthrombose	40
3.4.2	Allgemeine Lebersyntheseparameter	43
3.5.	Pfortaderthrombose	44
3.5.1	Sicherung der Pfortaderthrombose	44
3.5.2	Thrombosegröße	44
3.5.3	Therapie der Pfortaderthrombose	45
3.6	Spezielle Untergruppen bei Patienten mit Pfortaderthrombose	46
IV.	Diskussion	48
4.1	Patienten	48
4.2	Aufnahmeursache	48
4.3	Leberzirrhose	49
4.4	Korrelation von Gerinnungsparametern mit der Inzidenz der Pfortaderthrombose	51

4.5	Allgemeine laborchemische Veränderungen	54
4.6	Therapie der Pfortaderthrombose	55
V.	Zusammenfassung	57
VI.	Literaturverzeichnis	60
VII.	Abbildungsverzeichnis	73
VIII.	Tabellenverzeichnis	74
IX.	Abkürzungsverzeichnis	75
X.	Danksagung	76
XI.	Lebenslauf	77

I. Einleitung

1.1 Leberzirrhose

1.1.1 Definition



Abbildung 1: Feinknotige Leberzirrhose bei Alkoholabusus (92)

Bei der Leberzirrhose handelt es sich um eine allmählich auftretende, chronisch verlaufende Erkrankung. Sie stellt das uniforme Endstadium schwerer Leberschädigungen dar, das durch verschiedene Noxen wie beispielsweise Viren, Medikamente oder Toxine ausgelöst werden kann.

Morphologisch wird die Leberzirrhose durch eine diffuse Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur definiert. Dabei kommt es zur Ausbildung bindegewebiger Septen und einer nodulären Regeneration der Leber.

Regeneratknoten mit einem Durchmesser von mehr als 3 mm werden dem Typ der makronodulären Leberzirrhose zugeordnet, während Knoten kleiner 3 mm als mikronodulär bezeichnet werden.

Durch die fibröse Vernarbung der Leberstrukturen kommt es zu einer mechanisch bedingten Einschränkung und einer lokalen Umleitung des Blutstromes. Die daraus resultierende Abnahme der Pfortaderperfusion führt zu einer

Minderversorgung der Hepatozyten mit Sauerstoff und Substraten, da diese größtenteils über die Pfortader versorgt werden.

Je nach Ausprägungsgrad der Leberzirrhose kann die Klinik des Patienten variieren. Das Spektrum reicht vom anfangs symptomlosen Stadium über chronisch verlaufende uncharakteristische Krankheitszeichen, wie z.B. Müdigkeit, bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen (z.B. Varizenblutungen, spontan bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalopathie etc.) (27).

1.1.2 Epidemiologie

Die Leberzirrhose hat im Verlauf der letzten Jahre an Bedeutung und Häufigkeit zugenommen. Wie hoch die tatsächliche Inzidenz und Prävalenz allerdings ist, lässt sich nur schwer ermitteln, da ein Großteil der Patienten mit Leberzirrhose im Anfangsstadium symptomlos ist und deshalb unerkant bleibt. In Europa und den USA rechnet man laut einer Ende der achtziger Jahre durchgeführten Studie von Melato mit einer Inzidenz von etwa 242 Krankheitsfällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Von den 242 neu diagnostizierten Zirrhosen waren 190 durch Alkohol bedingt (45). Die Prävalenz beträgt laut einer Autopsiestudie 9,5% (45). Morbidität und Mortalität ist bei Männern etwa doppelt hoch, wie bei Frauen (27).

1.1.3. Ätiologie

Viele Faktoren begünstigen langfristig gesehen die Entstehung einer Leberzirrhose (siehe Tabelle 1).

In Mitteleuropa und Nordamerika steht der **langjährige Alkoholmissbrauch** mit über 50% an erster Stelle der schädigenden Noxen. Dabei kann je nach Geschlecht eine tägliche Alkoholmenge von 20 bis 80g über einen Zeitraum von zehn Jahren hinweg, für eine Leberschädigung genügen. Histologisch imponiert bei dieser Form eine diffuse mikronoduläre Umwandlung der Leber mit kleinen Regeneratknoten (30).

Chronische **Virushepatitiden (B, C, D)** stehen mit rund 20 bis 25% auf Platz zwei der leberschädigenden Faktoren in Europa. Ca. 20% aller Hepatitis C (=HCV) infizierten Patienten entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose (30). Dank der Einführung von Hepatitis-B Impfungen bereits ab dem Neugeborenenalter, sowie der Identifizierung von HCV mit nachfolgend verbessertem Screening von Blutprodukten kam es in Europa zu einem deutlichen Rückgang virusinduzierter Hepatitiden (30).

In Afrika und Asien lassen sich im Gegensatz zu Mitteleuropa und Nordamerika ca. 90% der Hepatitiden auf eine chronische Virushepatitis zurückführen.

In ca. 10% der Fälle lässt sich das Vorhandensein einer Leberzirrhose weder anamnestisch noch histologisch klären. Man spricht dann von einer **kryptogenen Leberzirrhose**. Häufig versteckt sich dahinter eine nichtalkoholische Steatohepatitis (=NASH). Bei dieser Form der Leberzirrhose lassen sich die histologischen Kriterien des Alkoholschadens nachweisen, ohne dass Alkohol eine kausale Rolle spielt. Risikofaktoren sind unter anderem langjährige Adipositas mit Hyperlipidämie und Diabetes mellitus (30).

Die **Autoimmunhepatitis** stellt eine weitere Erkrankung dar, die mit einem hohen Risiko belastet ist bei längerem Bestehen in eine Zirrhose überzugehen. Die Ätiologie der Erkrankung ist wie bei fast allen Autoimmunerkrankungen unbekannt. Als auslösende Faktoren werden Infektionserreger, Arzneimittel, Umweltgifte und genetische Faktoren diskutiert (27). In über 90% der Fälle finden sich typische Antikörper (ANA, ASMA etc.) gegen humanes Lebergewebe beim Patienten. In den meisten Fällen (>80%) sind Frauen von dieser schwerwiegenden Erkrankung betroffen (30).

Ein weiteres Beispiel ist die **biliär bedingte Leberzirrhose**, die sich bei Obstruktion der intra- oder extrahepatischen Gallenwege entwickeln kann. Beispiele hierfür sind die primär biliäre Zirrhose, postentzündliche Gallengangsstenosen, Gallengangsatresien im Kindesalter, Caroli-Syndrom (=angeborene zystische Erweiterungen und Stenosen der intrahepatischen Gallengänge) und primär sklerosierende Cholangitis.

Auch bei seltenen, genetisch bedingten **Stoffwechselerkrankungen** wie Morbus Wilson, Hämochromatose, Mukoviszidose, α 1-Antitrypsinmangel, Galaktosämie,

Tyrosinose und Glykogenose IV kann sich im Verlauf der Erkrankung eine Leberzirrhose entwickeln.

Neben Alkohol und Virus-Hepatitisen können auch einige **Medikamente** und toxische Substanzen, wie beispielsweise Methotrexat, Isoniazid, Methyldopa, Amiodaron, Vitamin-A-Hypervitaminose, Tetrachlorkohlenstoff oder Arsen die Ausbildung einer Leberzirrhose begünstigen.

Ebenso können **kardiale Erkrankungen** zu Umbauveränderungen der Leber führen, man spricht dann von 'cirrhose cardiaque'. Beispiele hierfür sind die chronische Rechtsherzinsuffizienz und die Pericarditis constrictiva. Das Budd-Chiari-Syndrom als posthepatischer Verschluss der Lebervenen kann ebenfalls über eine Leberstauung zur Entwicklung einer Zirrhose führen.

Zu den **infektiösen Ursachen** der Leberzirrhose zählt auch die im Gegensatz zu unseren Breitengraden eher selten vorkommende Schistosomiasis. Bei dieser meist in Bilharziose-Endemiegebieten anzutreffenden parasitären Erkrankung kann es durch Ablagerung von Eiern in der Leber zu einer granulomatösen Entzündung mit portaler Hypertension und zu einem zirrhotischem Umbau der Leber kommen.

- chronischer Alkoholabusus (>50%)
- chronische Virushepatitis (B,C und D) (20-25%)
- autoimmune chronische Hepatitis
- medikamenteninduzierte und toxische Leberschäden
- biliär bedingte Zirrhose
- Stoffwechselerkrankungen (M. Wilson, Mukoviszidose, Hämochromatose etc.)
- kardiovaskuläre Erkrankungen (Budd-Chiari-Syndrom, Pericarditis constrictiva etc.)
- selten: Schistosomiasis

Tabelle 1: Überblick über die Ätiologie der Leberzirrhose in Europa

1.1.4 Diagnostik der Leberzirrhose

1.1.4.1 Symptome und klinische Befunde

Bei vielen Patienten bleibt die Erkrankung über lange Jahre hinweg unentdeckt. Klinische Symptome treten meist erst in den Vordergrund, wenn eine Synthesestörung, Cholestasezeichen oder eine portale Hypertension vorliegen (siehe Komplikationen, Kap. 1.1.5).

Viele Erkrankte klagen dann über unspezifische Beschwerden, wie rasche Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, uncharakteristische gastrointestinale Beschwerden, Blutungsneigung, Druck- oder Völlegefühl im Oberbauch, Gewichtsabnahme oder über Gewichtszunahme aufgrund von Aszites. Auch hormonelle Störungen mit Abnahme der Libido und Potenzproblemen können insbesondere beim Mann auftreten. Bei Frauen äußern sich die hormonellen Schwankungen hingegen in Form von Menstruationsbeschwerden und osteopathischen Problemen.

Bei der klinischer Untersuchung des Patienten treten in fortgeschritteneren Erkrankungsstadien charakteristische Stigmata auf. Dazu gehören unter anderem Ikterus, Spider naevi, Palmarerythem, Gynäkomastie, Hodenatrophie, Amenorrhoe, Lackzunge, hypertrophe Osteoarthropathie, Dupuytren-Kontraktur, Veränderungen der Fingernägel (Leukonychie), Ödeme, Caput medusae, Foetor hepaticus, Kratzeffloreszenzen bei Pruritus und Parotisschwellung.

Palpatorisch lässt sich meist eine derb vergrößerte bzw. im späteren Stadium geschrumpfte Leber tasten. Häufig besteht gleichzeitig eine durch die portale Hypertension bedingte Vergrößerung der Milz.

Außerdem dient die Untersuchung des Abdomens dem Nachweis von Aszites. Dies ist perkutorisch ab einer Menge von 500 ml möglich (55).

1.1.4.2 Labordiagnostik

Viele Patienten mit Leberzirrhose zeigen laborchemische Zeichen einer Leberinsuffizienz mit Einschränkung der Syntheseleistung. So findet man häufig eine verminderte Albuminkonzentration im Serum, eine Abnahme der

Cholinesteraseaktivität, sowie Erniedrigungen von Fibrinogen, Antithrombin III und Faktor V. Als Parameter der Exkretionsfähigkeit der Leber wird das Bilirubin im Serum bestimmt. Diese Laborparameter dienen neben der Diagnostik des Schweregrades der Zirrhose auch der Verlaufskontrolle der Erkrankung.

Auch die Vitamin-K-abhängigen plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX und X), die ausschließlich in der Leber synthetisiert werden und aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit im Plasma rasch auf Änderungen des Zirrhosestadiums reagieren, sind für die Verlaufsbeobachtung besonders geeignet.

Die Aktivität der Transaminasen im Serum (GOT, GPT) ist meist nur gering erhöht oder normal und somit nicht besonders aussagekräftig im Bezug auf das Vorliegen einer Zirrhose. Charakteristisch ist allerdings eine Zunahme der γ -Globuline im Serum, was weniger Maß der gestörten Leberzellfunktion ist, sondern vielmehr Zeichen portocavaler Anastomosen (27).

Bei fortgeschrittenem Zirrhosestadium lassen sich in vielen Fällen Blutbildveränderungen beim Patienten feststellen. Ursachen einer Anämie können Blutungen, Mangelernährung oder toxische Knochenmarksschädigungen sein. Leuko- und Thrombozytopenien sind häufig Ausdruck eines Hyperspleniesyndroms.

1.1.4.3 Sonographie und Duplexsonographie

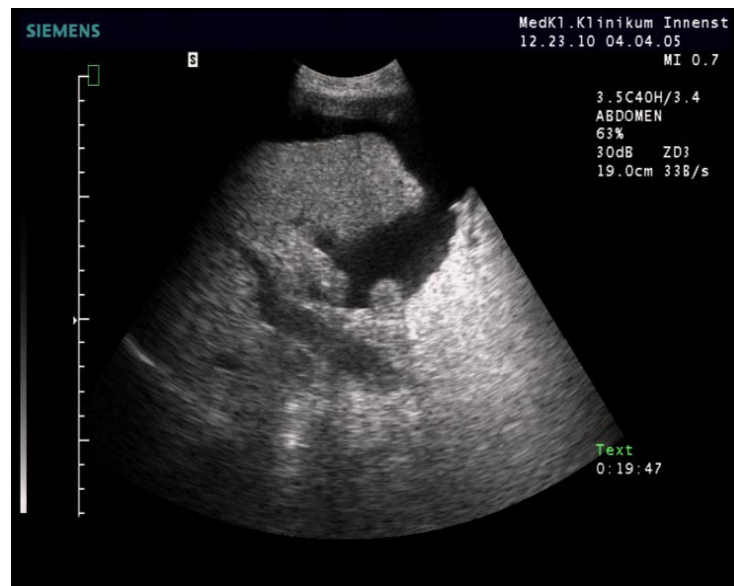


Abbildung 2: Sonographisches Bild einer Leberzirrhose mit Aszites (56)

Die Sonographie des Abdomens gehört zu den wichtigsten, nichtinvasiven Verfahren der Leberdiagnostik. Ihre besondere Bedeutung liegt zum einen in der Verlaufskontrolle der Zirrhose, andererseits in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen. Auch wenn Frühstadien nicht immer hinreichend erfasst werden können, finden sich doch meist deutliche Hinweise.

So gehören Größenveränderungen (Schrumpfung oder Hepatomegalie), inhomogene, echoarme Binnenmuster, eine höckerige Oberfläche, ein erweitertes Pfortadersystem und eine verminderte Komprimierbarkeit der Leber zu den allgemeinen Kriterien, die den Verdacht auf das Vorliegen einer Leberzirrhose hervorrufen (siehe Abb.1).

Erhärtende Faktoren sind dabei das Vorliegen einer portalen Hypertension mit indirekten Zeichen wie Splenomegalie, Aszites, eine Vergrößerung des Lobus caudatus, eine Pfortadererweiterung oder eine Rekanalisation der Vena umbilicalis.

Informationen über hämodynamische Veränderungen der Leber erhält man mittels der Duplexsonographie. Dieses Verfahren ermöglicht zum einen die Beurteilung des Pfortaderflusses (z.B. eine Änderung der Flußgeschwindigkeit) und erlaubt zum anderen den Nachweis von möglichen Pfortaderthrombosen (siehe Komplikationen) (55).

1.1.4.4 Leberbiopsie

Um eine definitive Aussage über den aktuellen Zustand der Leber treffen zu können, empfiehlt sich eine histologische Sicherung des Lebergewebes. Verfahren der Wahl sind dabei die sonographisch gestützte Leberpunktion (Menghini-Punktion) und die in Einzelfällen indizierte Laparoskopie (83).

Idealerweise sollte das gewonnene Material Hinweise über die Aktivität einer möglichen Entzündung liefern, sowie Informationen über den Fibrosegrad und die Genese der Hepatopathie erbringen.

Die histologische Sicherung einer Leberzirrhose ist allerdings nur in Einzelfällen indiziert. Richtungsweisend in der Diagnostik ist vielmehr eine Kombination aus Klinik, Sonographie und laborchemischen Veränderungen.

1.1.5 Komplikationen der Leberzirrhose

Ein Großteil der betroffenen Patienten entwickelt im klinischen Verlauf der Leberzirrhose Komplikationen, die unabhängig von der Ätiologie der zugrunde liegenden Erkrankung auftreten können. Solche Komplikationen reflektieren einerseits das aktuelle Erkrankungsstadium der Leberzirrhose und können andererseits dieses auch nachhaltig verschlechtern. (z.B. SBP, Varizenblutungen etc.)

1.1.5.1 Pfortaderhochdruck, Varizen und Blutungen

Der normale Blutdruck im Pfortadersystem beträgt in etwa 5 bis 10 mmHg (55). Im Verlauf der Leberzirrhose führen Umbauprozesse im Leberparenchym zu

Einschränkungen der portalen Flussbahn und somit zu einer Zunahme des Gefäßwiderstandes innerhalb der Pfortader.

Aussagekräftiger als die absolute Höhe des Pfortaderdruckes ist jedoch der Druckgradient zwischen Vena porta und Vena cava inferior. Dieser liegt bei Gesunden zwischen 3 und 6 mmHg. Eine portale Hypertension liegt vor, wenn der Gradient im Pfortadersystem 6 mmHg übersteigt (27).

Durch den Druckanstieg in der Pfortader können sich Umgehungskreisläufe zwischen Vena porta und den Ästen der Vena cava inferior und superior entwickeln.

Klinisch am bedeutsamsten ist dabei die Entstehung von Kollateralen im Bereich der Speiseröhre und des proximalen Magens mit Ausbildung von Ösophagusvarizen und Fundusvarizen. Etwa 50 bis 60% der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung gastroösophageale Varizen. Diese können bereits ab einem Pfortaderdruck von 12 mmHg rupturieren und eine lebensbedrohliche Komplikation für den Patienten darstellen.

Meist treten Varizenblutungen ohne erkennbare auslösende Faktoren in Form einer Hämatemesis auf. Begleitsymptome können je nach Ausprägung des Blutverlustes von leichter Tachykardie bis hin zum schwerem hypovolämischen Schock reichen. Die Mortalitätsrate nach Varizenblutungen erreicht in mehreren Untersuchungen 40-70% und liegt bei ungefähr 50% innerhalb der ersten sechs Wochen nach dem Blutungsereignis (68).

Deshalb ist es besonders wichtig, dass bei Patienten mit Leberzirrhose, Oesophagusvarizen frühzeitig erkannt werden. Mittel der Wahl stellt dabei im Rahmen der Diagnostik und der Therapie die Endoskopie dar. Auch im Bereich des Rektums kann die Ausbildung von Anastomosen zwischen V. cava inferior und Plexus haemorrhoidales, zur Entstehung von Rektumvarizen führen. Eine Rekanalisation der im Ligamentum teres hepatis gelegenen Vena umbilicalis kann darüber hinaus zur Ausbildung eines Caput medusae führen.

Neben den bereits aufgelisteten Komplikationen gehören ebenfalls die Ausbildung einer Splenomegalie, einer hypertensiven Gastropathie, sowie die Entstehung von Aszites als Folge der gesteigerten Transsudation, zu den klassischen Komplikationen des Pfortaderhochdrucks (siehe Kapitel 1.1.5.2) (4, 31, 75).

