

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Vergleich schnittbildmorphologischer und klinischer
Stigmata portaler Hypertension und Leberzirrhose bei
Patienten mit Anlage eines Transjugulären
Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPSS)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Katharina Frederike Batsching**

aus

Lahr

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. König

2. Berichterstatter: Professor Dr. U Lauer

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Pfortadersystem der Leber	8
1.2 Portale Hypertension und Folgen portaler Hypertension	8
1.2.1 Formen portaler Hypertension	8
1.2.2 Definition und grundlegende Pathomechanismen portaler Hypertension	10
1.2.3 Portosystemische Umgehungskreisläufe	11
1.2.4 Aszites	13
1.3 Erkrankungen, die mit portaler Hypertension einhergehen	15
1.3.1 Leberzirrhose	15
1.3.2 Beurteilung des klinischen Schweregrads und klinische Einteilung von Leberzirrhose	16
1.4 Bildgebung der erkrankten Leber	18
1.4.1 Grundlegendes zur Computer- und Magnetresonanztomographie	19
1.4.2 Schnittbildmorphologische Stigmata portaler Hypertension und Leberzirrhose	22
1.5 Therapieoptionen portaler Hypertension	25
1.5.1 Pharmakotherapie portaler Hypertension	26
1.5.2 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt - (TIPSS)	27
1.6 Noninvasive Abschätzung des portosystemischen Druckgradienten	30
1.7 Fragestellung	31
2 Methoden	32
2.1 Patientenkollektiv	32
2.2 Erfassung von Patientendaten	32
2.2.1 Alter, Geschlecht	33

2.2.2	Ätiologie der Lebererkrankung/portalen Hypertension	33
2.2.3	Präinterventionelles Child-Pugh-Stadium	33
2.2.4	Leberhistologie	34
2.2.5	Laborparameter	34
2.2.6	Portosystemischer Druckgradient	35
2.3	Erfassung der bildmorphologischen Stigmata portaler Hypertension	36
2.3.1	Bildgebung	36
2.3.2	Bildauswertung und Umgebungsbedingungen	36
2.3.3	Erhebung der Messdaten	36
2.4	Statistische Auswertung	40
2.4.1	Deskriptive Statistik	40
2.4.2	Schließende Statistik	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Allgemeine Beschreibung der Daten	42
3.1.1	Patienten, Alter, Geschlecht, Child-Stadium, Ätiologie der portalen Hypertension	42
3.1.2	Laborparameter	44
3.1.3	Leberhistologie	46
3.1.4	Druckgradienten	46
3.1.5	Bildgebung	47
3.1.6	Größe Leber, der Milz, der Gefäße, Vorhandensein von Aszi- tes, portosystemischen Kollateralen, gastrointestinalen Stau- ungsödemen und Pleuraerguss	47
3.1.7	Besonderheiten	49
3.2	Vergleich der drei Child-Gruppen untereinander	50
3.2.1	Portosystemischer Druckgradient	50
3.2.2	Lebergröße	52
3.2.3	Beschaffenheit der Leber	55
3.2.4	Gefäße und portosystemische Kollateralen	56
3.2.5	Aszites und gastrointestinale Stauungsödeme	59
3.3	Vergleich der Druckgruppen untereinander	60
3.3.1	Portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage	61
3.3.2	Portosystemischer Druckgradient nach TIPSS-Anlage . . .	65
3.3.3	Portosystemische Drucksenkung durch TIPSS-Anlage . . .	67
3.4	Zusammenhangsanalysen	70
3.4.1	Portosystemischer Druckgradient	70