1.1.5.2 Aszites

Etwa die Hälfte aller Patienten mit Leberzirrhose entwickelt innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung Aszites. Dies wirkt sich prognostisch ungünstig auf den Verlauf der Erkrankung aus, denn statistisch gesehen überleben nur 50% dieser Patienten die nächsten zwei Jahre (88).

Laut Definition handelt es sich beim Aszites um eine Flüssikeitsansammlung in der freien Bauchhöhle (27). Die Leberzirrhose stellt mit rund 80% die häufigste Ursache dieser Komplikation dar. Voraussetzung für die Ausbildung von Aszites bei Leberzirrhose ist das Bestehen eines Pfortaderhochdrucks.

Von klinischer Seite betrachtet, bemerkt der Patient meist als erstes Symptom eine Zunahme des Bauchumfanges, sowie einen verstärkten Meteorismus. Bei höheren Aszitesmengen kann es in Folge eines Zwerchfellhochstandes zu Atembeschwerden, Schmerzen, erhöhtem Druckgefühl und Hernienausbildung kommen.

Zur Pathogenese der Aszitesentstehung gibt es zwei ältere Theorien: zum einen die 'Underfill-Hypothese' und zum anderen die 'Overflow-Hypothese'. Während erstere von einer primär gesteigerten renalen Natrium- und Flüssigkeitsretention mit nachfolgender Sequestration in den Bauchraum ausgeht, wird bei letzterer die Aktivierung von natrium- und wasserretinierenden Mechanismen als Folge - nicht als Ursache - einer Flüssigkeitssequestration angesehen. Aufgrund neuerer pathophysiologischer Erkenntnisse (Hypothese der arteriellen Vasodilatation) können offenbar Mechanismen beiderlei Genese zum Tragen kommen (89).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose herrscht eine Vasodilatation des Splanchnikusgebietes vor. Mit der Absicht einen normalen Perfusionsdruck wiederherzustellen, erfolgt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Antidiuretischen Hormons (ADH). Die Folge ist eine gesteigerte renale Natrium- und Wasserrückresorption, die dann durch einen erhöhten hydrostatischen und erniedrigten kolloidosmotischen Druck zur Bildung von Aszites führt. Patienten mit Leberzirrhose und Aszites weisen aufgrund der ADH-Sekretion häufig eine

Verdünnungs-Hyponatriämie auf, die jedoch effektiv nicht auf einen Natriummangel zurückzuführen ist.

1.1.5.3 Hepatische Enzephalopathie

Bei der hepatischen Enzephalopathie handelt es sich um ein komplexes neuropsychiatrisches Syndrom, das durch Bewusstseinsstörungen, Persönlichkeitsveränderungen und verschiedene neurologische Symptome charakterisiert ist (27). Einschließlich der latenten Verlaufsformen kann es bei bis zu 60% der Patienten mit Leberzirrhose beobachtet werden. Die hepatische Enzephalopathie definiert sich über eine Funktionsstörung des zentralen Nervensystems in Folge einer schweren akuten oder chronischen Leberinsuffizienz. Die klinische Symptomatik der betroffenen Patienten wird in vier Stadien eingeteilt (siehe Tabelle 2). Die Beschwerden reichen dabei von leichter Schläfrigkeit, Unruhe und Sprachstörungen bis hin zum Koma mit Hirndrucksymptomatik.

Zur Diagnostik werden unter anderem psychomotorische Tests oder Schriftproben verwendet (106). Pathophysiologisch geht man bei deutlicher Einschränkung der metabolischen Leberkapazität (=Dekompensation) von einer mangelhaften Entgiftungsfunktion der Leber aus und einer daraus resultierenden Erhöhung des Ammoniaks im Blut. Häufige Auslöser einer hepatischen Enzephalopathie sind zum Beispiel gastrointestinale Blutungsereignisse, eiweißreiche Ernährung, Elektrolytstörungen (z.B. Hyponatriämie), bestimmte Medikamente (z.B. Sedativa, Diuretika), Aszitespunktion und Infektionen.

Therapeutisch steht die Beseitigung der auslösenden Ursache an höchster Stelle. Medikamentös unterstützend dienen dabei eine Proteinrestriktion, die Gabe von Laktulose, verzweigt-kettigen Aminosäuren, Ornithin-Aspartat oder auch die Verabreichung bestimmter Antibiotikas (z.B. Neomycin, Metronidazol, Vancomycin etc.). (105, 107, 108)

GRAD I	Apathie, Unruhe, Umkehr des Schlafrhythmus, Apraxie, Merkstörungen, Sprachstörungen, Veränderungen der Handschrift, Asterixis („flapping tremor“)
GRAD II	Lethargie, Benommenheit, Desorientierung, Asterixis („flapping tremor“)
GRAD III	Stupor, Hyperreflexie, leichter Foetor hepaticus
GRAD IV	Koma, starker Foetor hepaticus

Tabelle 2: Stadien der hepatischen Enzephalopathie (HE) (106)

1.1.5.4 Weitere Komplikationen

Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein deutlich höheres Risiko im Verlauf ihrer Erkrankung ein **hepatozelluläres Karzinom (HCC)** zu entwickeln. Bis zu 90% aller Leberzellkarzinome entstehen auf dem Boden einer Zirrhose (87). Die jährliche Inzidenz eines HCC bei Patienten mit fortgeschrittener Leberentzündung liegt bei 3-6% (55). Das höchste Risiko haben dabei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C, dicht gefolgt von Patienten mit einer Hämochromatose als Ursache der Leberzirrhose. Bei alkoholinduzierter Zirrhose, Autoimmunhepatitis und α 1-Antitrypsinmangel ist das Risiko für die Entstehung eines HCC geringer ausgeprägt (55, S. 687). Die mittlere Überlebensrate eines Patienten mit hepatozellulärem Karzinom liegt zwischen sechs und 20 Monaten nach Diagnosestellung (55, 85, 86). Dabei hängt die Prognose der Erkrankung von der Schwere des zugrunde liegenden Zirrhosestadiums und der Tumorausdehnung bei Diagnosestellung ab. Prognostisch ungünstige Faktoren sind: Größe > 5cm, >3 Knoten, Gallenwegs- oder Gefäßinfiltration, niedriger Differenzierungsgrad oder eine fehlende Tumorkapsel (86).

Eine weitere typische Komplikation der Leberzirrhose ist die **spontane bakterielle Peritonitis (SBP)**. Sie tritt insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung auf und ist kombiniert mit dem Vorliegen von Aszites. Bei der SBP handelt es sich meist um eine monomikrobielle Infektion, die überwiegend durch gramnegative Keime der Darmflora, seltener durch grampositive Bakterien oder Pilze verursacht wird. Tierexperimente an Ratten mit künstlich erzeugter Leberzirrhose bzw. portaler Hypertension zeigten, dass es zu einer vermehrten Translokation von Bakterien aus dem Darm in das abdominale Lymphsystem kommt. Diese gelangen über den Ductus thoracicus ins Blut und infizieren, begünstigt durch die gestörte Immunfunktion (niedrige Komplementkonzentration im Aszites, eingeschränkte Makrophagenfunktion), sekundär den Aszites (82).

Klinische Symptome sind meist vollkommen unspezifisch oder können ganz fehlen. Nur ein geringer Teil der betroffenen Patienten klagt über klassische Infektionszeichen, wie Fieber, Schüttelfrost, abdominale Schmerzen oder Druckschmerzhaftigkeit. Eine SBP tritt bei 10-20% der Patienten mit portaler Hypertension und Aszites auf und ist mit einer Mortalität von mehr als 30% verbunden (12). Für die Prognose des Erkrankten ist eine rasche Diagnosestellung mit anschließender antibiotischer Therapie entscheidend.

Beim **hepatorenenalen Syndrom (HRS)** handelt es sich um ein prognostisch ungünstiges funktionelles Nierenversagen, welches bei fortgeschrittener Leberzirrhose und portaler Hypertension auftritt. Es zeichnet sich durch eine deutliche Reduktion der glomerulären Filtration bei Minderung der arteriellen Nierenperfusion und Überwiegen vasokonstriktorischer Hormone aus (6, 96, 97, 98). Die Diagnose des HRS basiert auf dem Ausschluss anderer Ursachen für das Nierenversagen. Es werden zwei Typen des HRS unterschieden (siehe Tabelle 3).

Beim HRS Typ 1 kommt es zu einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer Verdoppelung des Serumkreatinins auf Werte $> 2,5$ mg/dl innerhalb von zwei Wochen oder eine Reduktion der Kreatininclearance auf Werte < 20 % innerhalb von zwei Wochen. Beim Typ 2 hingegen finden sich ein Serumkreatinin zwischen $1,5 - 2,5$ mg/dl oder eine Kreatininclearance < 40 % über einen längeren Zeitraum (6).

Von klinischer Seite betrachtet besteht meist ein therapierefraktärer Aszites mit Oligurie oder Anurie, sowie im späteren Verlauf einer Azotämie. Laborchemisch imponieren eine Hyponatriämie und ein Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Plasma. Der genaue Pathomechanismus der Entstehung des HRS ist bisher nicht eindeutig geklärt. Eine gängige Hypothese geht davon aus, dass die zirrhoseassoziierte periphere und splanchnische Vasodilatation zu einer Aktivierung endogener Vasokonstriktoren (RAAS, Katecholamine) mit konsekutiver renaler Vasokonstriktion führt. Eine andere Theorie besagt, dass ein nervaler, hepatorener Reflex über die Erhöhung des hepatisch sinusoidalen Druckes eine renale Vasokonstriktion bewirkt. In einer dritten These wird vermutet, dass der mit der Leberzellinsuffizienz assoziierte oxidative Stress zur Freisetzung renal vasokonstriktorischer Prostaglandine führt (6, 28, 66, 96, 98, 98, 100).

Die Prognose des Nierenversagens ist abhängig von der Leberfunktion. Ohne adäquate Therapie hat das HRS Typ I mit einer mittleren Überlebenszeit von ca. 2 Wochen eine wesentlich schlechtere Prognose als das HRS Typ II (MÜZ 5 Monate) (6, 28). Neben medikamentösen Ansätzen wie beispielsweise die Anwendung von Terlipressin (101) stellen invasive Verfahren wie die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stents (TIPS) (101) eine therapeutische Option beim HRS 1 dar. Als ultimo ratio dienen ferner die Leberdialyse oder die Durchführung einer Lebertransplantation bei geeigneten Patienten. Therapieerfolge werden weiter von Anti-Leukotrienen (102) und Endothelin-Antagonisten (103) erwartet. Diesbezüglich sind weitere klinische Studien abzuwarten.

<p><u>Hepatorenales Syndrom Typ I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rasch fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion - Reduktion der 24 h - Clearance auf < 20% innerhalb von 2 Wochen <p style="text-align: center;"><u>oder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verdoppelung des Serum-Kreatinins auf > 2,5 mg/dl innerhalb von 2 Wochen
<p><u>Hepatorenales Syndrom Typ II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschlechterung der Nierenfunktion auf Kreatinin-Werte zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl <p style="text-align: center;"><u>oder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin-Clearance unter 40%

Tabelle 3: Hepatorenales Syndrom Typ I und II

Eine weitere, ca. 5 bis 29% (32) der Patienten mit Leberzirrhose betreffende Komplikation, stellt das **hepatopulmonale Syndrom** dar. Dabei kommt es insbesondere bei pulmonal und kardial gesunden Patienten mit portaler Hypertension zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Shuntvolumens und eine daraus resultierende Hypoxämie. Die Patienten weisen eine Dyspnoe auf, die sich im Liegen bessert. Nicht selten besteht ebenfalls eine Hyperventilation. Die pulmonale Vasodilatation mit daraus resultierendem erhöhtem intrapulmonalen Shuntvolumen wird auf die Unfähigkeit der geschädigten Leber zurückgeführt, vasodilatatorische Substanzen, wie Stickoxid, zu eliminieren.

Von therapeutischer Seite kann man betroffenen Patienten nur wenig Abhilfe verschaffen. Das hepatopulmonale Syndrom soll prinzipiell reversibel sein (92). In einem Test an 7 Patienten mit Leberzirrhose führte Methylenblau zu einer Verbesserung der Hypoxämie und der hyperdynamen Kreislauflsituation (91). Eine kontinuierliche Infusion von Epoprostenol (Prostaglandin I₂) kann die Hämodynamik verbessern (92), stellt aber keine Dauerlösung dar. In seltenen Fällen kann diese schwerwiegende Komplikation eine Indikation zur Lebertransplantation bedeuten, auch wenn die Leberfunktion selbst dies noch nicht rechtfertigen würde. Die Lebertransplantation wird heute als einzige

Behandlung mit Langzeiterfolg angesehen (93). Ein ausgeprägtes HPS bedeutet ein erhöhtes Operations- und perioperatives Risiko für eine Transplantation.

1.2 Gerinnung und ihre Veränderungen bei Leberzirrhose

Bei der Hämostase handelt es sich um ein hoch sensibles Gleichgewicht des menschlichen Organismus mit der Fähigkeit Blutgerinnsel bei Gefäßwandverletzungen zu bilden und unter bestimmten Umständen wieder aufzulösen.

Im Rahmen der Leberzirrhose spielt das Gerinnungssystem eine besonders wichtige Rolle, da es sowohl koagulatorische als auch antikoagulatorische Faktoren produziert. Durch Störungen dieses Gleichgewichtes können neben vermehrter Blutungsneigung auch Thrombosen beobachtet werden. Im Folgenden werden deshalb die verschiedenen Arten der Gerinnung, sowie deren Veränderungen bei Leberzirrhose genauer erläutert.

1.2.1 Basale Prinzipien der Gerinnung unter physiologischen Bedingungen

Der komplexe Ablauf der Blutstillung (Hämostase) erfordert ein hoch sensibles Zusammenwirken zwischen Gefäßwand, Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Die Bildung eines Plättchenpropfes durch reaktive Gefäßverengung und Thrombozytenaggregation nach einer Gefäßverletzung bezeichnet man dabei als **primäre Hämostase**.

Die anschließende Verfestigung des entstehenden Fibrins durch das plasmatische Gerinnungssystem wird **sekundäre Hämostase** genannt. Dem entgegen steht das **fibrinolytische System** mit dem Ziel, unlösliches Fibrin in lösliche Spaltprodukte abzubauen und somit geronnenes Blut wieder aufzulösen.

1.2.1.1 Primäre Hämostase

Im Zentrum der primären Hämostase stehen die Thrombozyten. Tritt eine Gefäßwandverletzung auf, so kommt es über die Freisetzung von Mediatoren (Serotonin, ADP, Thromboxan A₂) aus den Blutplättchen zur Vasokonstriktion. An der Gefäßwand bildet sich ein so genannter weißer Thrombus, der die verletzte Stelle provisorisch „abdichtet“. Eine wichtige Rolle spielt hierbei der „von Willebrand Faktor“, der die Adhäsion der Thrombozyten an das Kollagen des geschädigten Gefäßendothels vermittelt (*Plättchenadhäsion*). Durch die Interaktion der Blutplättchen mit Zellwandbestandteilen kommt es zur Aktivierung und gleichzeitigen Degranulation der Thrombozyten (*Plättchendegranulation*). Diese abgegebenen Substanzen fördern wiederum die Vernetzung der Thrombozyten durch das im Blut zur Verfügung stehende Fibrinogen (*Plättchenaggregation*). Zusätzlich kommt es zur Aktivierung von Fibroblasten und glatten Muskelzellen (7, 54), die eine Engstellung und somit weitere Abdichtung des verletzten Gewebes bewirken.

1.2.1.2 Sekundäre Hämostase

Neben Thrombozyten spielen plasmatische Gerinnungsfaktoren eine ganz entscheidende Rolle in der sekundären Blutstillung. Eine kaskadenartige Aktivierung einzelner Gerinnungsfaktoren führt letzten Endes zur Bildung von Thrombin, welches wiederum die im Blut gelöste Fibrin-Untereinheit Fibrinogen in das unlösliche Fibrin umwandelt. Fibrin ist schließlich für den dauerhaften Verschluss des verletzten Gefäßes verantwortlich, indem es den ursprünglichen Thrombozytenpropf in ein stabiles Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsel umwandelt (=“roter Thrombus“). Der fibrinstabilisierende Faktor XIII schützt den Thrombus vor einer vorzeitigen Thrombolysen (7, 39).

Für das plasmatische Gerinnungssystem sind zwei verschiedene Aktivierungswege bekannt. Diese werden im Folgenden genauer erläutert.

Extrinsisches System (Exogenes System)

Auslöser dieser Gerinnungskaskade ist das bei einer Gefäßverletzung freigesetzte Gewebsthromboplastin (Faktor III). Dieses bildet mit dem aktivierten Faktor VII einen sehr potenten Faktor-X-aktivierenden Komplex. Als Kofaktoren dienen dabei Kalzium und Phospholipide. Die Menge des lokal gebildeten Thrombins reicht allerdings nicht für die vollständige Spaltung von Fibrinogen in Fibrin aus, wirkt aber am Ort ihrer Bildung auf die Thrombozyten ein und verstärkt deren irreversible Aggregation. Die Aktivierung des exogenen Systems erfolgt dabei innerhalb von Sekunden (39).

Mittels **Quick-Test (=Prothrombinzeit)** und **Internationaler normalisierter Ration (INR)** lässt sich die Funktion des exogenen Systems überprüfen (39, 55). Die INR verhält sich dabei umgekehrt proportional zum Quick-Wert. Ihre Einführung wurde notwendig um eine internationale Standardisierung zu ermöglichen.

Intrinsisches System (Endogenes System)

Die intrinsische Aktivierungskaskade des Gerinnungssystems verläuft im Vergleich dazu viel langsamer und empfindlicher. Gerät Blut in Kontakt mit anionisch geladenem Oberflächenendothel, wie es bei einer Gefäßverletzung vorkommt, so führt ein komplexer Mechanismus zur Umwandlung von Faktor XII in seine aktive Form. Faktor XIIa seinerseits stimuliert die Transformation von Faktor XI in Faktor XIa. Faktor XIa bewirkt in Anwesenheit von Kalziumionen eine Aktivierung des Faktor IX. Faktor IXa führt anschließend in mit Hilfe von Kalziumionen zu einer Aktivierung von Faktor VIII. Im letzten Schritt der intrinsischen Gerinnung kommt es über Faktor VIIIa und erneut Kalziumionen zur Umwandlung von Faktor X in Xa. An diesem Punkt beginnt die gemeinsame Endstrecke von endogenem und exogenem Weg (40). Die Aktivität des endogenen Systems lässt sich mit der partiellen **Thromboplastinzeit (=PTT)** messen (39, 55).

Gemeinsame Endstrecke

Das Ziel der gemeinsamen Endstrecke ist die Bildung eines Prothrombin-Aktivator-Komplexes, der sich aus den Komponenten Faktor Xa, Va, Calcium und Plättchenfaktor-3 zusammensetzt. Dieser Komplex bewirkt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das seinerseits Fibrinogen spaltet. Dabei entstehen Fibrinopeptide A und B, sowie reaktive Fibrinomere. Letztere polymerisieren zu löslichen Fibrinkomplexen, in denen sich dann unter Einwirkung des fibrinstabilisierenden Faktors XIIIa kovalente Bindungen ausbilden, so dass stabiles, unlösliches Fibrin entsteht (39, 55).