3.4.2	Zusammenhangsanalysen zwischen den erhobenen Laborparametern und der in den Schnittbildern erhobenen Messdaten	73
3.4.3	Zusammenhangsanalysen zwischen der Größe der Milz, der Vena portae und der Umgehungskreisläufe	74
4	Diskussion	75
4.1	Laborparameter und portosystemischer Druckgradient im gesamten Patientenkollektiv	75
4.1.1	Laborparameter	75
4.1.2	Portosystemischer Druckgradient	75
4.2	Bewertung einzelner Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit zur Child-Gruppen-Zugehörigkeit	76
4.2.1	Portosystemischer Druckgradient	76
4.2.2	Größe und Beschaffenheit der Leber	76
4.2.3	Gefäße und Umgehungskreisläufe	78
4.2.4	Aszites und gastrointestinale Stauungsödeme	83
4.3	Bewertung einzelner Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit zum portosystemischen Druckgradienten	85
4.3.1	Portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage	86
4.3.2	Erreichte Druckgradientensenkung durch und portosystemischer Druckgradient nach TIPSS-Anlage	88
4.4	Zusammenhangsanalysen	92
4.4.1	Portosystemischer Druckgradient und Laborparameter	92
4.4.2	Bildmorphologische Stigmata	93
5	Zusammenfassung	95
	Literaturverzeichnis	98
	Anhang	117
6	Dank	121

Abkürzungsverzeichnis

γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
%	Prozent
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPPT	aktivierte partielle Thrombinzeit
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	beziehungsweise
CHE	Cholinesterase
cm	Zentimeter
CT	Computer Tomographie/Computer Tomogramm
dl	Deziliter
et al.	et aliae/et alii
k	Kilo
l	Liter
LCD	Liquid Crystal Display
ln	Logarithmus naturalis = Logarithmus zur Basis e
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm
NO	Stickstoffmonoxid
p	P-Wert
r	Korrelationskoeffizient
T1	Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxation T1)
T2	Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxation T2)
TIPSS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
U	Units
US	United States
vgl.	vergleiche
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Pfortadersystem der Leber

Das Pfortadersystem der Leber besteht aus dem Gefäßsystem, das das venöse Blut aus den subdiaphragmal gelegenen Anteilen des Gastrointestinaltrakts, also von Magen, Darm, Gallenblase, Milz und Pankreas, in der Pfortader (Vena portae) zur Leber transportiert. In die Venae portae gelangt das Blut aus den Venae gastricae dextrae und sinistrae, der Vena pylorica, Vena mesenterica superior, Vena mesenterica inferior und der Vena lienalis [42, 193]. Die Pfortader teilt sich in der Regel unmittelbar vor Eintritt in die Leber in zwei Äste, den rechten und den linken Pfortaderast auf, welche sich wiederum in kleinere Äste aufteilen und schließlich in Lebersinusoiden enden [42]. Auch Blut aus der sich in der Leber verzweigenden Leberarterie gelangt in die Sinusoide und das dort entstandene Blutgemisch aus portalvenösem, sauerstoffarmem und arteriellem, sauerstoffreichem Blut versorgt die Hepatozyten mit Sauerstoff [42]. Über die Zentralvenen wird das Blut in den Lebervenen gesammelt und schließlich in die Vena cava inferior geleitet [42].

1.2 Portale Hypertension und Folgen portaler Hypertension

1.2.1 Formen portaler Hypertension

Im Grunde muss man drei Formen portaler Hypertension voneinander unterscheiden: die prähepatisch, intrahepatisch und extrahepatisch bedingte portale Hypertension.

Die prähepatische portale Hypertension wird auch als nichtzirrhotische portale Hypertension bezeichnet. Sie entsteht entweder durch Gefäßveränderungen unmittelbar mit dem portalen Blutfluss verknüpfter Gefäße vor der Leber oder

Veränderungen des intrahepatischen, präsinusoidalen Gefäßbetts [171]. Am häufigsten ist dabei die Vena portae verengt, oft durch eine Pfortaderthrombose [179]. Auch eine Thrombose der Vena lienalis, ein kavernöser Umbau der Pfortader, eine arteriovenöse Fistel und idiopathische Splenomegalie können Grund einer prähepatischen portalen Hypertension sein [42, 193].

Die intrahepatische portale Hypertension beruht auf Veränderungen des Leberparenchyms selbst. Der häufigste Grund für einen Umbau des Leberparenchyms in Europa und Nordamerika ist die Leberzirrhose, in weniger industrialisierten Teilen der Erde ist die Schistosomiasis der Hauptverursacher intrahepatischer portaler Hypertension [42].

Die extrahepatische portale Hypertension wird durch Verengung beziehungsweise Verlegung der Venae hepaticae verursacht. Eine Krankheit, bei der es zu Thrombosen und somit zur Verlegung von Lebervenen kommt, ist das Budd-Chiari-Syndrom. Auch infiltratives Wachstum von Neoplasien oder Infiltration durch Entzündung können die Lebervenen oder die Vena cava inferior verengen und damit eine extrahepatische portale Hypertension verursachen. Seltener kann es durch kardiale Erkrankungen (chronische Rechtsherzinsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz, restriktive Perikarditis) zum Rückstau von Blut über die Vena cava inferior und die Lebervenen kommen, was ebenfalls zum extrahepatischen Pfortaderhochdruck führt [42].

Natürlich spielen auch Mischformen der drei Gruppen eine Rolle bei der Entstehung portaler Hypertension. So geht man beim Budd-Chiari-Syndrom beispielsweise davon aus, dass sowohl die intrahepatischen und die posthepatischen Venen betroffen sind. Es liegt also eine Kombination aus intrahepatischer und posthepatischer Beteiligung an der Entstehung der portalen Hypertension bei diesem Krankheitsbild vor [196, 193].

Im folgenden konzentriert sich diese Arbeit vorwiegend auf den intrahepatisch bedingten Pfortaderhochdruck.

1.2.2 Definition und grundlegende Pathomechanismen portaler Hypertension

Von portaler Hypertension wird in der Literatur berichtet, wenn der portosystemische Druckgradient, also die Druckdifferenz, die zwischen Vena portae und Vena cava inferior oder den Lebervenen besteht, einen Wert von 5 mmHg überschreitet [192, 65, 190, 24, 66]. Als klinisch signifikante portale Hypertension bezeichnet man einen Druckgradienten von mehr als 10 mmHg, da ab diesem Wert klinisch signifikante Stigmata und Komplikationen auftreten können [142, 24, 140, 202]. Ab einem Druckgradienten von 12 mmHg bezeichnet man die portale Hypertension als schwerwiegend, da ab diesem Druckgradienten gehäuft schwerwiegende Komplikationen portaler Hypertension auftreten können [199, 73, 67].

Oft wird der portosystemische Druckgradient anhand der Differenz zwischen dem Verschlussdruck in einer Lebervene und dem freien Druck in einer Lebervene indirekt gemessen [24, 111]. Bei Leberzirrhose entspricht der Verschlussdruck (Wedge-Druck) der Vena hepatica in der Regel dem Druck in der Vena Portae und kann daher problemlos zur Kalkulation des portosystemischen Druckgradienten herangezogen werden, solange keine Anastomosen zwischen der Lebervene in der der Verschlussdruck gemessen wird und einer anderen Lebervene bestehen [24, 137].

Geht man davon aus, dass der Druck, der in einem Gefäßsystem herrscht, ein Produkt aus dem Gefäßwiderstand im Gefäßsystem und dem Blutfluss in demselben ist, entsteht portale Hypertension, wenn der Widerstand des Blutflusses in der Leber und/oder der portalvenöse Blutfluss steigt [72].

Im Laufe der Erforschung portaler Hypertension wurden zwei Erklärungsmodelle zu Entstehung portaler Hypertension entwickelt, die „Vorwärts-“ und die „Rückwärts-Theorie“.