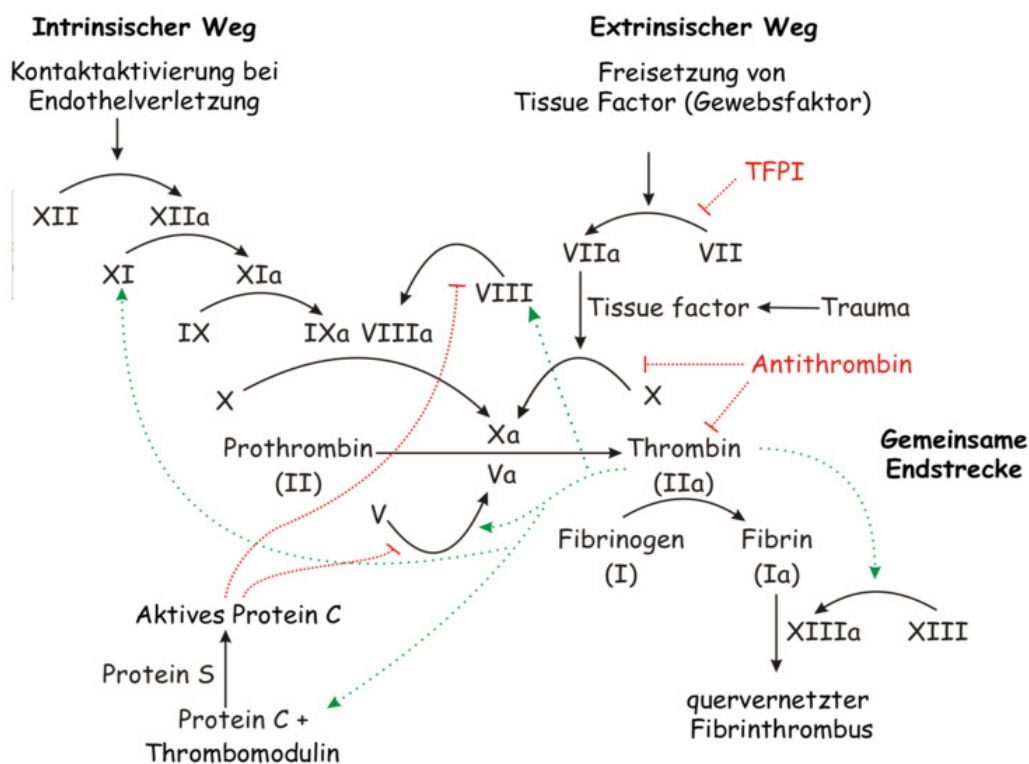


Abbildung 3: Gerinnungssystem im Überblick (86)

Inhibitoren des Gerinnungssystems

Der Gerinnungsprozess wird insbesondere in der gemeinsamen Endstrecke zeitlich und lokal durch Inhibitoren begrenzt. Diese halten sozusagen das

Gleichgewicht gegenüber gerinnungsfördernden Substanzen und verhindern so eine überschießende Blutgerinnung.

Eine wichtige Rolle spielen hierbei Antithrombin III (AT III) und die Proteine C und S. AT III wirkt primär hemmend auf Thrombin, aber auch auf die Faktoren IXa, Xa, XIa und XIIa. Es kommt zur Bildung eines inaktiven Thrombin-Antithrombin-III-Komplexes (TAT-Komplex). Dieser Vorgang ist durch Heparin potenziierbar. Protein C und sein Kofaktor Protein S inhibieren die prokoagulatorische Wirkung von Faktor VIII und Faktor V und beeinflussen damit im Wesentlichen das endogene System. Fällt einer der Inhibitoren bzw. Gerinnungsfaktoren aus, so besteht ein deutlich erhöhtes Thrombose- oder Blutungsrisiko (39, 55).

1.3 Pfortaderthrombose

Eine seltene, für den Patienten mit Leberzirrhose prognostisch entscheidende Komplikation, stellt die Pfortaderthrombose dar. Erstmalig beschrieben wurde sie im Jahre 1868 von den Wissenschaftlern Stewart und Balfour (8, 78). Genaue Angaben über die **Inzidenz** der PVT bei Patienten mit Leberzirrhose lassen sich in der Literatur allerdings nur schwer finden. Die Zahlen schwanken je nach Autor zwischen 0,6 und 26% (4, 9, 50, 81).

Eine Thrombosierung der Pfortader kann vielerlei **Ursachen** haben. Die Leberzirrhose mit portaler Hypertension, der Mangel an gerinnungshemmenden Proteinen (Protein C-/ Protein S-Mangel etc.) (25, 33), die Genmutation (Faktor-V-Leiden-Mutation etc.) (25), das hepatozelluläre Karzinom und die myeloproliferative Erkrankung zählen zu den häufigsten Ursachen der Pfortaderthrombose (13, 31, 74, 75).

Auch lokale Faktoren, wie eine Splenektomie, eine Cholezystektomie, eine Pyelophlebitis, eine Pankreatitis, ein Ileus oder ein abdominelles Trauma können maßgeblich zur Ausbildung einer Thrombose der Vena portae beitragen (74, 75). Unabhängig, ob es sich nun um eine Infektion, eine Entzündung, eine Invasion oder gar eine Kompression der Pfortader handelt, ist stets eine Abnahme der Flussgeschwindigkeit zu beobachten (4, 75). Dies entspricht wiederum der Theorie Rudolf Virchow's, der bereits im Jahre 1856 feststellte, dass

Veränderungen der Gefäßwand, sowie der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes oder der Zusammensetzung des Blutes eine Thromboseentstehung begünstigen (55, 74, 75).

Klinisch ist die Diagnose der Pfortaderthrombose meist nur sehr schwer zu stellen. Bei vielen Betroffenen verläuft die Erkrankung inapparent, was teilweise die unterschiedlichen Angaben zur Inzidenz erklärt. Andere Patienten hingegen fallen durch Folgeerscheinungen der neu aufgetretenen portalen Hypertension auf (siehe Kapitel 1.1.5). Dabei handelt es sich häufig um Zeichen der gastrointestinalen Blutung, wie Hämatemesis und Meläna (1). In fortgeschrittenen Stadien kann es außerdem zu einem Übergreifen der Pfortaderthrombose auf die Mesenterialvene, mit drohendem Darminfarkt kommen, was sich durch teils heftigste Abdominalschmerzen bemerkbar macht. Weitere Symptome sind Übelkeit, Durchfall, subfebrile Temperaturen (13), Aszites oder eine Vergrößerung der Milz (13, 53, 69, 74). Patienten mit präexistenter Leberzirrhose und neu aufgetretener PVT zeigen nicht selten eine deutliche Verschlechterung der Leberfunktion, die teilweise bis in ein Leberversagen münden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass symptomatische Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose in den meisten Fällen aufgrund von Varizenblutungen, abdominalen Beschwerden oder einer frisch aufgetretenen Dekompensation der Leberzirrhose in die Klinik eingeliefert werden (1).

Laborchemisch kann sich eine leichte Anämie und Panzytopenie zeigen, die aus einem möglichen Hypersplenismus resultieren kann. Auch die Leberwerte GOT, GPT und γ -GT können unter Umständen erhöht sein.

Im Zentrum der **PVT - Diagnostik** stehen heutzutage bildgebenden Verfahren. Nutzte man früher verstärkt invasive Methoden, wie die Angiographie und die Splenoportographie, so setzt man heute in vielen Fällen auf schonendere, nicht-invasive Untersuchungstechniken. Besonders bewährt hat sich hierbei die Sonographie mit Farbduplexsonographie, die eine Sensitivität von 83-94% in der Diagnostik der PVT zeigt (13). Aber auch die Computertomographie weist eine hohe Sensitivität mit 74-100% auf (13).

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie lassen sich insbesondere frische, subakute Thrombosen von älteren Gerinnseln unterscheiden (13, 43, 53, 69, 74).

Therapieziel der akuten Pfortaderthrombose ist es, den Progress des Gerinnsels und die Ausbildung einer portalen Hypertension zu vermeiden. Um dies zu erreichen ist eine effektive lokale Thrombolyse von größter Bedeutung. Diese gelingt zum einen durch eine primäre Antikoagulation des Patienten mit Heparin und anschließender Umstellung auf längerfristige orale Antikoagulation mit Marcumar. Alternative Verfahren sind die selektive Venographie mit Infusion von fibrinolytischen Substanzen oder die chirurgische Entfernung des Thrombus (31, 53, 69, 74, 75).

Bei Patienten mit chronischer Pfortaderthrombose konnte bislang ein Nutzen bzw. Vorteil der antikoagulatorischen oder thrombolytischen Therapie nicht belegt werden (43). Hat sich bereits eine portale Hypertension mit Varizen entwickelt, so ist die Gefahr einer Blutungskomplikation unter Antikoagulation deutlich erhöht. Bei dieser Patientengruppe hat somit die Vermeidung eines Blutungsereignisses oberste Priorität. Effektive Vorgehensweisen sind dabei die medikamentöse Primärprophylaxe der Varizenblutung mit β -Blockern und die endoskopische Versorgung der Varizen. Einzelfälle zeigten auch Erfolge in der Anlage von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS), zum Teil in Kombination mit Thrombolytika. Es existieren weiterhin noch zahlreiche operative Shunttechniken zur Reduktion des Pfortaderdruckes. Gesicherte Daten aus klinischen Studien fehlen hierzu leider noch (13, 43, 53, 69, 74, 75, 81).

Die **Prognose** von Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose hängt ganz entscheidend vom Stadium ab, in welchem das Gerinnsel diagnostiziert wird. Gelingt eine frühzeitige Identifikation, noch vor Auftreten einer portalen Hypertension, so stehen die Chancen des betroffenen Patienten sehr gut. Ebenso existieren zahlreiche Fälle, in denen die Thrombose für lange Zeit unerkannt blieb und es zu keinerlei Nebenwirkungen kam. Ursache hierfür sind kavernöse Transformationen mit ausgeprägten Umgehungskreisläufen um das okkludierte Portalgefäß (13, 75).

Neben solch milden Verlaufsformen mit frühzeitiger Reorganisation des verschlossenen Portalgebietes bestehen Krankheitsverläufe mit fulminanter Entwicklung des thromboembolischen Geschehens. In diesen Fällen kommt es meist relativ plötzlich zu einer drastischen Dekompensation der Leberzirrhose mit ausgeprägter portaler Hypertension und nicht selten Varizenblutungen.

Retrospektive Studien in den siebziger Jahren ergaben hierbei eine Mortalitätsrate von 5%-20% infolge akuter Varizenblutungen (14). Heutzutage konnten diese Zahlen Dank besserer diagnostischer Möglichkeiten deutlich reduziert werden.

Wie aus den vorhergehenden Abschnitten ersichtlich, handelt es sich bei der PVT im Rahmen der Leberzirrhose um eine schwerwiegende Komplikation, die mit der stets bestehenden Gefahr der Dekompensation beziehungsweise der drastischen Verschlechterung der Leberfunktion behaftet ist. Ihre Vermeidung bzw. Früherkennung stellt ein wichtiges Ziel im Rahmen der hepatologischen Forschung dar.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Die **Leberzirrhose** stellt eine häufige und folgenschwere Erkrankung dar, deren Prävalenz im Verlauf der letzten Jahre weiter zugenommen hat. Neben zahlreichen schwerwiegenden Komplikationen, wie beispielsweise der portalen Hypertension, der Varizenblutung und dem hepatozellulären Karzinom steht die **Pfortaderthrombose** im Mittelpunkt dieser Dissertation. Sie stellt trotz ihres seltenen Auftretens einen ganz entscheidenden prognostischen Faktor für den betroffenen Patienten dar, da sie nicht selten zu deutlicher Verschlechterung der Leberfunktion bis hin zum Leberversagen führen kann.

Doch trotz regelmäßiger Routinediagnostik, wie die Kontrolle der Gerinnung (Quick und INR), der Lebersyntheseparameter (GOT; GPT, CHE, Albumin etc.) und bildgebenden Untersuchungen fällt die frühzeitige Detektion der PVT weiter schwer.

In der vorliegenden Arbeit werden deshalb folgende Fragen schwerpunktmäßig abgehandelt:

Welche laborchemischen und klinischen Merkmale weisen Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose auf?

Lassen sich in der routinemäßigen Labordiagnostik des Gerinnungsstatus bei Patienten mit Leberzirrhose Parameter identifizieren, die mit der Manifestation einer Pfortaderthrombose assoziiert sind?

2. Patienten und Methoden

Die Befunde aller Patienten, die zwischen dem 1.1.1998 und 31.12.2005 in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar mit der Diagnose einer Pfortaderthrombose und begleitender Leberzirrhose behandelt wurden, sind retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet worden. Als Kontrollen dienten Patienten mit Leberzirrhose ohne Pfortaderthrombose.

2.1 PVT- Gruppe

Ausgangspunkt für die Suche nach geeigneten Probanden am Klinikum rechts der Isar stellte das computergestützte SAP System da. Die exakte Auswahl der PVT-Gruppe erfolgte dabei durch Eingabe der passenden DRG Schlüssel I 81 (=Pfortaderthrombose) und K 74.6 (=Leberzirrhose). Mehrere Suchläufe ergaben die Namen von 128 Patienten, die unter den Diagnosen Leberzirrhose und Portalvenenthrombose geführt wurden.

Als weitere wichtige Datenquelle diente das Archiv der Radiologie, durch welches weitere 101 Patienten mit Pfortaderthrombose ermittelt werden konnten.

Nach genauer Bearbeitung der 229 Krankenakten und radiologischen Befunde blieben insgesamt 48 Patienten übrig, die in die Studie eingeschlossen werden konnten. Bei den ausgeschlossenen Patienten konnten zum Teil weder Leberzirrhose noch Pfortaderthrombose bestätigt werden oder es lagen gerinnungsverändernde Grunderkrankungen vor (siehe Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 5).

In einem weiteren Schritt wurden die verbleibenden 48 Patienten nach zusätzlich vorliegenden Erkrankungen in drei verschiedene Untergruppen unterteilt.

Gruppe 1	Patienten mit Leberzirrhose und PVT (23 Patienten)
Gruppe 2	Patienten mit Leberzirrhose, PVT und HCC (22 Patienten)
Gruppe 3	Patienten mit Leberzirrhose, PVT und Pankreatitis (3 Patienten)

Tabelle 4: Verteilung der PVT-Patienten

Besondere Bedeutung für unsere geplante PVT-Studie erlangten dabei Patienten aus Gruppe 1, bei denen außer einer Leberzirrhose keine weiteren Begleiterkrankungen vorlagen (siehe 2.3).

Für die statistische Auswertung wurden sowohl Patienten der PVT-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe nach den vorliegenden Child-Pugh Stadien, in Patienten mit beginnender Leberzirrhose (Child A) und Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose unterteilt (Child B/C).

2.2 Kontroll-Gruppe

Als Kontroll-Gruppe dienten Patienten mit Leberzirrhose, die unter keiner Begleiterkrankung litten.

Von ursprünglich 102 Patienten, die im computergestützten SAP-System unter der Diagnose „Leberzirrhose“ geführt wurden, blieben nach intensivem Studium der Krankenakten 65 Patienten übrig, die in die Studie einbezogen werden konnten.

Bei den ausgeschlossenen Patienten fehlten zum Teil wichtige Laborparameter in der Krankenakte, wie dem Quick-Wert, der INR oder der PTT oder die Leberzirrhose konnte anhand fehlender Untersuchungen (Sonographie, CT oder MRT) nicht sicher bestätigt werden.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Vorraussetzung für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten war das gesicherte Vorliegen einer Leberzirrhose, welches durch bildgebende Verfahren, histologische Befundung oder klinische Symptomatik, überprüft wurde. Im Kollektiv der Pfortaderthrombosen wurde überdies großen Wert auf die exakte Sicherung und Feststellung des Gerinnsels gelegt.

Ursprünglich sollten Patienten mit zusätzlich vorliegenden Erkrankungen, wie beispielsweise einer chronischen Pankreatitis oder einem hepatocellulärem Karzinom von der Studie ausgegrenzt werden. Man entschloss sich jedoch in einem weiteren Schritt, diese als getrennte Untergruppen zu berücksichtigen.

Ausgeschlossen wurden in allen Kollektiven Patienten mit malignen Grunderkrankungen (ausgenommen HCC in Gruppe 2). Damit sollte erreicht werden, dass im Falle einer vorliegenden Pfortaderthrombose, diese ausschließlich auf das Vorhandensein einer Leberzirrhose zurückzuführen sei. Auch Patienten mit soweit bekanntem Gerinnungsleiden, sowie nicht ausreichend gesicherter Pfortaderthrombose und Leberzirrhose wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren fehlende Datensätze aus den Krankenakten bzgl. der einzelnen Laborparameter, sowie Patienten deren Gerinnungswerte durch die Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten, wie zum Beispiel Marcumar oder Heparin, verändert wurden.

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Sicherung der Leberzirrhose in beiden Kollektiven durch mindestens eine der vorliegenden Untersuchungen: <ol style="list-style-type: none"> 1) Bildgebung (Sono, CT o. MRT) 2) Histologie 3) Klinik (Aszites, Varizen, Enzephalopathie) 4) Labor (Quick-Abfall, PCHE-Abfall, Albumin-Abfall, Bilirubin-Anstieg) - gesichertes Vorliegen einer PVT mittels Bildgebung (Sonographie, CT o. MRT) - Hepatocelluläres Karzinom in Gruppe 2 - chronische Pankreatitis in Gruppe 3 	<ul style="list-style-type: none"> - maligne Grunderkrankung (außer HCC in Gruppe 2) - Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten / Antikoagulation - Gerinnungsleiden / Thrombophilie - fehlende Sicherung der PVT und Zirrhose

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

2.4 Erfasste Parameter

Zu Beginn der Studie wurden von allen Patienten Geschlecht, Alter und Aufnahmeursache dokumentiert.

Besondere Gewichtung wurde hierbei auf die Diagnosesicherung einer Leberzirrhose gelegt. Diese erfolgte einerseits mittels bildgebender Verfahren, wie Sonographie, CT und MRT oder durch eine eindeutige klinische Symptomatik.

Als charakteristische klinische Symptome der Leberzirrhose wurden das Vorliegen von Aszites, Varizen bzw. Varizenblutungen oder einer hepatischen Enzephalopathie definiert.

Ein weiteres diagnostisches Kriterium war eine vorhandene histologische Sicherung einer Leberzirrhose.

Bei Patienten mit zusätzlich bestehender Portalvenenthrombose wurde die Ausprägung der Thrombose (komplette oder partielle Pfortaderthrombose) durch Bildgebung (Sonographie, CT und MRT) bestimmt.

Auf die Ätiologie der Leberzirrhose wurde mittels anamnestischer Angaben und Befunde aus der Krankenakte, wie beispielsweise Hepatitisserologie und Histologie der Leber geschlossen.