Die „Vorwärts-Theorie“ beschreibt, dass sich der portalvenöse Blutfluss vor allem durch eine gesteigerte Blutzirkulation im arteriellen Gefäßbett des Splanchnikusgebiets erhöht [204]. Als das Splanchnikusgebiet bezeichnet man die arterielle Versorgung des subdiaphragmal gelegenen Gastrointestinaltrakts (Magen, Darm, Leber, Milz, Pankreas) [194]. Wenn sich also der arterielle Blutfluss in diesen Organen erhöht, muss sich auch der venöse Abfluss, der in diesem Fall direkt in die Pfortader kanalisiert wird, erhöhen [194]. Der erhöhte Blutfluss im Splanchnikusgebiet kommt im Wesentlichen durch folgende Faktoren zustande:

Eine erhöhte Freisetzung und ein erhöhtes Ansprechen auf vasodilatative Substanzen, wie zum Beispiel NO, Substanz P, Calcitonin gene-related peptide und Angiotensin(1-7) [75, 183, 126, 115, 200] und/oder ein erniedrigtes Ansprechen auf vasokonstriktive Substanzen wie Angiotensin II [85]. Auch scheinen neoangiogenetische Prozesse im Splanchnikusgebiet eine Rolle bei der Entstehung des gesteigerten Blutflusses zu spielen [56]. Eine hyperdynamische systemische Zirkulation, bestehend aus peripherer Vasodilatation, erhöhtem kardialen Output und Zunahme des Blutvolumens durch Wasser- und Natriumretention in der Niere verstärken die Zirkulation im Splanchnikusgebiet [176, 175].

Bei der „Rückwärtstheorie“ geht man davon aus, dass der portalen Hypertension ein Mechanismus zugrunde liegt, der zur Folge hat, dass dem Pfortaderblut ein erhöhter Strömungswiderstand entgegensteht. Meist handelt es sich um einen gesteigerten intrahepatischen Gefäßwiderstand [19]. Zum erhöhten Widerstand im Gefäßbett der Leber kommt es zu einem durch eine Dysfunktion des Gefäßendothels, woraus eine erhöhte Vasokonstriktion resultiert, zum anderen durch einen krankheitsbedingten Umbau des Leberparenchyms mit Bindegewebsvermehrung und damit Untergang von funktionellem Lebergewebe. Somit wird der Gesamtquerschnitt der Lebersinusoiden kleiner [198]. Die Vasokonstriktion in den Lebersinusoiden wird durch eine verminderte endotheliale Freisetzung von NO [76], eine erhöhte Produktion von Vasokonstriktoren und ein erhöhtes Ansprechen auf diese wie beispielsweise Endothelin-1 und Prostaglandin bedingt [17, 207, 211]. Zusätzlich scheinen hyperkontraktile Kupffer-Sternzellen, die einen vaskulären Umbau als Reaktion auf die veränderte Zusammensetzung der vasokonstriktiven und vasodilatativen Substanzen in den Lebersinusoiden hervorrufen, eine Rolle zu spielen [114].

Inzwischen wird die Auffassung vertreten, dass das Zusammenspiel beider Erklärungsansätze, also sowohl ein gesteigerter Blutfluss im Splanchnikusgebiet als auch ein erhöhter intrahepatischer Gefäßwiderstand die intrahepatische portale Hypertension bedingt [45].

1.2.3 Portosystemische Umgehungskreisläufe

Die Erhöhung des Druckes in der Pfortader kann zur Bildung von Umgehungskreisläufen führen. Sie entstehen durch einen Rückstau des Blutes aus der Pfortader in ihre Zuflüsse, also in schon vorbestehende natürliche portosystemische

Shunts. Die portosystemischen Kollateralen sind unter normalen portosystemischen Druckverhältnissen obliteriert oder lumenschwach und dilatieren als Folge des Volumen-Rückstaus bei portaler Hypertension [83, 181, 133]. Zusätzlich wird angenommen, dass ebenfalls eine Neoangiogenese bei der Entstehung portosystemischer Kollateralen eine Rolle spielt [57].