Laborchemisch wurden bei den Patienten folgende Blutparameter im Serum aus den Krankenakten erhoben: INR, Quick, PTT, Bilirubin, Kreatinin, Albumin, Thrombozytenzahl, Hämatokrit, GOT, GPT, γ -GT, Pseudocholinesterase, AFP und D-Dimer. Dabei wurden beim Kontrollkollektiv die Werte der ersten Blutentnahme nach Aufnahme auf Station zur Auswertung herangezogen. Bei Patienten der Fallgruppe fokussierte sich die laborchemische Untersuchung auf den Diagnosezeitpunkt der Thrombose, sowie auf sechs Monate vor Auftreten des Ereignisses, insofern eine zeitliche Eingrenzung möglich war.

Die Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose erfolgte nach der Child-Pugh- Klassifikation. Dafür wurde neben den Laborparametern Quick, Bilirubin im Serum und Albumin im Serum, der Grad der hepatischen Enzephalopathie dokumentiert und die sonographisch bestimmte Aszitesmenge berücksichtigt.

Zur weiteren Interpretation des Zirrhosestadiums wurde der MELD-Score berechnet. Dieser setzt sich aus den Laborparametern Quick, INR und Kreatinin zusammen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programmpaketes SPSS (SPSS Inc., Version 12.0 für Windows). Die Ergebnisse sind, falls nicht anders vermerkt, als Mediane und ihre Wertebereiche oder Mittelwerte und ihre entsprechenden Standardabweichungen angegeben.

Zur Erstellung von Graphiken und Tabellen wurde das Computerprogramm Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmond, USA) verwendet.

Die Überprüfung von Mittelwertdifferenzen hinsichtlich Signifikanz erfolgte mit Hilfe des T-Tests.

Rangunterschiede einzelner Laborwerte von PVT- und Kontroll-Gruppe wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet und in Box-Plots veranschaulicht.

Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ entsprachen Resultaten mit statistisch signifikanter Aussagekraft.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Es konnten im Untersuchungszeitraum 113 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Patienten verteilten sich auf die einzelnen Untergruppen wie folgt:

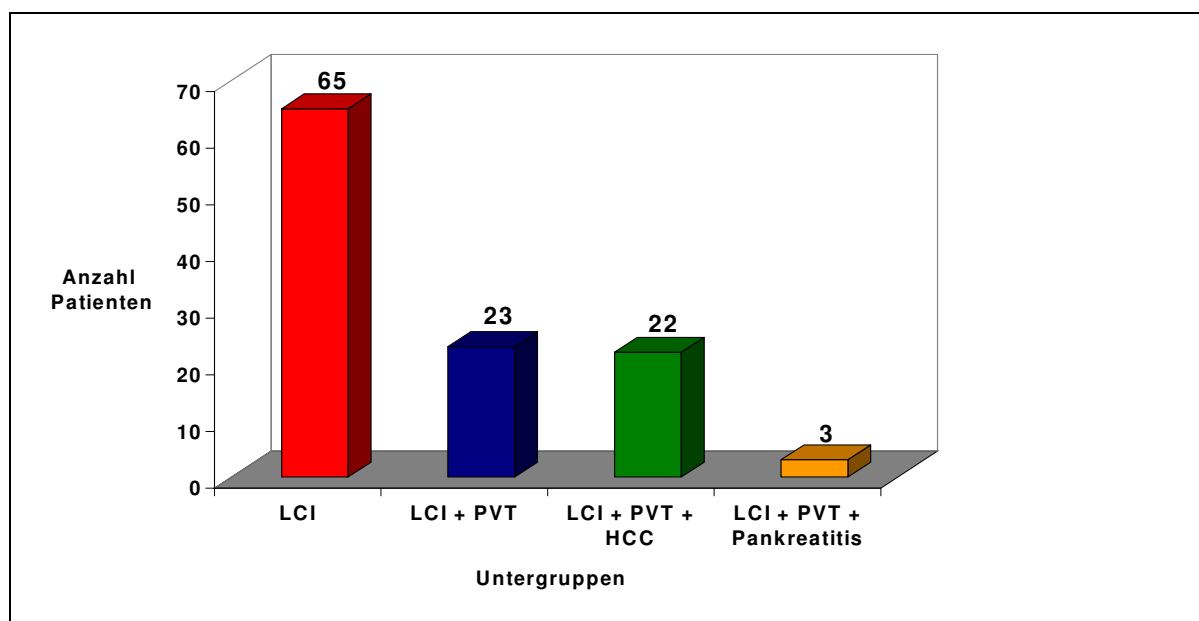


Abbildung 4: Anzahl der Patienten pro Untergruppe

Im Folgenden wurden insbesondere Daten von Patienten aus Gruppe 1 (Leberzirrhose) und Gruppe 2 (Leberzirrhose und PVT) genauer analysiert und statistisch ausgewertet. Von ihnen versprach man sich die aussagekräftigste Interpretation des Gerinnungsstatus im Bezug auf die Entwicklung einer Pfortaderthrombose.

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten innerhalb der PVT-Gruppe (=Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose) betrug zum Zeitpunkt der Pfortaderthrombose 56,5 Jahre ($\pm 12,2$) mit einem Median von 57 Jahren. Dabei lag das Durchschnittsalter der Frauen mit 57 Jahren (44 – 79 Jahre) leicht über dem der Männer mit 56 Jahren (18 – 71 Jahre).

In der Kontroll-Gruppe lag das mittlere Patientenalter bei 57,3 Jahren ($\pm 13,6$) mit einem Median von 61 Jahren. Weibliche Leberzirrhotikerinnen waren mit einem Durchschnittsalter von 58,9 Jahren etwas älter, als ihre männlichen Kollegen mit 56,2 Jahren. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich nicht berechnen.

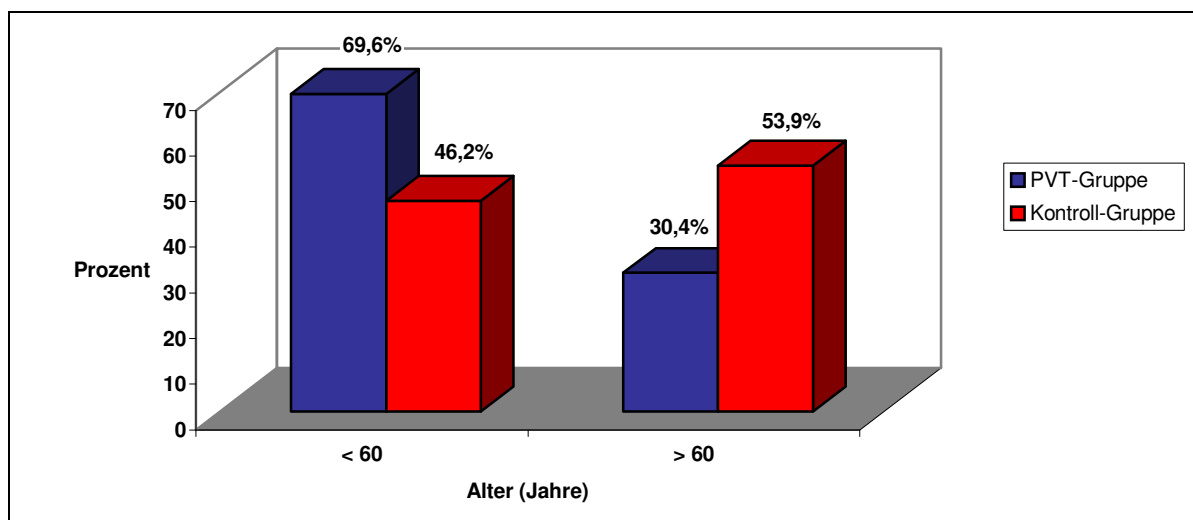


Abbildung 5: Altersverteilung der PVT-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Die Geschlechterverteilung entsprach in der PVT-Gruppe einem Verhältnis von 6,7:1 (20 Männer, 3 Frauen) und in der Kontroll-Gruppe einem Verhältnis von 1,6:1 (40 Männer, 25 Frauen). Mittels Korrelationsanalyse nach Pearson lies sich hierbei ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) feststellen. So wiesen in der PVT-Gruppe wesentlich mehr Männer eine Pfortaderthrombose auf.

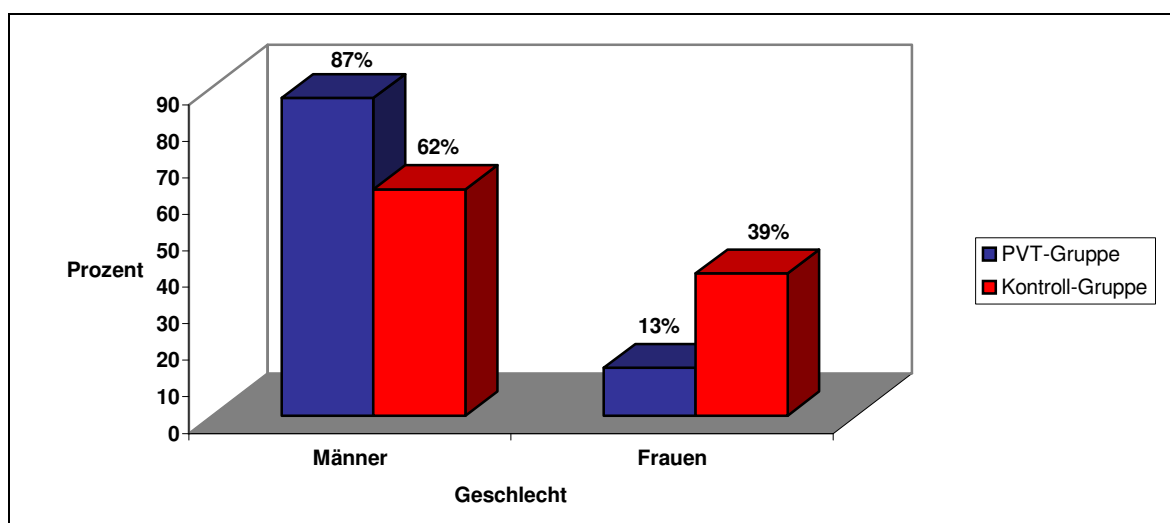


Abbildung 6: Geschlechterverteilung der PVT-Gruppe und Kontroll-Gruppe

3.2 Aufnahmeursachen

Über ein Drittel aller Patienten der PVT-Gruppe (34,8%) klagte bei Aufnahme ins Klinikum Rechts der Isar über massive Schmerzen im Epigastrium, meist in Kombination mit einer Zunahme des Bauchumfanges. In diesen Fällen konnte durch zusätzliche Diagnostik eine dekompensierte Leberzirrhose festgestellt werden.

Weitere vier Patienten (17,4%) wurden aufgrund von Varizenblutungen aufgenommen, die sich zum Teil im Absetzen von Teerstuhl oder durch hämorrhagisches Erbrechen bemerkbar machten.

21,7% der Patienten kamen direkt mit einem auswärts erhärteten Verdacht auf eine Pfortaderthrombose in das Krankenhaus. Bei den restlichen sechs Patienten der PVT-Gruppe (26,1%) führten unterschiedlichste Ursachen, wie zum Beispiel die ambulante Kontrolle der Leberzirrhose oder die Vorbereitung einer Lebertransplantation zur Aufnahme in die Klinik.

Aufnahmeursachen	PVT-Gruppe
Dekompensierte Leberzirrhose	8 (34,8%)
Verdacht auf Pfortaderthrombose	5 (21,7%)
Varizenblutung	4 (17,4%)
Sonstiges	6 (26,1%)

Tabelle 6: Aufnahmeursachen in der PVT-Gruppe

In der Kontroll-Gruppe zeigte sich die Bandbreite der Aufnahmeursachen weiter gefächert. So stellten sich 23,1% (n=15) der Patienten mit den Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose vor, wie zum Beispiel reichlich Aszites, peripheren Ödemen, Ikterus und einer Transaminasenerhöhung. Weitere 9,2% (n=6) der Erkrankten erschienen zur prophylaktischen Varizenligatur im Klinikum rechts der Isar und 3,1% (n=2) wurden zur stationären Therapie einer Hepatitisinfektion aufgenommen.

Bei 6,2% (n=4) der Erkrankten der Kontroll-Gruppe führte eine ungeklärte Transaminasenerhöhung mit anschließender Punction der Leber zur Aufnahme ins Krankenhaus. 17 Patienten (26,2%) befanden sich zur ambulanten Kontrolle der Lebererkrankung in medizinischer Behandlung. Bei den restlichen 32,3% (n=21) der Erkrankten wurde nur durch Zufall, im Rahmen eines allgemeinen stationären Aufenthaltes in den unterschiedlichsten Abteilungen der Klinik, eine bestehende Leberzirrhose diagnostiziert werden.

Aufnahmeursachen	Kontroll-Gruppe
Ambulante Kontrolle der Leberzirrhose	17 (26,2%)
Dekompensierte Leberzirrhose	15 (23,1%)
Prophylaktisches Varizenbanding	6 (9,2%)
Leberpunktion	4 (6,2%)
Therapie der Hepatitis	2 (3,1%)
Sonstiges	21 (32,3%)

Tabelle 7: Aufnahmeursachen in der Kontroll-Gruppe

3.3 Leberzirrhose

3.3.1 Sicherung der Leberzirrhose

Sicherung der Leberzirrhose	PVT-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Sonographie	21/23 (91,3%)	60/65 (92,3%)
Computertomographie	10/23 (43,5%)	13/65 (20,0%)
Kernspintomographie	4/23 (17,4%)	8/65 (12,3%)
klinisch (Aszites, Varizen, Enzephalopathie)	22/23 (95,7%)	51/65 (78,5%)
histologisch	5/23 (21,7%)	17/65 (26,2%)
Laborchemisch (Veränderungen von Quick, PCHE, Albumin oder Bilirubin)	17/23 (73,9%)	39/65 (60,0%)

Tabelle 8: Sicherung der Leberzirrhose

Zur Überprüfung des Vorliegens einer Leberzirrhose wurden verschiedene Verfahren angewandt. In den radiologischen Untersuchungen (CT, MRT) definiert sich die Leberzirrhose durch eine knotige Organstruktur mit inhomogenem Muster, sowie einer Erweiterung der Pfortader und ihrer Zuflüsse. Weiter finden sich häufig Kollateralgefäße als Zeichen der portalen Hypertension.

Zum einen wurde mittels bildgebender Diagnostik wie MRT, CT und Sonographie nach makroskopischen Hinweisen und Zeichen der Leberveränderung (Größen- und Strukturveränderung) gesucht. Dabei konnten sonographische Merkmale der Leberzirrhose, wie zum Beispiel eine höckrige Leberoberfläche, rarefizierte Lebervenen oder eine inhomogene Parenchymstruktur bei 21 Patienten der PVT-Gruppe festgestellt werden. Bei zehn Erkrankten zeigten sich zusätzliche Hinweise, wie beispielsweise Aszites oder Oberflächenveränderungen in der Computertomographie und bei vier Zirrhotikern in der Kernspintomographie. Klinische Zeichen der Leberzirrhose, wie der Nachweis von Aszites, Varizen oder das Bestehen einer hepatischen Enzephalopathie zeigten sich bei 22 Patienten der PVT-Gruppe. Bei fünf Patienten lag überdies eine positive Histologie nach Menghini-Punktion vor.

Laborchemisch (Quick-, PCHE- und Albumin-Abfall, Bilirubin-Anstieg) bestätigte sich bei 17 Patienten der PVT-Gruppe eine Leberzirrhose.

In der Kontroll-Gruppe bestätigte sich die Zirrhose bei 60 Patienten in der Sonographie, bei 13 im CT und bei acht Erkrankten im MRT.

Klinisch fanden sich bei 51 Kontrollen spezifische Veränderungen, während eine positive Histologie bei 17 Patienten durchgeführt wurde.

Laborchemisch konnten bei 39 Leberzirrhosepatienten ausreichende Hinweise gefunden werden.

Infolge der retrospektiven Erfassung liegen nicht bei allen Patienten Ergebnisse aus der Computertomographie, der Magnetresonanztomographie oder der Pathologie vor.

3.3.2 Ätiologie der Leberzirrhose

Ätiologie der Leberzirrhose	PVT-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Alkohol	9 (39,2%)	16 (24,6%)
Virale Hepatitis	5 (21,7%)	24 (36,9%)
Kryptogen	4 (17,4%)	11 (16,9%)
Alkohol und virale Hepatitis	3 (13%)	11 (16,9%)
Autoimmune Hepatitis	1 (4,4%)	3 (4,6%)
Hämochromatose	1 (4,4%)	0 (0%)

Tabelle 9: Ätiologie der Leberzirrhose

Aus den Krankenakten der Patienten mit Pfortaderthrombose und Leberzirrhose ergaben sich verschiedene Ursachen für die Entstehung der Lebererkrankung. So wurde ein regelmäßiger und zum Teil exzessiver Alkoholkonsum bei neun Patienten (39,2%) dokumentiert. Bei fünf Patienten (21,7%) lag eine langjährige virale Hepatitisinfektion vor. Bei vier weiteren Patienten (17,4%) fand sich keine Erklärung für die Entstehung der Leberzirrhose, so dass die Pathogenese als kryptogen bezeichnet wurde. Ferner litt ein Patient unter einer histologisch gesicherten Hämochromatose, ein Weiterer unter einer Autoimmunhepatitis und

drei Patienten berichteten zusätzlich zu einer viralen Hepatitisinfektion über einen vermehrten Alkoholkonsum.

In der Kontroll-Gruppe lag der Ursprung der Lebererkrankung bei 36,9% (n=24) in einer viralen Hepatitisinfektion, bei 24,6% (n=16) der Patienten in einem gesteigerten Alkoholkonsum und bei 16,9% (n=11) der Zirrhotiker in einer Kombination aus viraler Hepatitisinfektion und Alkoholabusus. 4,6% (n=3) der Patienten litten unter einer Autoimmunenhepatitis, während 16,9% (n=11) der Erkrankten eine kryptogene Zirrhose aufwiesen.

3.3.3 Klinik der Leberzirrhose

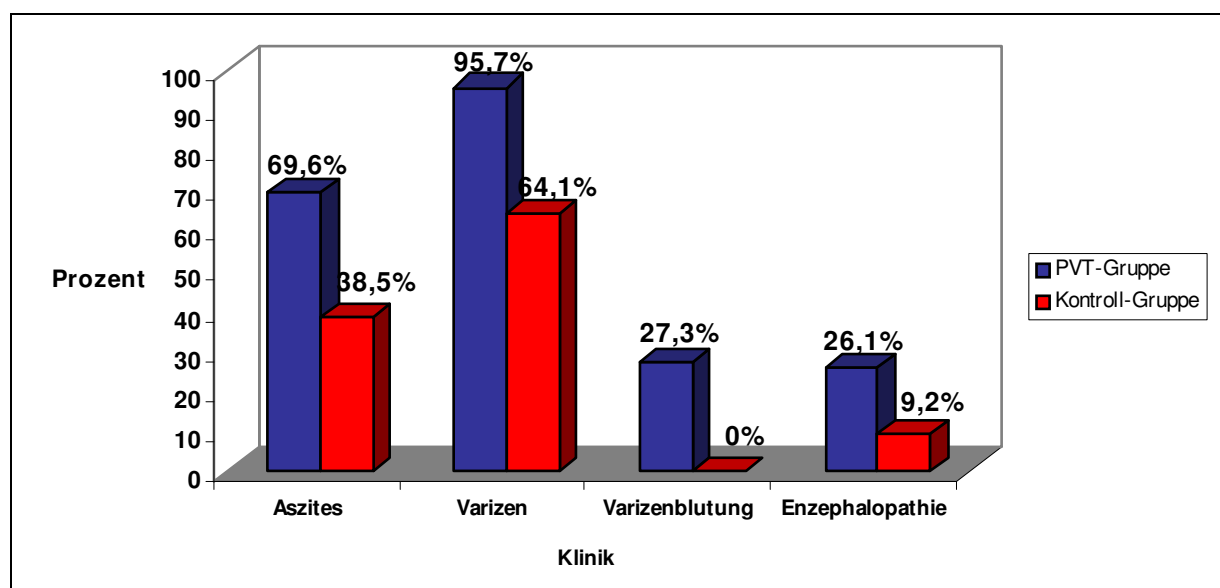


Abbildung 7: Klinik der Leberzirrhose

Bei 69,6% (n=16) der PVT-Patienten ließ sich meist sonographisch gestützt, Aszites diagnostizieren. 95,7% (n=22) der Erkrankten wiesen Varizen in Magen und/oder Ösophagus auf, wobei 27,3% (n =6) zum Zeitpunkt der Aufnahme akut aus diesen bluteten. 26,1% (n=6) der Patienten entwickelten im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes eine hepatische Enzephalopathie.