Interessanterweise bleibt der portale Hochdruck trotz portosystemischer Umgehungskreisläufe und meist deutlich ausgeprägter Kollateralen bestehen [1, 113, 87]. Dieses Phänomen wird kontrovers diskutiert. Was bei der Aufrechterhaltung des erhöhten portosystemischen Drucks und der daraus resultierenden Problematik eine Rolle zu spielen scheint, sind die Art und Lokalisation der portosystemischen Kollateralkreisläufe [37, 100, 209, 1, 30] (siehe hierzu auch Kapitel 4.2.1).

Portosystemische Kollateralen treten bei portaler Hypertension an verschiedenen Lokalisationen auf. Grob unterteilen kann man sie in Umgehungskreisläufe, die Ösophagus und den gastroösophagealen Übergang betreffen (Ösophagus- und Fundusvarizen) und solche, die in anderen Teilen des Körpers auftreten, letztere werden vor allem im englischen Sprachraum auch als ektope oder ektopische Kollateralen bezeichnet [133]. Diese Definition soll im Folgenden übernommen werden.

Grundsätzlich hängt Auftreten, Lokalisation und die Größe von Ösophagus- und Fundusvarizen mit der Dauer, dem Schweregrad und der Art der zugrundeliegenden Lebererkrankung zusammen [181].

Ektopische Umgehungskreisläufe können an den verschiedensten Lokalisationen zu finden sein, treten aber typischerweise an bestimmten Orten besonders häufig auf.

So finden sich häufig splenorenale Umgehungskreisläufe, die das von der Leber in die Milz zurückgestaute Blut in die Nierenvenen drainieren [161, 217]. Zusätzlich können splenogastrale Kollateralen auftreten: Gewundene dilatierte Venen, die zwischen dem gastroösophagealen Übergang und dem oberen Milzpol zu finden sind [220].

Ein weiteres Abflussgebiet stellt der Venenplexus am Anorektum dar: Über die Vena mesenterica inferior kann das Pfortaderblut über den Venenplexus am Anorektum in systemische Venen geleitet werden und so zur Hämorrhoidenbildung führen [97].

Auch an der Bauchwand können sich portosystemische Kollateralen bilden, die

sich vorwiegend als rekanalisierte Parallelvenen und deren Ausläufer der Vena umbilicalis manifestieren: Das gestaute portalvenöse Blut aus dem linken Pfortaderast wird über die normalerweise im Ligamentum teres hepatis und falciforme obliterierten Venae paraumbilicalis in die Venae epigastricae inferior et superior und somit indirekt in die Vena cava drainiert [161, 217, 70]. Die echte Vena umbilicalis wird in der Regel nicht rekanalisiert [104].

Das Hauptrisiko beziehungsweise die Hauptkomplikation portosystemischer Kollateralen ist eine akute Blutung. Hierbei haben vor allem Ösophagus- und Fundusvarizen eine klinische Relevanz, da sie bei 40-60% der Patienten mit Leberzirrhose auftreten und die Gefahr einer Ruptur besonders hoch ist [181].

Eine weitere Komplikation ist das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie bei ausgeprägten portosystemischen Umgehungskreisläufen [54]. Das nährstoff- und toxinreiche Blut aus dem Gastrointestinaltrakt wird an der Leber vorbeigeführt, was zur Folge hat, dass schädliche Substanzen, die normalerweise von der Leber metabolisiert werden, direkt in den Kreislauf gelangen und dort toxisch wirken [33]. Die bei der hepatischen Enzephalopathie die größte Rolle spielenden Substanzen sind Ammoniak und Mangan [33].

Die Prädiktion und die Beurteilung portosystemischer Kollateralen und portaler Hypertension hat für das Krankheitsmanagement und die Mortalität von Patienten einen hohen Stellenwert und ist Gegenstand aktueller Forschung. Da vor allem Ösophagus- und Fundusvarizen ein besonders hohes Blutungsrisiko bergen, liegt hier ein Fokus der aktuellen Forschung (siehe hierzu auch Kapitel 4.2.3).