In der Vergleichs-Gruppe litten lediglich 38,5% (n=25) der Leberzirrhotiker unter Aszites, 64,1% (n=41) unter Varizen und 9,2% (n=6) unter einer akuten zirrroseinduzierten hepatischen Enzephalopathie. Eine gastrointestinale Blutung wurde in dieser Patientengruppe nicht festgestellt.

Die statistische Auswertung erbrachte jeweils eine signifikant höhere Prävalenz von Aszites, Varizen und Varizenblutungen in der PVT-Gruppe.

Klinik	PVT-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p-Wert
Aszites	16 (69,6%)	25 (38,5%)	0,015
Varizen	22 (95,7%)	41 (64,1%)	0,03
davon mit Varizenblutung	6 (27,3%)	0 (0%)	0,001
Enzephalopathie	6 (26,1%)	6 (9,2%)	0,072

Tabelle 10: Klinische Präsentation der Leberzirrhose

3.3.4 Stadieneinteilung der Leberzirrhose

3.3.4.1 Child Score

In der PVT-Gruppe befanden sich 30,4% (n=7) der Patienten im Child Stadium A, 47,8% (n=11) im Stadium B und insgesamt 21,7% (n=5) in Stadium C. Bei allen 23 Patienten wurde die Child Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose der Pfortaderthrombose bestimmt.

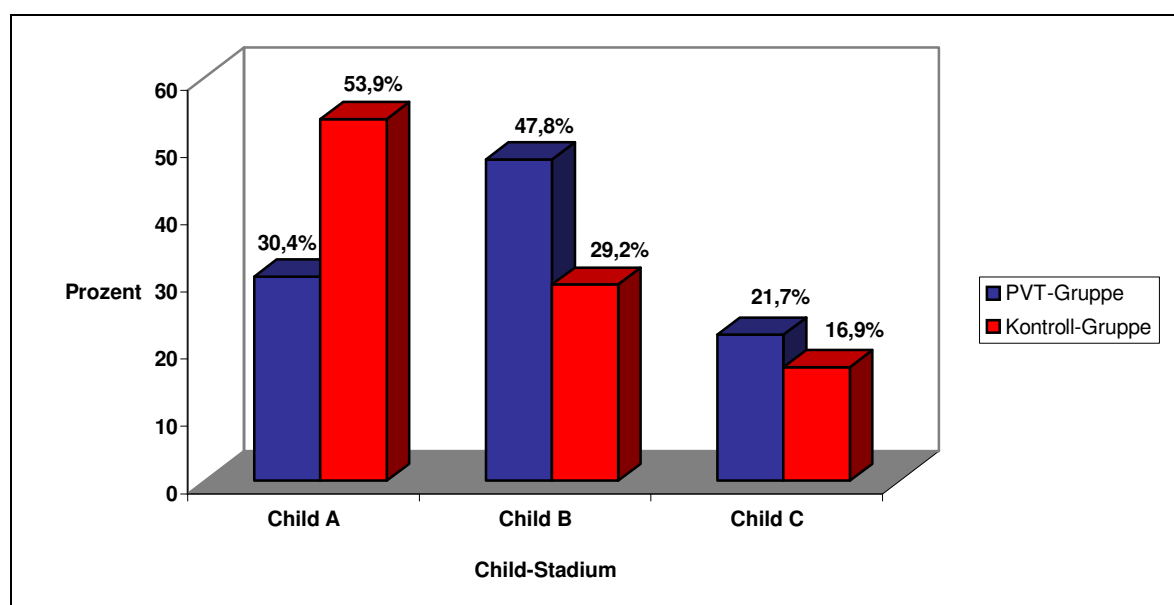


Abbildung 8: Child-Stadien der Fall- und Kontroll-Gruppe

Unter der Kontroll-Gruppe befanden sich zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes 53,9% (n=35) der Patienten im Child Stadium A und 29,2% (n=19) der Leberzirrhosiker in Child Stadium B. 16,9% (n=11) der Erkrankten wiesen einen Child C auf.

3.3.4.2 MELD-Score

In der PVT-Gruppe konnte bei vier Patienten (17,4%) zum Zeitpunkt der Aufnahme ein MELD-Score größer 15 erfasst werden. Vom restlichen Patientengut wiesen 19 Patienten mit Pfortaderthrombose (82,6%) einen Score von kleiner bzw. gleich 15 auf.

In der Kontroll-Gruppe zeigte die Verteilung des MELD-Scores ähnliche Tendenzen, wie in der PVT-Gruppe. So wiesen 69,4% (n=43) der Patienten einen Wert kleiner 15 auf, während 30,6% (n=19) der Leberzirrhotiker diese Zahl überschritten. Bei drei Patienten konnte aufgrund mangelnder Angaben in der Krankenakte (INR, Kreatinin im Serum, Bilirubin im Serum) der MELD-Score nicht berechnet werden.

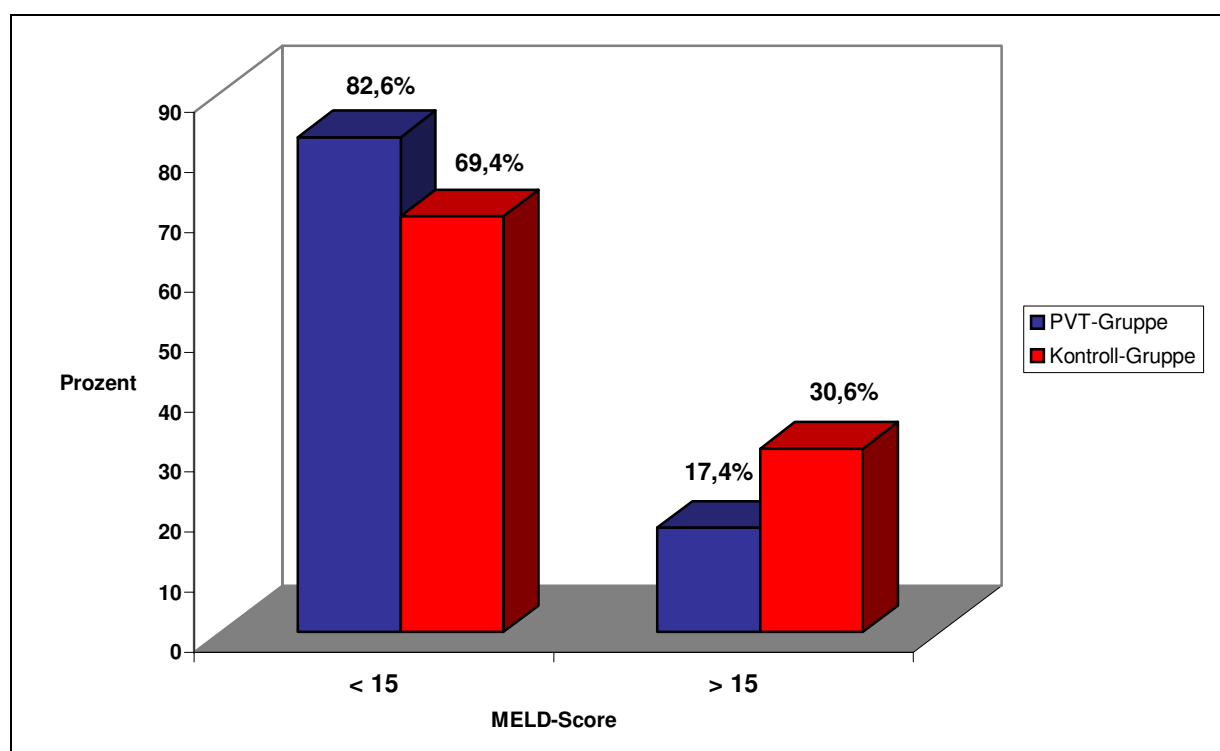


Abbildung 9: MELD-Score in der Fall- und Kontroll-Gruppe

3.5 Laborchemische Veränderungen

3.5.1 Veränderungen im Gerinnungsstatus im Hinblick auf die Entstehung einer Pfortaderthrombose

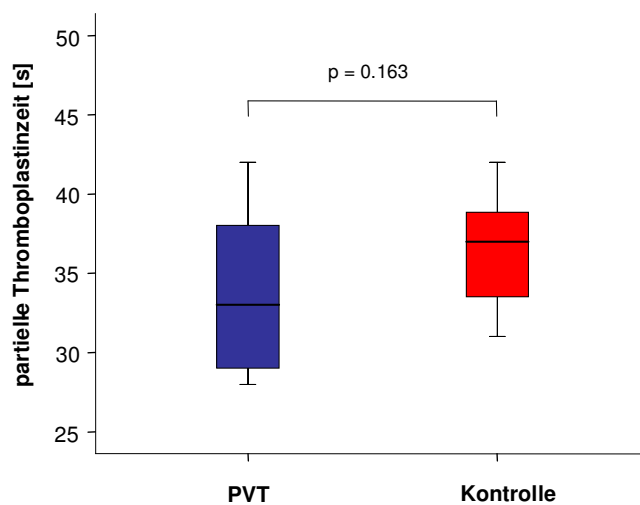
Wie bereits in vorherigen Abschnitten erwähnt (siehe II. Material und Methoden) wurden Patienten beider Gruppen, entsprechend ihres vorliegenden Child-Pugh Stadiums, in Patienten mit beginnender Leberzirrhose (Child-Pugh A) und Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh B/C) subklassifiziert.

Dabei zeigten Patienten mit beginnender Zirrhose (Child A) keine statistisch signifikanten Unterschiede, im Hinblick auf das Verhalten von aPTT, INR und der Thrombozytenzahl zwischen der PVT- (n=7) und Kontroll-Gruppe (n=35). In Abbildung 11 werden die einzelnen Verteilungen von aPTT, INR und Thrombozytenzahl bei Child A Patienten in entsprechenden Boxplots veranschaulicht. So lagen die einzelnen Mediane für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei 33 s versus 37 s [$p=0.163$], für die INR bei 1,1 versus 1,2 [$p=0.432$] und Thrombozytenzahl bei 88000 versus 114000 [$p=0.346$] zwischen der PVT- und Kontroll-Gruppe.

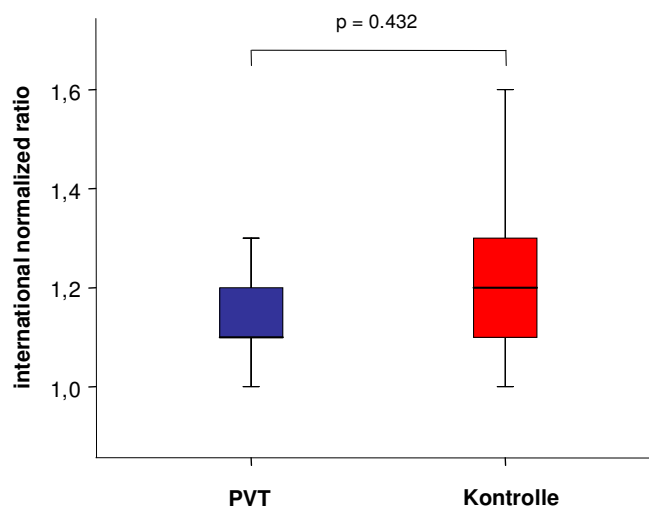
Im Gegensatz dazu zeigte sowohl die aktivierte partielle Thromboplastinzeit, als auch die INR signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit Child Stadium B/C und Pfortaderthrombose (n=16), im Vergleich zu Patienten mit Child Stadium B/C ohne Pfortaderthrombose (n=30). Die entsprechenden Mediane lagen dabei für die aPTT bei 37 s versus 43 s [$p=0.017$] und die INR bei 1.25 versus 1.40 [$p=0.022$] zwischen der PVT- und Kontroll-Gruppe. Die statistische Auswertung der Thrombozytenzahl bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (130000 vs. 100000 [$p=0,855$]).

Abbildung 12 zeigt die einzelnen Verteilungen von aPTT, INR und Thrombozytenzahl bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh B/C) in Boxplots.

A



B



C

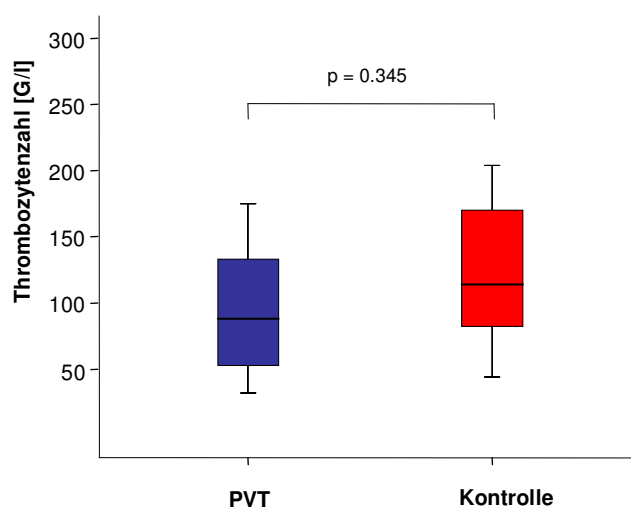
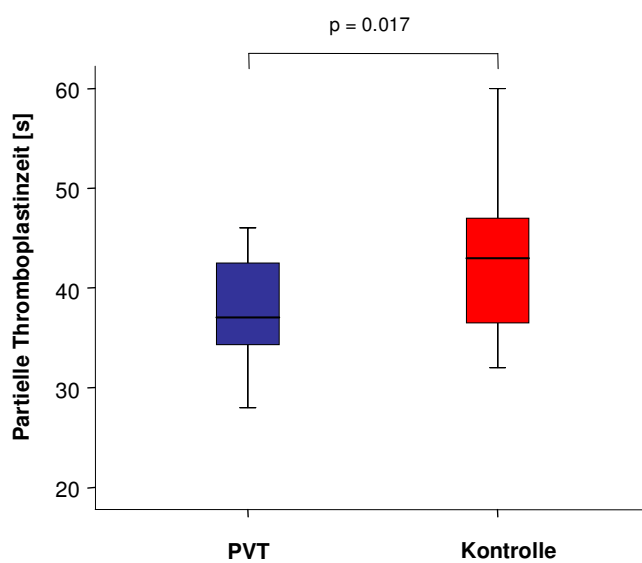
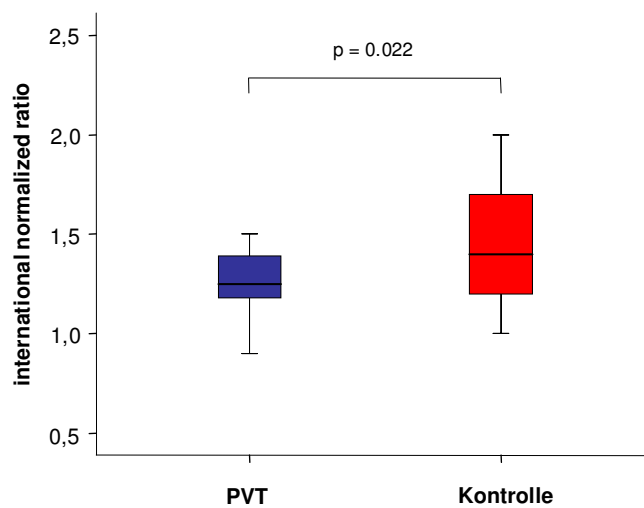


Abbildung 10: Boxplots aPTT, INR und Thrombozytenzahl bei CHILD A Patienten

A



B



C

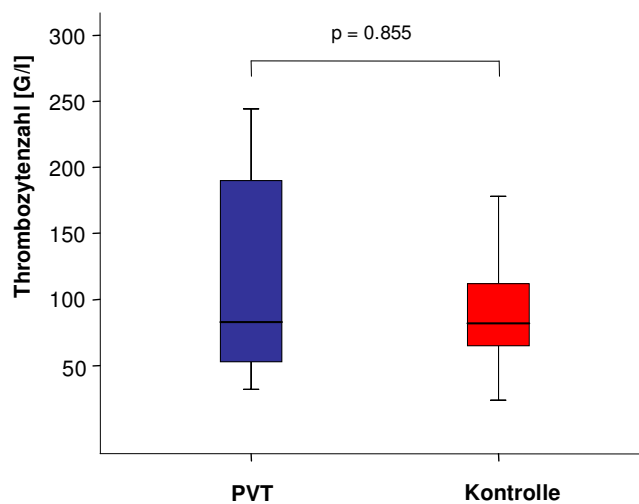


Abbildung 11: Boxplots aPTT, INR und Thrombozytenzahl bei Child B/C Patienten

3.5.2 Allgemeine Lebersyntheseparameter

Parameter	PVT-Gruppe	Kontroll-Gruppe	Normalwerte	Einheit
Bilirubin	1.7 (0.8-21.9)	1.5 (0.4-38.6)	< 1.2	mg/dl
γ-Glutamyltransferase	98 (9-603)	85 (10-973)	< 66	U/l
Aspartat-Aminotransferase	50 (8-433)	51 (11-1811)	10 - 50	U/l
Alanin-Aminotransferase	33 (7-120)	37 (7-007)	10 – 50	U/l
Cholinesterase	2644 (613-6520)	3617 (609-8582)	5320 -12920	U/l
Albumin	3.4 (2.0-4.4)	3.6 (2.3- 4.8)	3.5 – 5.0	g/dl

Tabelle 11: Allgemeine Lebersyntheseparameter

Zur besseren Abschätzung der verbleibenden Leberfunktion der betroffenen Leberzirrhose-Patienten, interessierte uns neben der aktuellen Gerinnungssituation insbesondere die Höhe der einzelnen Lebertransaminasen, sowie das Verhalten bzw. die Veränderungen verschiedener Lebersyntheseparameter (Albumin, Bilirubin) für unsere Studie.