1.2.4 Aszites

Aszites ist definiert als eine Flüssigkeitsansammlung in der Abdominalhöhle, die die physiologisch vorhandene Flüssigkeitsmenge übersteigt.

Ab wann von einer pathologischen Menge und damit von Aszites gesprochen wird, wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. In einer Übersichtsarbeit aus Dänemark aus dem Jahr 2009 wird die pathologische Flüssigkeitsmenge bei mehr als 25 ml festgelegt [129]. In einer anderen Übersichtsarbeit aus den USA, ebenfalls aus dem Jahr 2009 wird die physiologische Menge intrabdomineller Flüssigkeit bis 75 ml angegeben und erst bei Überschreitung dieses Grenzwertes von Aszites ausgegangen [162].

Die Pathophysiologie beruht vor allem auf abnormaler Wasser- und Natriumre-

tion, deren Mechanismus zur Zeit noch nicht vollständig geklärt ist [176]. Es gibt mehrere Modelle und Hypothesen zum Mechanismus und den Auslösern der Natrium- und Wasserretention bei der Entstehung von Aszites [136].

Das derzeit favorisierte Erklärungsmodell basiert auf der Arteriellen-Vasodilatations-Theorie [84, 102, 136, 69, 162], die von Schrier et al. [176] 1988 entwickelt wurde.

Schrier et al. [176] entwickelten die Theorie, dass der primäre Auslöser der abnormalen Wasser- und Natriumretention bei der gesteigerten Vasodilatation im arteriellen Gefäßbett zu finden ist. Zur Vasodilatation im arteriellen splanchnischen Gefäßbett kommt es durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Faktoren (vgl. hierzu auch Kapitel 1.2.2). Die Folge ist ein relativer Volumenmangel mit sinkendem peripherem Blutdruck, worauf die Niere zur Steigerung des Blutvolumens Wasser und Natrium retiniert, was zur Stabilisierung des peripheren Blutdrucks führt.

Schreitet die der portalen Hypertension zugrunde liegende Lebererkrankung voran, kommt es in der Regel durch Abnahme der Albuminproduktion durch die Leber zu einem erniedrigten Albuminspiegel im Blut und dadurch zu einem reduzierten onkotischen Druck in den Gefäßen. Hierdurch tritt vermehrt Flüssigkeit ins Interstitium.

Zusätzlich beeinflussen der erhöhte portosystemische Druck und der erhöhte arterielle Blutfluss im Splanchnikusgebiet den Kapillardruck und die Gefäßpermeabilität im Splanchnikusgebiet, was zusätzlich das Austreten von Flüssigkeit ins Interstitium begünstigt [69].

Die kritische Grenze ist erreicht, wenn die Flüssigkeit, die die Kapillaren im Splanchnikusgebiet verlässt, die Lymphrückflusskapazität ins Gefäßsystem überschreitet, denn dann kann der periphere arterielle Druck durch zeitlich begrenzte Natrium- und Wasserretentionsepisoden nicht mehr aufrecht erhalten werden. Aszites bildet sich und wird durch andauernde Natrium- und Wasserretention aufrecht erhalten [9, 34, 162].

1.3 Erkrankungen, die mit portaler Hypertension einhergehen

Es gibt viele Erkrankungen, die mit portaler Hypertension einhergehen. Wie in Kapitel 1.2.1 beschrieben, muss man bei der Ätiologie portaler Hypertension drei Formen unterscheiden: Prähepatische, intrahepatische und posthepatische Pathologien. Diese Arbeit konzentriert sich vor allem auf die intrahepatischen Pathologien und insbesondere auf die Leberzirrhose.

1.3.1 Leberzirrhose

Die häufigste Erkrankung, in deren Verlauf es zu portaler Hypertension kommt, ist die Leberzirrhose [128, 163].