So lagen die einzelnen Mediane in der **PVT-Gruppe** für die γ -Glutamyltransferase bei 98 (9-603) mg/dl, für die Aspartat-Aminotransferase bei 50 (8-433) U/l, für die Alanin-Aminotransferase bei 33 (7-120) U/l, für die Cholinesterase bei 2644 (613-6520) und für den Albumin-Wert bei 3.4 (2.0-4.4) g/dl.

Ähnliche Tendenzen zeigte die **Kontroll-Gruppe**. Dort lagen die Mediane für die γ -Glutamyltransferase bei 85 (10-973) mg/dl, die Aspartat-Aminotransferase bei 51 (11-1811) U/l, die Alanin-Aminotransferase bei 37 (7-307) U/l, die Cholinesterase bei 3617 (609-8582) U/l und den Albumin-Wert bei 3.6 (2.3-4.8) g/dl. Signifikante Unterschiede ließen sich statistisch nicht berechnen.

3.5 Pfortaderthrombose

3.5.1 Sicherung der Pfortaderthrombose

Zur Abklärung einer möglichen Pfortaderthrombose wurden verschiedene bildgebende Verfahren angewandt. So fielen 82,6% der Patienten (n=19) durch einen veränderten bzw. fehlenden Pfortaderfluss in der Sonographie auf. Bei 65,2% (n=15) der Erkrankten zeigten sich zusätzliche Hinweise im CT, bei 9% der Patienten (n=2) im MRT und bei 13,6% (n=3) in der Angiographie.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Σ	
Sonographie	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+			+			+	+	+	+	+	+	+	19
CT		+			+		+	+	+			+	+	+	+	+	+					+	+	+	15
MRT				+																		+			2
Angiographie		+												+									+		3

Tabelle 12: Sicherung der Pfortaderthrombose

3.5.2 Thrombosegröße

Bei 74% (n=17) der Leberzirrhotiker zeigte die Bildgebung einen vollkommenen Verschluss der Vena porta. Bei den verbleibenden 26% (n=6) stellte sich lediglich eine Teil-Thrombose mit vorhandenem Restfluss dar.

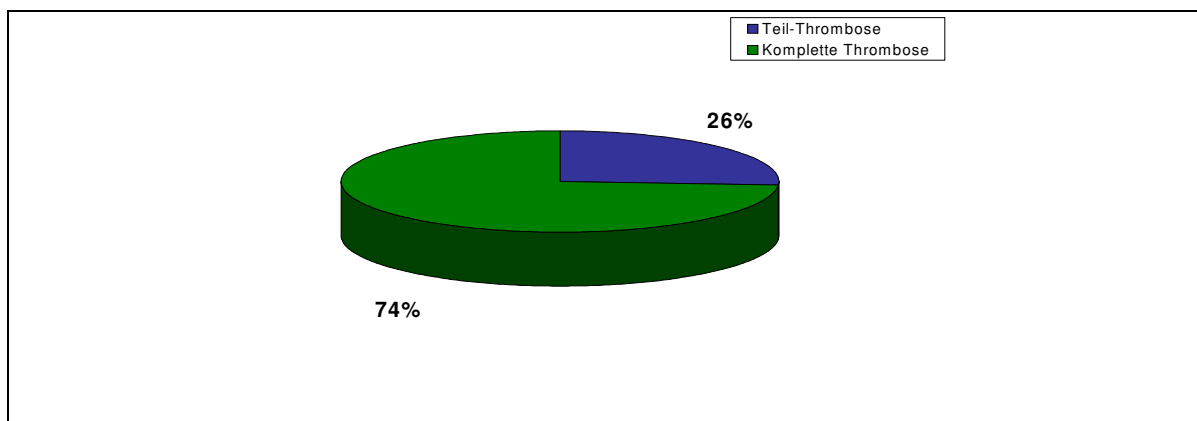


Abbildung 12: Thrombosengröße

3.5.3 Therapie der Pfortaderthrombose

Die eingeleitete Therapie der Pfortaderthrombose bestand bei 13 (56,5%) Patienten in einer sofortigen intravenösen Heparinisierung oder in einer Einstellung mit niedermolekularen Heparinen. Einige dieser Patienten wurden im Falle fehlender höhergradiger Oesophagusvarizen langfristig auf Marcumar umgestellt.

Bei zwei Erkrankten (8,7%) entschieden sich die behandelnden Ärzte zur Anlage einer TIPS, bei einem weiteren Patienten (4,4%) wurde eine lokale Lysetherapie durchgeführt.

Bei vier Patienten (17,4%) entschloss man sich gegen eine aktive Behandlung der Pfortaderthrombose, da das Risiko einer möglichen Blutung als zu hoch eingeschätzt wurde.

Bei drei Patienten (13,0%) lagen keine genaueren Angaben über die eingeleitete Therapie vor.

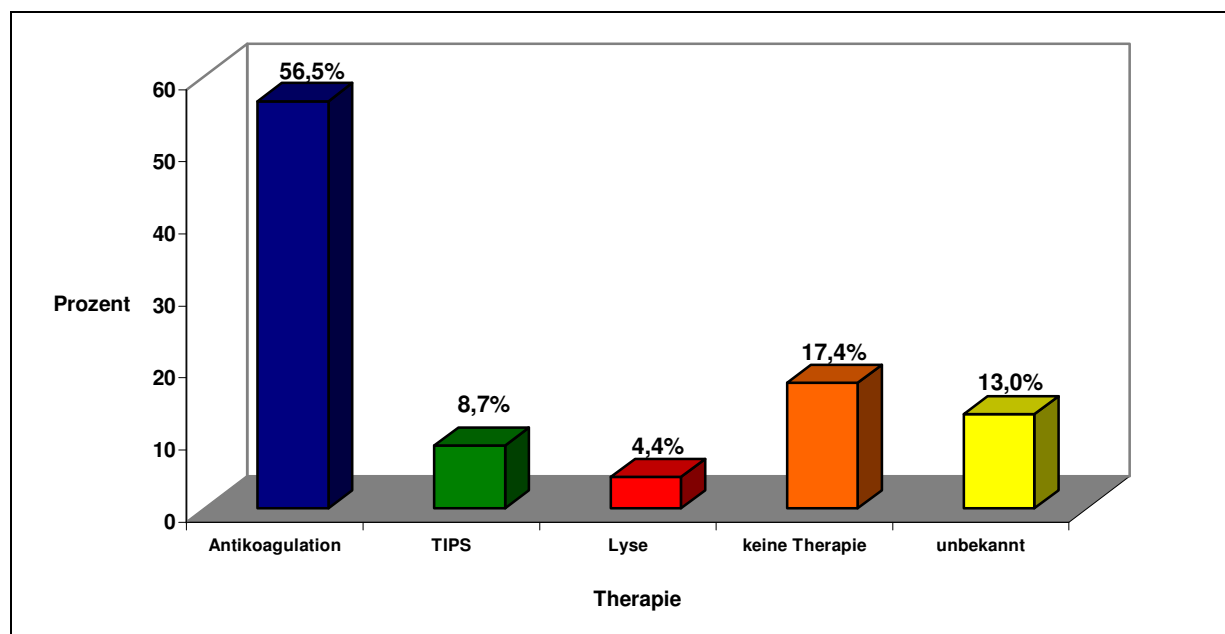


Abbildung 13: Therapie der Pfortaderthrombose

3.6 Spezielle Untergruppen bei Patienten mit Pfortaderthrombose

Neben den bekannten Patienten der PVT- und Kontroll-Gruppe wurden Patienten mit den Kombinationen Pfortaderthrombose, Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom (=HCC-Untergruppe), sowie Patienten mit Pfortaderthrombose, Leberzirrhose und Pankreatitis (=Pankreatitis-Untergruppe) gesondert betrachtet. Unter allen Aufnahmen im Klinikum rechts der Isar zwischen den Jahren 1998 und 2005 konnten dabei 22 Patienten der HCC-Untergruppe zugeteilt werden und drei Patienten der Pankreatitis-Untergruppe.

Aus epidemiologischer Sicht zeigte sich bei den HCC-Patienten ein durchschnittlich höheres mittleres Alter von 61,1 Jahren ($\pm 10,44$) im Vergleich zu den Pankreatitis Patienten mit 54,7 Jahren ($\pm 10,4$) und den PVT-Patienten mit 56,5 Jahren ($\pm 12,2$).

In allen drei Gruppen überwog deutlich der Anteil an männlichen Patienten (PVT-Gruppe: 87% Männer und 13% Frauen, HCC-Gruppe: 77,3% Männer und 22,7% Frauen; Pankreatitis-Gruppe: 66,7% Männer und 33,3% Frauen).

Das Stadium der Leberzirrhose wurde wie in allen Kollektiven mittels Child- und MELD-Score bestimmt. Dabei überwogen im HCC-Kollektiv Patienten mit Child-Score A (45,5%), gefolgt von Patienten mit Child B und C (jeweils 27,3%). 68,2% zeigten dabei einen Meld-Score kleiner 15 und 31,8% einen Meld-Score größer gleich 15. In der Pankreatitis Untergruppe wiesen 33,3% der Patienten bei Aufnahme ein Child Stadium A und 66,7% ein Child Stadium B auf. Der MELD-Score lag bei zwei Patienten unterhalb 15 und bei einem Patienten darüber. In der PVT-Gruppe befanden sich 30,4% in Child Stadium A, 47,8% in Child Stadium B und 21,7% in Child Stadium C. Von Seiten des MELD-Scores wiesen 82,6% einen Wert größer 15 und 17,4% einen Wert kleiner 15 auf.

Von klinischer Seite betrachtet zeigte sich bei 77,3% der Patienten der HCC Untergruppe Aszites, bei 68,2% Varizen und bei 9,1% eine hepatische Enzephalopathie.

Im Vergleich hierzu wiesen 33,3% der Pankreatitis Patienten Aszites und 66,7% Varizen auf. Eine Enzephalopathie konnte in dieser Gruppe nicht beobachtet werden.

In der PVT-Gruppe fiel bei 69,6% Aszites, bei 95,7% Varizen und bei 26,1% eine hepatische Enzephalopathie auf.

Aus laborchemischer Sicht zeigten die Patienten der PVT-Gruppe eine mittlere INR von 1,23 (\pm 0,15), einen Quick-Wert von 76,3 % (\pm 15,43) und eine PTT von 36,66 (\pm 5,58). Weiter lagen im HCC-Kollektiv ein mittlerer INR Wert von 1,3 (\pm 0,26) vor, ein Quick Wert von 76,6 % (\pm 16,58) und eine PTT von 38,3 (\pm 8,29).

Im Pankreatitis-Kollektiv wiesen die Laborwerte zum Zeitpunkt der Thrombose annähernd normale Tendenzen auf. So lag die INR bei 1,1 (\pm 0,02) und der Quick-Wert bei 86,3 (\pm 20,03). Ein auswertbarer PTT Wert lag nicht vor.

Parameter	PVT-Gruppe	HCC Untergruppe	Pankreatitis Untergruppe
<u>Allgemein</u>			
Abs. Anzahl	23	22	3
Mittleres Alter	56,5 \pm 12,2	61,1 \pm 10,44	54,7 \pm 10,4
weiblich	3 (13%)	5 (22,7%)	1 (33, 3%)
männlich	20 (87%)	17 (77,3%)	2 (66, 7%)
<u>Child-Score:</u>			
Child-Score A	7 (30,4%)	10 (45,5%)	1 (33,3%)
Child Score B	11 (47,8%)	6 (27,3%)	2 (66,7%)
Child Score C	5 (21,7%)	6 (27,3%)	0 (0%)
<u>Klinik:</u>			
Aszites	16 (69,6%)	17 (77,3%)	1 (33,3%)
Varizen	22 (95,7%)	15 (68,2%)	2 (66,7%)
Enzephalopathie	6 (26,1%)	2 (9,1%)	0 (0%)
<u>MELD-Score:</u>			
< 15	19 (82,6%)	15 (68,2%)	2 (66, 7%)
>15	4 (17,4%)	7 (31,8%)	1 (33, 3%)
<u>Labor:</u>			
INR	1,23 \pm 0,15	1,3 \pm 0,26	1,1 \pm 0,2
Quick	76,3 \pm 15,43	76,6 \pm 16,58	86,3 \pm 20,03
PTT	36,66 \pm 5,58	38,3 \pm 8,29	-

Tabelle 13: Spezielle Untergruppen bei Patienten mit Pfortaderthrombose

IV. Diskussion

4.1 Patienten

Das **Durchschnittsalter** der 23 Patienten in der Pfortaderthrombosen-Gruppe und der 65 Patienten in der Kontroll-Gruppe wies mit einem Mittelwert von 56,5 Jahren bzw. 57,3 Jahren keinen signifikanten Unterschied auf.

Nennenswerte Differenzen zeigten sich hingegen bei Betrachtung der **Geschlechterverteilung** innerhalb der beiden Gruppen. Während das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in der Kontroll-Gruppe auf einem nahezu identischen Niveau lag (1,6:1), zeigten die Patienten des PVT-Kollektives mit 87% einen 7-fach höheren Anteil an Männern. Hypothetisch lässt sich dieser signifikante Unterschied in erster Linie dadurch erklären, dass sich im Klinikum rechts der Isar mehr Frauen bereits in früheren Stadien ihrer Leberzirrhose (Kontroll-Gruppe), d.h. noch vor Manifestation einer möglichen PVT in medizinische Betreuung begaben.

4.2 Aufnahmeursachen

Die meisten Patienten der PVT-Gruppe (34,8%) wurden aufgrund schwerwiegender Komplikationen ihrer Leberzirrhose (Aszites, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie etc.), sowie zur Abklärung des extern geäußerten Verdachtes auf eine Pfortaderthrombose (21,7%), in die II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar aufgenommen. Dabei präsentierte sich der typische PVT-Patient mit Bauchschmerzen, Übelkeit und zumeist auch Fieber, ähnlich wie es Webster et al. in ihrer Studie über die Klinik von Patienten mit Pfortaderthrombose feststellten (81).

Dabei zeigten Patienten bei denen im weiteren Verlauf eine Portalvenenthrombose diagnostiziert wurde, tendenziell eine stärker ausgeprägte Dekompensation bzw. eine fortgeschrittenere Leberzirrhose, als Patienten der Kontroll-Gruppe. Wie bereits Valla, Amitrano et al. (4, 75) in ihren Studien ermittelt haben, deutet dies auf eine höhere Prävalenz der Pfortaderthrombose bei Patienten mit fortgeschrittenem Zirrhosestadien hin. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Portalvenenthrombose in den meisten Fällen als Folge der fortgeschrittenen Zirrhose zu werten ist. Andererseits führt eine neu aufgetretene Thrombose nicht selten zu einer deutlichen Verschlechterung des Child Stadiums, so dass die Frage, ob die PVT als Ursache oder Folge der fortgeschrittenen Zirrhosen zu werten ist, nicht immer eindeutig beantwortet werden kann.

4.3 Leberzirrhose

Die **Diagnostik der Leberzirrhose** bestand neben bildgebenden Verfahren in einer Überprüfung des klinischen Beschwerdebildes des Patienten, sowie einer laborchemischen Kontrolle des Blutes.

Dabei zeigte sich im Rahmen der Bildgebung eine deutliche Tendenz zu nicht-invasiven Verfahren, wie beispielsweise der Sonographie. So wurden über 90% der zirrhosetypischen Veränderungen wie Flussveränderungen, knotiger Umbau der Leberoberfläche oder das Vorhandensein von Aszites (siehe Kapitel 1.1.4) im Ultraschall beziehungsweise in der Doppler-Sonographie erkannt, gefolgt von der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie. Großer Vorteil der Sonographie stellt insbesondere die einfache und schnelle Handhabung, sowie eine fehlende Strahlenbelastung und eine große Kostenersparnis gegenüber der CT und MRT dar (65, S. 287). Dies entspricht allgemeinen Erfahrungswerten, wie sie beispielsweise in Studien von Turi, Wang, Hidajat et al. gemacht wurden (31, 74, 78). Der relativ sparsame Einsatz von CT und MRT im Klinikum rechts der Isar dürfte sich in erste Linie aufgrund eindeutiger sonographischer Befunde erklären lassen.

Von **klinischer Seite** betrachtet wiesen insgesamt 96% der Patienten der PVT-Gruppe und 79% der Kontroll-Gruppe typische Symptome der Lebererkrankung auf. Wie bereits Amitrano et al. und zahlreiche andere seiner Kollegen (61, 78, 81) bestätigt haben, weisen auch unsere Patienten mit Pfortaderthrombose ein signifikant höheres Vorkommen von Varizen [$p=0,03$], Varizenblutungen [$p=0,01$], und Aszites [$p=0,015$] auf. Dies lässt sich anhand der hämodynamischen Flussveränderungen sowie der daraus resultierenden verstärkten portalen Hypertension bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose erklären (4).

Lediglich im Bezug auf eine hepatische Enzephalopathie konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine signifikante Differenz gezeigt werden.

Typische laborchemische Veränderungen der Leberzirrhose, wie zum Beispiel ein Abfall der Albuminkonzentration im Serum, die Abnahme der Aktivität der Cholinesterase, das Absinken der Vitamin-K-abhängigen plasmatischen Gerinnungsfaktoren (27, S. 330) und eine Zunahme der Bilirubin Konzentration, zeigten sich bei 74% der Patienten des Fallkollektives, sowie 60% des Vergleichskollektives. Dies offenbart wiederum eine verstärkte Einschränkung der Lebersynthesefunktion bzw. ein fortgeschritteneres Zirrhose Stadium bei Patienten mit Pfortaderthrombose (27, S. 330).

Der Goldstandard zur definitiven Diagnostik einer Leberzirrhose liegt unumstritten in der morphologisch-histologischen Untersuchung, in welcher man nicht nur den Verdacht auf eine Zirrhose bestätigen kann, sondern auch die entzündliche Aktivität und unter Umständen die Genese der Erkrankung analysieren kann (27, S. 333, 65). In unseren beiden Kollektiven wurde diese Möglichkeit lediglich bei fünf Patienten aus Gruppe 1 und 17 Patienten der Vergleichs-Gruppe in Anspruch genommen, was insgesamt an einer mangelnden Notwendigkeit bei bereits positiver Klinik, Bildgebung etc. liegen dürfte.

Die **Ätiologie** der Leberzirrhose war in der vorliegenden Arbeit bei beiden Gruppen äußerst unterschiedlich verteilt. Zwar ließen sich in der Statistik keine signifikanten Unterschiede berechnen, doch zeigten beide Gruppen deutlich divergente Tendenzen. Während in der PVT Gruppe mit 39% die alkoholtoxische Genese im Vordergrund stand, dominierten im Vergleichskollektiv 37% der Erkrankten mit einer viralen Hepatitisinfektion (Typ B oder C). Die große Anzahl an Hepatitispatienten im Vergleichskollektiv dürfte sich in erste Linie durch die

Tatsache klären lassen, dass das Klinikum rechts der Isar ein großes Zentrum für Hepatitisinfektionen darstellt und infolgedessen viele Zuweisungen von hepatitisinduzierten Leberzirrhosepatienten aus der gesamten Region erhält. Die Verteilung im Fallkollektiv entspricht hingegen derjenigen, wie sie in größeren Kollektiven in Europa und Nordamerika angetroffen wird (27, S. 324).

Betrachtet man die jeweiligen Zirrhose-Stadien in denen sich beide Patientenkollektive zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes befanden, so fallen beträchtliche Unterschiede im **Child Pugh** Stadium A und B auf.

Während sich über 50% der Kontrollen im Stadium A und 30% im Child Stadium B befanden, waren lediglich 30% der Patienten des PVT Kollektives im Child A und 48% im Child Stadium B. Child C Leberzirrhosen waren in beiden Kollektiven mit 17% bzw. 22% nahezu gleich verteilt. Diese Werte lassen die vage Vermutung zu, dass insbesondere Patienten im Child Stadium B unter dem Risiko einer Pfortaderthrombose stehen. Diese Patienten verfügen im Gegensatz zu Patienten im Child Stadium A über eine bereits ausgeprägte portale Hypertension mit noch bestehender guter Gerinnungsfunktion und begünstigen somit die Ausbildung einer Thrombose im portalvenösen System.

Diese Hypothese lässt sich ebenfalls durch den **MELD Score** unterstützen. So wiesen 83% der Patienten mit Pfortaderthrombose einen Score kleiner bzw. gleich 15 auf und 17% einen Score größer 15 auf. Bei den Kontrollen waren es 69% (<15) versus 31% (>15).

4.4 Korrelation von Gerinnungsparametern mit der Inzidenz der PVT

Die Pfortaderthrombose stellt eine schwerwiegende und prognostisch entscheidende Komplikation bei Patienten mit präexistenter Leberzirrhose dar. Erstmalig beschrieben wurde die Pfortaderthrombose im Jahre 1968 von Stewart und Balfour, die ihre Ergebnisse aus Obduktionsbefunden zogen (8, 78). Bisher konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass ihre Prävalenz bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose deutlich höher liegt, als bei Patienten mit niedriggradiger Leberzirrhose (4,75).

In der Literatur werden zahlreiche Ursachen beschrieben, die die Entstehung einer Pfortaderthrombose begünstigen können. Neben klassischen Risikofaktoren, wie der portalen Hypertension, dem hepatozelluläre Karzinom, myeloproliferativen Erkrankungen und Genmutationen (z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation) (13, 25, 31, 33, 74, 75), zeigen neuste Studien, dass sowohl erworbene als auch angeborene Gerinnungsstörungen wie beispielsweise die Thrombophilie zur Entstehung einer Pfortaderthrombose bei Leberzirrhotikern beitragen können (1, 36, 58).

Ein verstärktes Risiko für die Ausbildung venöser Thrombosen stellt zu dem ein erhöhter Homocystein-Spiegel dar (17, 18, 23). Romero Gómez et al. (57) berichteten ferner über einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und der Entwicklung einer Pfortaderthrombose. Diese kontrovers diskutierte Hypothese, konnten jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden (4, 18, 40, 57).

In einer umfassenden Studie untersuchten Amitrano et al. (4) bei Patienten mit Leberzirrhose unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer Pfortaderthrombose. In einer komplexen Regressionsanalyse wurden dabei verschiedene Risikofaktoren, wie zum Beispiel die Faktor V Leiden Mutation, das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, erhöhte Homocysteinplasma-Spiegel, sowie die 20210 Mutation des Prothrombin Gens untersucht. Hierbei zeigte sich dass insbesondere die 20210 Mutation des Prothrombin Gens im direkten Zusammenhang mit der Entstehung einer portalvenösen Thrombose steht. Im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erhöhte das Vorhandensein dieser Mutation das Risiko eine Pfortaderthrombose zu entwickeln, um mehr als das Fünffache. Trotz dieser bedeutenden Erkenntnisse ist es im klinischen Alltag aus Kostengründen nicht möglich, bei jedem Patienten mit Leberzirrhose eine genetische Diagnostik durchzuführen.

In der Literatur gibt es bisher keine Daten, die den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Portalvenenthrombose und dem routinemäßig erhobenen Gerinnungsstatus bzw. der Thrombozytenzahl untersuchten. Zur Klärung dieser Frage analysierten wir retrospektiv den Gerinnungsstatus (aPTT, INR, Thrombozytenzahl) bei Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose. Als Kontroll-Gruppe dienten Leberzirrhotiker ohne Pfortaderthrombose.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen dabei bei Patienten mit PVT und fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B/C) eine signifikant niedrigere aPTT und INR im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Die Thrombozytenzahl zeigte im PVT-Kollektiv eine leicht erhöhte Tendenz, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten in frühem Stadium der Leberzirrhose zeigte sich bei der aPTT, INR und Thrombozytenzahl kein signifikanter Unterschied. Folglich scheinen Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B/C) und annähernd normalem Gerinnungsstatus ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Pfortaderthrombose zu haben.

Diese Ergebnisse lassen sich möglicherweise durch die pathophysiologischen Veränderungen bei fortgeschrittener Leberzirrhose erklären, bei denen es durch die strukturellen Veränderungen des Leberparenchyms zu einer Abnahme des portalvenösen Blutflusses kommt.

Annet et al. (5) bewiesen über MR-gestützte Messungen des portalvenösen Flusses, einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leberzirrhose und dem Ausmaß der portalen Hypertension. Andere Studien, wie die von Van Beers et al. und Tsushima et al. (72, 76), zeigen ebenfalls einen direkte Beziehung zwischen der sinkenden portalen Durchblutung und dem fortschreitenden Abbau des Lebergewebes, was zu einer Abnahme des portalvenösen Flusses und einer Zunahme des Gefäßwiderstandes innerhalb der Pfortader führt.

Die Einschränkungen der verschiedenen Leberfunktionen tritt nicht synchron auf. So existieren Patienten, die trotz fortgeschrittener Leberzirrhose, erniedrigtem Albuminspiegel und dem Vorhandensein von Aszites, über eine annähernd normale plasmatische Gerinnungsleistung verfügen. Andere Patienten wiederum, weisen erhöhte Bilirubin-Konzentrationen und eine reduzierte Gerinnungsfunktion auf, ohne den Nachweis von Aszites.

Unsere aktuelle Studie deutet darauf hin, dass Patienten mit Leberzirrhose und bestimmten Charakteristika über ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pfortaderthrombose verfügen. Es empfiehlt sich jedoch die gewonnenen Erkenntnisse in einer prospektiv angelegten Langzeit-Studie ("Follow-up Studie") näher zu untersuchen und gegebenenfalls zu bestätigen.

Gefährdete Patienten könnten schon frühzeitig durch die regelmäßige Kontrolle von Routine-Gerinnungsparameter sowie die Überprüfung des Erkrankungsstadiums der Leberzirrhose, wobei ein Child-Pugh Stadium (Child B/C) im Fokus des Interesses steht, identifiziert werden.

Diese Ergebnisse könnten insbesondere für das Monitoring von Patienten, bei denen eine Lebertransplantation angestrebt wird, von klinischer Relevanz sein. Im Falle einer partiellen Portalvenenthrombose oder einer auffälligen portalen Flussverlangsamung kann der therapeutische Einsatz von kurzwirksamen Antikoagulantien die Möglichkeit einer Lebertransplantation als ultimo ratio unterstützen bzw. aufrecht erhalten.

4.5 Allgemeine laborchemische Veränderungen

Um genauere Informationen bezüglich der Lebersynthesefunktion der beiden Gruppen zu erhalten, wurden die einzelnen Laborwerte von Pfortaderthrombose-Patienten und Kontroll-Patienten zum Zeitpunkt der PVT-Diagnose bzw. der Aufnahme ins Klinikum rechts der Isar verglichen. Dabei zeigten beide Kollektive (PVT-Gruppe versus Kontroll-Gruppe), die für die Lebererkrankung typischen Veränderungen: ein erhöhtes Bilirubin-Niveau, erhöhte GOT-, GPT- und Gamma-GT - Werte sowie eine erniedrigte Pseudocholinesterase und erniedrigte Albumin-Werte.

Entgegen eventueller Vermutungen zeigten die Patienten der PVT-Gruppe trotz bestehender Pfortaderthrombose und multipler Folgekomplikationen der Thrombose (Aszites, Varizenblutungen etc.) keine signifikant schlechtere Lebersynthesefunktion als die Patienten der Vergleichsgruppe. Dies veranschaulicht, dass die Entwicklung einer Pfortaderthrombose nicht zwangsläufig an ein finales Zirrhose-Stadium gebunden ist.

4.6 Therapie der Pfortaderthrombose

Ein frühzeitiges therapeutisches Intervenieren bei Patienten mit neu aufgetretener Pfortaderthrombose und vorbestehender Leberzirrhose gestaltet sich meist schwierig, da viele Betroffene über einen langen Zeitraum klinisch unauffällig sind. Die Diagnose einer Pfortaderthrombose wird häufig dann gestellt, wenn als Folge des portalvenösen Verschlusses durch die Thrombose eine Dekompensation mit Aszites, eine Varizenblutung oder unspezifische abdominelle Beschwerden auftreten. Weit seltener wird eine Pfortaderthrombose im frühen Stadium als Zufallsbefund im Rahmen einer Oberbauchsonographie detektiert.

Ätiologisch existieren neben der Leberzirrhose viele Ursachen die die Entwicklung einer Pfortaderthrombose begünstigen (siehe 1.3). So können unter anderem Entzündungsprozesse, eine direkte Invasion oder Kompression der Pfortader durch einen Tumor sowie Erkrankungen, die den Fluss in der Pfortader verringern, die Entstehung einer Thrombose auslösen.

Zur Reduktion der PVT-induzierten Morbidität und Mortalität stehen sowohl bei Patienten mit als auch ohne Leberzirrhose zwei unterschiedliche Therapiekonzepte im Vordergrund: einerseits soll das Fortschreiten der Thrombose verhindert werden, andererseits müssen die aus der Störungen im Gerinnungssystem, Infektionen und Pfortaderthrombose resultierenden Komplikationen, wie beispielsweise Varizenblutungen frühzeitig verhindert werden. Viele Studien zeigen dabei, dass der Einsatz von β -Blockern ebenso effektiv ist, wie die prophylaktische Varizenligatur, hinsichtlich der Prävention von primären Blutungsereignissen (38, 63, 94).

Anders sehen die Empfehlungen bei Patienten mit hohem Varizenblutungsrisiko aus. Eine 2005 veröffentlichte prospektive Multicenterstudie von Jutabha et al. zeigte, dass Patienten die initial mit Propranolol behandelt wurden, eine signifikant höhere Blutungsrate und Mortalitätsquote aufwiesen, als Patienten die primär gebandet wurden (95).

Für die Behandlung der Thrombose selbst stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Therapieziel der akuten Pfortaderthrombose ist, die portale Hypertension zu vermeiden. Voraussetzung hierfür ist eine effektive Thrombolyse. Neben der akuten Heparinisierung (14) betroffener Patienten mit anschließender Umstellung auf orale Antikoagulation (Marcumar) zeigt auch die Lysetherapie bei frischer PVT eine hohe Rekanalisationsrate und gute Resultate (41). Schafer et al. (64) berichteten in ihrer Studie über ein besonders hohes Outcome der Lysetherapie bei Patienten mit fehlgeschlagener initialer Heparinisierung. Diese therapeutischen Verfahren stehen meist Patienten mit gutem Gerinnungsstatus zur Verfügung. Im Falle einer bereits fortgeschrittenen Gerinnungseinschränkung im Rahmen der Leberzirrhose ist das Risiko einer Blutungskomplikation durch beispielsweise Varizenblutungen sehr ernst zu nehmen. Hier scheidet eine Lysetherapie häufig aus.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderthrombose besteht in der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS). Ist dieser erst einmal erfolgreich platziert, was sich nicht immer als ganz einfach erweist, so liegt die technische Erfolgsrate bei Patienten mit frischer PVT oder Teilthrombose laut einer Studie von Thoung et al. (70) bei 91%, die hämodynamische Erfolgsrate sogar bei 100%. Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass die Anlage einer TIPS eine effektive Therapie-Option darstellt, die insbesondere bei erfolgloser konservativer Therapie Anwendung finden sollte.

Die im Klinikum rechts der Isar angewandten therapeutischen Verfahren bei Patienten mit Pfortaderthrombose und Leberzirrhose waren individuell sehr unterschiedlich. So wurden mehr als die Hälfte aller Patienten initial heparinisiert und anschließend auf eine orale Antikoagulation eingestellt. Der Rest profitierte von einer Lysetherapie bzw. TIPS-Anlage oder es wurde aufgrund des Blutungsrisikos bei kompromittierter Gerinnung auf eine weiterführende Therapie verzichtet.

V. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die Pfortaderthrombose (PVT) stellt eine seltene, für den Patienten mit Leberzirrhose jedoch prognostisch entscheidende Komplikation dar. Langfristig gesehen kommt es bei vielen Betroffenen durch den Verschluss der Pfortader zu einer zunehmenden Verschlechterung der Leberfunktion, die unter Umständen eine lebensrettende Lebertransplantation aus operationstechnischen Gründen verhindern kann.

In fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose (Child Pugh B und C) zeigen viele betroffene Patienten eine deutliche Reduktion der Lebersynthesefunktion, die sich häufig in einer Verschlechterung des plasmatischen Gerinnungssystems und einer Abnahme der Thrombozytenzahl äußert. Andere Patienten hingegen weisen trotz evidenter Leberzirrhose einen nur eingeschränkten Gerinnungsstatus (International Normalized Ratio [INR], aktivierter partieller Thromboplastinzeit [aPTT], Thrombozytenzahl) auf.

Ziel vorliegender Arbeit war die retrospektive Analyse von routinemäßig erhobenen Gerinnungsparametern und klinischen Begleitparametern bei Patienten mit Leberzirrhose und Betroffenen mit Leberzirrhose und begleitender Pfortaderthrombose. Dabei stand die Frage nach möglichen Hinweisen im Gerinnungsstatus des Patienten im Hinblick auf die Entwicklung einer PVT im Vordergrund. Existieren bei Patienten mit Leberzirrhose Parameter in der Routinediagnostik, die eine frühe Identifikation von gefährdeten Patienten ermöglichen und somit als "Screeningparameter" für prospektiv durchgeführte Studien verwendet werden können?

Methoden: Die Befunde aller Patienten, die zwischen dem 1.1.1998 und 31.12.2005 in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitäts-Klinikums rechts der Isar mit den Diagnosen Pfortaderthrombose und Leberzirrhose behandelt wurden, sind retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet worden.

Ermittelt wurden die gesuchten Patienten über das computergestützte SAP System, sowie das Archiv der Radiologie. Nach Berücksichtigung sämtlicher Ein-

und Ausschlusskriterien konnten von 229 Patienten, 23 Betroffene in die Studie eingeschlossen werden. Als Kontrollen dienten 65 Patienten mit Leberzirrhose, die ebenfalls über die Eingabe des entsprechenden DRG Schlüssels für Leberzirrhose (K 74.6) in das SAP System, sowie unter Kenntnisnahme der entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien ermittelt wurden.

In einem weiteren Schritt wurden alle eingeschlossenen Personen entsprechend ihrem Erkrankungsstadium in Patienten mit frühem Zirrhosestadium (Child A) und Betroffene mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium (Child B und C) aufgeteilt.

Ergebnisse: Bei Patienten mit frühem Zirrhosestadium (Child-Pugh A) fanden sich keine nennenswerten Unterschiede bezüglich INR (1,1 vs. 1,2 [p=0,432]), aPTT (33 s vs. 37 s [p=0,163]) und Thrombozytenzahl (88000 vs. 114000 [p=0,346]) zwischen Patienten mit Pfortaderthrombose (n=7) und der Kontrollgruppe (n=35). Im Gegensatz dazu lagen aPTT und INR bei Betroffenen mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child Pugh B/C) und PVT (n=16) signifikant niedriger, als bei Patienten ohne Pfortaderthrombose (n=30) (37 Sekunden. vs. 43 Sekunden [p= 0.017] und 1.25 vs. 1.40 [p=0,022]). Die Thrombozytenzahl zeigte keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und PVT, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Pfortaderthrombose (130000 vs. 100000 [p=0,855]).

Schlussfolgerung: Die in der vorliegenden Studie ermittelten Daten zeigen, dass Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und begleitender Pfortaderthrombose über einen signifikant besseren Gerinnungsstatus im Vergleich zu Patienten ohne Pfortaderthrombose verfügen. Dies führt zu der Annahme, dass insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh B/C) in Kombination mit nahezu normalen Gerinnungsparametern ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Pfortaderthrombose aufweisen.

Diese Ergebnisse weisen außerdem darauf hin, dass bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil (Child-Pugh B/C, niedrige aPTT und INR), die routinemäßige Doppler-Sonographie als Screeningmethode eine sinnvolle Maßnahme der Früherkennung darstellen könnte und somit schwerwiegende Folgekomplikationen durch frühzeitige Intervention vermieden werden könnten.

Dies ist insbesondere dann sinnvoll, wenn bei betroffenen Patienten eine baldige Lebertransplantation angestrebt wird.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 **Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A.** Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis.
Hepatology. 2000 Feb; 31(2): 345-8
- 2 **Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, De Nucci C, Mosca S, Iannaccone L, Ames PR, Romano L, Balzano A.** Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia.
Endoscopy 2002 Jul; 34(7): 535-8
- 3 **Amitrano L, Guardascione MA, Ames PR, Margaglione M, Iannaccone L, Brancaccio V, Balzano A.** Increased plasma prothrombin generation in cirrhotic patients with portal vein thrombosis and prothrombin G202120A
Thromb Haemost 2006; 95: 221-223
- 4 **Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A.** Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis
Journal of Hepatology 40 (2004) 736-741
- 5 **Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE.** Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension.
Radiology 2003;229:409-14.
- 6 **Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J.** Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.
Hepatology 1996; 23: 164-176.
- 7 **B. E. Kehrel.** Blutplättchen: Biochemie und Physiologie
Hämostaseologie 2003; 23: 149–58

- 8 **Balfour GW, Stewart TG.** Case of enlarged spleen complicated with aszites. Both depending on varicose dilatation and thrombosis of the portal vein.
Med J 1869; 14:589-598
- 9 **Belli L, Romani F, Sansalone CV, Aseni P, Rondinara G.** Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis.
Ann Surg. 1986 Mar; 203(3): 286-91
- 10 **Bernades P, Baetz A, Levy P, Belghiti J, Menu Y, Fekete F.** Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical surgical series of 266 patients.
Dig Dis Sci. 1993 Feb; 38(2): 379
- 11 **Blum U, Haag K, Rossle M, Ochs A, Gabelmann A, Boos S, Langer M.** Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: treatment with transjugular intrahepatic shunt and local thrombolysis.
Radiology, Vol 195, 153-157
- 12 **Caly WR, Strauss E.**
A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis.
Journal of Hepatology 1993; 18:353-358
- 13 **Cohen J, Edelman RR, Chopra S.** Portal vein thrombosis: a review
Am J Med. 1992 Feb; 92(2): 173-82
- 14 **Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D.** Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy.
Gastroenterology. 2001 Feb; 120(2): 490-7.
- 15 **Dagher L, Burroughs A.**
Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jan; 13(1): 81-8
- 16 **De Franchis R, Primignani M,** Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis.
Clin Liver Dis. 2001 Aug; 5(3): 645-63

- 17 **Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.** Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis.
N Engl J Med 1996;334:759-62
- 18 **Den Heijer M, Lewington S, Clarke R.** Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies.
J Thromb Haemost 2005;3:292-9
- 19 **Denk H., Dienes H.P., Trauner M.**
Leber und intrahepatische Gallenwege
In: "Pathologie", Böcker W., Denk H., Heitz Ph. (Hrsg.), Urban&Fischer,, München-Jena, 2004, 3. Auflage, 756-798
- 20 **Denninger FH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D.** Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors.
Hepatology 2000 Mar; 31(3): 587-91
- 21 **Dodd GD 3rd, Memel DS, Baron RL, Eichner L, Santiguada LA.** Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: does sonographic detection of intrathrombus flow allow differentiation of benign and malignant thrombus?
AJR Am J Roentgenol. 1995 Sep; 165(3): 573-7
- 22 **Duchmann JC, Joly JP, Biny JP, Sevestre H, Capron JP.** Portal thrombosis and liver cirrhosis. Value of ultrasound guided puncture-biopsy of the thrombus.
Gastroenterol Clin Biol. 1995 Jun-Jul; 19(6-7): 581-6
- 23 **Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, Schneider B, Pabinger I, Lechner K, Kyrle PA.** Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism.
Thromb Haemost 1998;80:566-9.
- 24 **Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Bahar K, Karayalcin S, Ozden A, Bozkaya H, Yurdaydin C, Uzunalimoglu O.** Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis.

- Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Mar; 17(3): 339-43
- 25 **Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C, Moscatelli R, Gigliotti F, Vestri A, Attili A, Violi F.** Evaluation of D-dimer and factors VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis.
J Lab Clin Med. 2005 Oct; 146(4): 238-43.
- 26 **Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Zironi G, Siringo S, Barbara L.** Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients.
Gastroenterology 1991;100:160-7.
- 27 **Gerok W, Blum HE.** Hepatologie
2. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, 1995
- 28 **Ginès A, Escorsell A, Ginès P.** Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites.
Gastroenterology 1993; 105: 229-236
- 29 **Götzberger M, Kaiser HC, Weber C, Müller-Lisse U, Heldwein W, Schiemann U:** Die Lebergröße im sonographischen Bild: Vergleich von interkostalen und subkostalen Messmethoden.
Ultraschall in der Medizin 2003; (9), Suppl 1, Abstract
- 30 **Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM.** *Harrisons Innere Medizin* Bd. 2
16. Auflage, McGraw-Hill, Berlin, 2005
- 31 **Hidajat N, Stobbe H, Griesshaber V, Schroeder RJ, Felix R.** Portal vein thrombosis: etiology, diagnostic strategy, therapy and management.
Vasa. 2005 May; 34(2): 81-92
- 32 **Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B.** Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease.
Am J Cardiol 1992; 70: 516–519
- 33 **Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum S, Haagsma E, van der Meer F, van Hattum J, Chamuleau R, Adang R, Vandenbroucke J, van Hoek B, Rosendaal F.** Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: result of a case-control study.

Blood, 1 Oct 2000, Vol. 96, No 7, pp. 2364-2368

- 34 **Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum S, van Nieuwkerk MJ, Adang R, Chamuleau R, van Hattum J, Vleggaar FP, Hansen BE, Rosendaal F, van Hoek B.** Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival
Gut. 2001 Nov; 49(5): 720-4
- 35 **Kocher G, Himmelmann A.** Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases.
SWISS MED WKLY 2005; 135: 372-376
- 36 **Korula J, Yellin A, Kanel GC, Nichols P.** Portal vein thrombosis complicating endoscopic variceal sclerotherapy. Convincing further evidence.
Dig Dis Sci 1991;36:1164-7.
- 37 **Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D.** Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction.
Hepatology. 1983 Jul-Aug; 3(4): 550-3
- 38 **Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, et al.** Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isorbide mononitrate.
Gastroenterology 2002; 123:735-44
- 39 **Luxembourg B; Krause M; Lindhoff-Last E.**
Basiswissen Gerinnungslabor, Disorders of Blood Clotting
Dt Ärztebl 2007, 104: A 1489/ B-1320/ C-1260 [Heft 21]
- 40 **Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT.** Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis.
Gut 1997;40:798-800.
- 41 **Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al.** Thrombolytic treatment of portal thrombosis.
Hepatogastroenterology 2003; 50:2098-100
- 42 **Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, Leandro G, Caruso N, Andriulli A.** Causes of portal venous thrombosis

- in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul; 17(7): 745-51
- 43 **Mann O, Haag K, Hauenstein KH, Rössle M, Pausch J.**
Septische Pfortaderthrombose
Dtsch med Wschr 1995; 120:1201-1206
- 44 **Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P, López R, Moya A, Juan M, Vila J, Asensi J, Sendra P, Ruíz J, Prieto M, Mir J.** Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis.
Liver Transpl 2001;7:125-31. [PMID: 11172396]
- 45 **Melato M., E. Mucili:** Something new in liver cirrhosis epidemiology.
Lancet 2 (1989) 395 – 396
- 46 **Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Sacerdoti D, Bianco S, Amodio P, Gatta A.** Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: comparison with cirrhotic patients.
J Hepatol. 1992 Jul; 15(3): 299-303
- 47 **Motola-Kuba D, Zamora-Valdes D, Uribe M, Mendez-Sanchez N.** Hepatocellular carcinoma. An overview.
Ann Hepatol. 2006 Jan-Mar; 5(1): 16-24
- 48 **Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL.**
Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism
Am J Gastroenterol 2006; 101: 1524-1528
- 49 **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 April 7; 12(13):2115-2119
- 50 **Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, Musha H, Takashi M, Suzuki N, Shinagawa T.** Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients
Gastroenterologie. 1985 Aug; 89(2): 279-86

- 51 **Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Andrioti E, Cholongitas E, Petraki K, Kontopoulou I, Hadziyannis SJ.** Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis
Gut 2003; 52: 404-409
- 52 **Politoske D, Ralls P, Korula J.** Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. Prospective controlled comparison in patients with cirrhosis.
Dig Dis Sci. 1996 Jan; 41(1): 185-90
- 53 **Probst A, Probst T, Kathrein H.** Pfortaderthrombose
Dtsch med Wschr 1995; 120: 651-655
- 54 **Reininger A. J.** Primary haemostasis and its assessment by laboratory tests
***Hämostaseologie* 2006 26 1: 42-47**
- 55 **Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J.** Basislehrbuch der Inneren Medizin 3. Auflage, Urban & Fischer, München, 2004
- 56 **Reuben A.** Alcohol and the liver.
Curr Opin Gastroenterol. 2006 May; 22(3): 263-71
- 57 **Romero Gómez M, Suárez García E, López Lacomba D, Marchante I, Grande L, Castro Fernandez M.** Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis.
J Clin Gastroenterol 2000;31:237-40. [PMID: 11034005]
- 58 **Rosendaal FR.** Venous thrombosis: a multicausal disease.
Lancet. 1999 Apr 3; 353(9159): 1167-73
- 59 **Rossi S, Rosa L, Barbieri F, Belloni G.** Malignant portal thrombosis: detection of intrathrombus flow by ultrasonography.
Unit of Oncological Hepatology, Policlinico; ÈS.
Matteo; È, IRCCS, Pavia, Italy, Mar.10.2002
- 60 **Said A, Reichelderfer M, Taylor A.** Portal vein obstruction.
Feb 20, 2003, www.emedecine.com/med/topic1891.htm

- 61 **Sarafah I.** Portal vein thrombosis associated with cirrhosis: clinical importance
Arch Surg. 1979 Aug; 114(8): 902-5.
- 62 **Sarin SK, Kapoor D.** Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management.
J Gastroenterol Hepatol 2002;17:526-34. [PMID: 12084024]
- 63 **Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS.** Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding.
N Engl J Med 1999; 340:988-93
- 64 **Schafer C, Zundler J, Bode JC.** Thrombolytic therapy in patients with portal vein thrombosis: case report and review of the literature.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12:1141-5
- 65 **Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC.**
Schiff's - Diseases of the liver, Vol. 1, ninth edition
Lippincott Williams & Wilkins, 2003, Philadelphia
- 66 **Schrenck T, Wolf G.** Das hepatorenale Syndrom Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie
Dt Ärztebl 2000; 97: A2858-286[Heft 43]
- 67 **Sheen CL, Lamparelli A, Milne A, Green I, Ramage JK.** Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis.
Q J Med 2000; 93: 531-534
- 68 **Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS :**
Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiologie/Diagnosis/Management.
7th Edition, Saunders, Philadelphia 2002
- 69 **Sobhonslidsuk A, Reddy KR.** Portal vein thrombosis: A concise review
Am J Gastroenterol 2002; 97; 535-541
- 70 **Thuong G, Ha V, Hodge J, Funaki B, Lorenz J, Rosenblum J, Straus C, Leef J.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis and concomitant portal vein thrombosis

- Cardiovasc Intervent Radiol (2006) 29:785-790
- 71 **Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, Salerno F, Mannucci PM.** Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets
Hepatology 2006; 44: 440-445
- 72 **Tsushima Y, Blomley JK, Kusano S, Endo K.** The portal component of hepatic perfusion measured by dynamic CT: an indicator of hepatic parenchymal damage.
Dig Dis Sci 1999;44:1632-8.
- 73 **Tublin ME, Dodd GD 3rd, Baron RL,** Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics.
AJR Am J Roentgenol. 1997 Mar; 168(3): 719-23
- 74 **Turi S, Schilling D, Riemann JF.**
Thromboserisiko bei gastroenterologischen Erkrankungen
Notfallmedizin 2003, 29: 200-207
- 75 **Valla D, Condat B.** Portal vein thrombosis in adults: Pathophysiologie, pathogenesis and management
Journal of Hepatologie 2000; 32: 865-871
- 76 **Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y.** Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity.
AJR Am J Roentgenol 2001;176:667-73.
- 77 **Walker AP.**
Portal vein thrombosis: what is the role of genetics?
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005, 17:705-707
- 78 **Wang JT, Zhao HY, Liu YL.** Portal vein thrombosis.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005 Nov; 4(4): 515-8
- 79 **Wanless IR,** Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension.
Hepatology. 1995 May; 21(5): 1238-47.

- 80 **Webb LJ, Sherlock S.** The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction.
Q J Med. 1979 Oct; 48(192): 627-39
- 81 **Webster G, Burroughs A, Riordan S.** Portal vein thrombosis – new insights into aetiology and management
Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1-9
- 82 **Wettstein M, Kudlek C, Häussinger D.** Spontan bakterielle Peritonitis
Diagnose, Therapie und Prophylaxe
Dt Ärztebl 2000; 97: A 2789–2792 [Heft 42]
- 83 **Wikipedia. Leberzirrhose – Entstehung, Beschwerden, Erkennung, Verlauf, Behandlung**
<http://www.medicoconsult.de/wiki/Leberzirrhose>
Stand: 29.09.2006
- 84 **Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME.** Portal vein thrombosis after splenectomy.
Am J Surg. 2002 Dec; 184(6): 631-5; discussion 635-6
- 85 **M Sala, A Forner, M Varela, J Bruix.** Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma
Semin Liver Dis. 2005;25(2):171-80
- 86 **Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al.** Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials.
Hepatology. 1999;29:62-67.
- 87 **Leong TY, Leong AS.** Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma.
HPB (Oxford). 2005;7(1):5-15
- 88 **D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E.** Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis.
Dig Dis Sci 1986; 31: 468–75.
- 89 **Arroyo V, Colmenero J.** Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis:

- Pathophysiological basis of therapy
and current management.
Journal of Hepatology 2003; 38: 69-89
- 90 **Patho Pics- Pathologie Bilddatenbank.** <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic>
Stand: Juli 2002
- 91 **Schenk P et al.** Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome.
Ann Int Med 2000; 133: 701-706
- 92 *Curr Treat Options Cardiovasc
Med* 2002; 4: 267-2739
- 93 **Colle I; Van Steenkiste C; Geerts A; Van Vlierberghe H.**
Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: what's
new?
Acta Gastroenterol, Belg. 2007 Apr-Jun;70(2):203-9
- 94 **Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C,
Burroughs AK.** A randomized, controlled trial of medical therapy versus
endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with
cirrhosis.
Gastroenterology 2002 Oct;123(4):1013-9.
- 95 **Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J.**
Randomized study comparing banding and propranolol to prevent variceal
hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices.
Gastroenterology 2005 Apr;128(4):870-81.
- 96 **Arroyo V, Guevara M, Gines P.** Hepatorenal syndrome in cirrhosis:
pathogenesis and treatment.
Gastroenterology 2002; 122:1658
- 97 **Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J.** Hepatorenal syndrome.
Lancet 2003; 362:1819
- 98 **Salerno F, Gerbes A, Gines P et al.** Diagnosis, prevention and treatment
of hepatorenal syndrome in cirrhosis
Gut 2007; 56:1310

- 99 **Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G et al.** A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS).
Hepatology 2006; 44 (Suppl 1):694A
- 100 **Angeli P, Wang F, Watson H, Gines P.** Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey
Hepatology 2006; 44:1535-42
- 101 **Wong F, Pantea L, Sniderman K.** Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome.
Hepatology. 2004 Jul;40(1):55-64.
- 102 **Capella GL.** Anti-leukotriene drugs in the prevention and treatment of hepatorenal syndrome.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003 Apr;68(4):263-5
- 103 **Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH.** Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome.
Scand J Gastroenterol. 2005 May;40(5):491-500
- 104 **Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT.** Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998.
Hepatology. 2002 Mar;35(3):716-21
- 105 **Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, García-Ramos G, Fernández-Zertuche M, Rodríguez-Fragoso L, Uribe M.** Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study.
Ann Hepatol. 2006 Oct-Dec;5(4):281-8.
- 106 **Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hirschke D, Hoffmann RG, Franco J, Varma RR, Rao SM.** Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy.
Am J Gastroenterol. 2007 Apr;102(4):754-60. Epub 2007 Jan 11

- 107 **Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R.** Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):549-59.
- 108 **Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J.** Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004 Jul;41(1):38-43

VII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Feinknotige Leberzirrhose bei Alkoholabusus	1
Abbildung 2	Sonographisches Bild einer Leberzirrhose mit Aszites	7
Abbildung 3	Gerinnungssystem im Überblick	19
Abbildung 4	Anzahl der Patienten pro Untergruppe	30
Abbildung 5	Altersverteilung der PVT- und Kontroll-Gruppe	31
Abbildung 6	Geschlechterverteilung der PVT- und Kontroll-Gruppe	32
Abbildung 7	Klinik der Leberzirrhose	36
Abbildung 8	Child-Stadien der PVT- und Kontroll-Gruppe	38
Abbildung 9	Meld Score in der Fall- und Kontroll-Gruppe	39
Abbildung 10	Boxplots aPTT, INR und Thrombozytenzahl bei CHILD A Patienten	41
Abbildung 11	Boxplots aPTT, INR und Thrombozytenzahl bei CHILD B/C Patienten	42
Abbildung 12	Thrombosengröße	44
Abbildung 13	Therapie der Pfortaderthrombose	45

VIII. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Überblick über die Ätiologie der Leberzirrhose	4
Tabelle 2	Stadien der hepatischen Enzephalopathie	12
Tabelle 3	Hepatorenales Syndrom Typ I und II	15
Tabelle 4	Verteilung der PVT-Patienten	25
Tabelle 5	Ein- und Ausschlusskriterien	27
Tabelle 6	Aufnahmeursachen in der PVT-Gruppe	32
Tabelle 7	Aufnahmeursachen in der Kontroll-Gruppe	33
Tabelle 8	Sicherung der Leberzirrhose	34
Tabelle 9	Ätiologie der Leberzirrhose	35
Tabelle 10	Klinische Präsentation der Leberzirrhose	37
Tabelle 11	Allgemeine Lebersyntheseparameter	43
Tabelle 12	Sicherung der Pfortaderthrombose	44
Tabelle 13	Spezielle Untergruppen bei Patienten mit Pfortaderthrombose	47

IX. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon
AFP	α -Fetoprotein
bzgl.	bezüglich
chron.	chronisch
CT	Computertomographie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCV	Hepatitis C Virus
i. S.	im Serum
INR	Prothrombinratio
Kap.	Kapitel
Lci	Leberzirrhose
MRT	Magnetresonanztomographie
MÜZ	Mittlere Überlebenszeit
OBS	Oberbauchsonographie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVT	Portalvenenthrombose (=Pfortaderthrombose)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SNS	sympathisches Nervensystem
Tab.	Tabelle
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
V.a.	Verdacht auf
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

X. Danksagung

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

Mein ganz besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. Ewert Schulte-Frohlinde** (Chefarzt für Gastroenterologie, Klinikum Freising) für die Überlassung des Themas und die langjährige hervorragende kompetente und freundschaftliche Betreuung meiner Arbeit. Seine Diskussionsbereitschaft war für das Gelingen dieser Arbeit unverzichtbar.

Des Weiteren danke ich **Herrn Prof. Dr. Jochen Gaa** (Radiologie, Klinikum rechts der Isar) für die Bereitstellung radiologischer Daten und die freundliche Unterstützung bei der Suche nach geeigneten PVT Patienten für unsere Studie.

Ein ganz besonderes Dankeswort gilt auch meiner langjährigen Betreuerin **Frau Dr. Lavina Cosima Lenhardt**, die mir viel Geduld und Vertrauen entgegengebracht hat und mir mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen stets zur Seite stand.

Weiter danke ich **Herrn Dr. Andreas Weber** für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner PVT-Daten, sowie die Durchsicht meiner Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern **Edwin und Michèle** bedanken, die mir stets tatkräftig zur Seite standen und die mir nicht zuletzt durch ihre finanzielle Unterstützung das Studium sowie die Durchführung dieser Promotion ermöglicht haben. Sie haben mich außerdem stets bestärkt, wenn ich selbst an der erfolgreichen Fertigstellung meiner Doktorarbeit gezweifelt habe. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

XI. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Krebs
Vorname:	Stephanie Elisabeth
Geburtsdatum/-ort:	15.10.1981 in Gräfelfing
Eltern:	Dr. med. Edwin Krebs, Chefarzt für Anästhesie Michèle Krebs, Betriebswirtin ESCP
Staatsangehörigkeit:	Deutsch, Französisch
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

09 / 1988 – 07 / 1992	Grundschule Haag in Obb.
09 / 1992 – 07 / 1994	Luitpold Gymnasium, Wasserburg am Inn
09 / 1994 – 07 / 2001	Leonhard-Wagner-Gymnasium, Schwabmünchen
26.06.2001	Abitur, Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

10 / 2001 – 10 / 2003	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08 / 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)
10 / 2003 – 10 / 2007	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
10 / 2007 – 12 / 2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf

04/2008 bis heute

Assistenzärztin
Klinikum rechts der Isar
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid

Veröffentlichungen

07/2009

**Weber A, Krebs S, Lenhardt C,
Wagenpfeil S, Schmid RM, Schulte-
Frohlind E.** Correlation of routinely used
coagulation parameters and presence of
portal vein thrombosis in patients with liver
cirrhosis.
Hepatol Res. 2009 Jul 8.
.