Die Erkrankungen, die zu einer Leberzirrhose führen können, sind vielfältig. Die in den so genannten entwickelten Ländern am weitesten verbreiteten Ätiologien der Leberzirrhose sind die alkoholtoxische Genese und die Hepatitis C, während in großen Teilen Asiens und Afrikas die Hepatitis B die häufigste Ursache einer Leberzirrhose ist [177, 16]. In Deutschland sind 50% der chronischen Lebererkrankungen und deren Folgeerscheinungen wie die Leberzirrhose durch Alkohol bedingt [128].

Bei der Entstehung der Leberzirrhose reagiert die Leber auf eine chronische Schädigung des Lebergewebes, beispielsweise durch Entzündung oder Einwirkung einer toxischen Substanz, mit der Vermehrung von extrazellulärem Gewebe. Dies führt zu einem diffusen, knotigen, bindegewebigem Umbau von Leberparenchym und letztlich zu einer funktionslosen Bindegewebsnarbe [177, 16, 8].

Die Zellen, die nach heutigem Stand der Forschung den Hauptteil der Produktion extrazellulären Gewebes ausmachen, sind die Sternzellen, die dem Disse-Raum anliegen [63, 16]. Der Disse-Raum befindet sich zwischen den Hepatozyten und den Lebersinusoiden und wird im Rahmen des zirrhotischen Umbaus zunehmend durch Extrazellulärmatrix gefüllt. Dieser Prozess wird im Zusammenhang mit dem zusätzlichen Verschluss der Fenestrierung des Lebersinusoidendothels auch als Kapillarisation des Disse-Raums bezeichnet [174]. Ebenfalls an der Synthese extrazellulärer Matrix scheinen zusätzlich auch portale Myofibroblasten [157] und mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark, die sich ebenfalls zu Myofibroblasten differenziert haben, beteiligt zu sein [61, 105].

Der Umbauprozess der Leber zur Leberfibrose und schließlich Leberzirrhose ist ein Kontinuum und hängt von verschiedenen, teilweise grunderkrankungsabhängigen Faktoren ab [177] und ist im Stadium der Fibrose und auch im Stadium der Zirrhose partiell reversibel [182, 149, 185, 180, 92].

Die Leberzirrhose zeichnet sich neben der oben genannten Kapillarisation des Disse-Raums und dem Verlust der Fenestrierung des Sinusendothels dadurch aus, dass die Homogenität des Lebergewebes verloren geht. Es bilden sich von Bindegewebssepten umgebene Inseln aus Hepatozyten, die auch als Regeneratknötchen bezeichnet werden und die eine abberante Zellarchitektur besitzen [206, 177, 152, 8].

Die häufigsten Folgen des zirrhotischen Umbaus des Leberparenchyms sind eingeschränkte Leberfunktion, portale Hypertension und Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms [177].

1.3.2 Beurteilung des klinischen Schweregrads und klinische Einteilung von Leberzirrhose

Während der letzten Jahre haben sich zwei Klassifikationssysteme zur Einteilung und Beurteilung des klinischen Schweregrads von Leberzirrhose und deren Prognose etabliert: Der Child-Pugh-Score und der MELD-Score (Model of End-Stage Liver Disease).

Der Child-Pugh-Score, beziehungsweise Child-Turcotte-Score wurde ursprünglich dazu entwickelt und verwendet, die Mortalität während einer Operation bei an Leberzirrhose und portaler Hypertension Erkrankten einschätzen zu können [40]. Die Parameter, die ursprünglich berücksichtigt wurden, waren der Ernährungszustand des Patienten, Serumalbumin, Bilirubin, Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie und des Aszites.

Einige Jahre später wurden die von Child und Turcotte aufgestellten Kriterien [40] von Pugh et al. [154] überarbeitet. Dabei wurde der Parameter Ernährungszustand durch die Prothrombinzeit (Quick-Wert) ausgetauscht (siehe auch Tabelle 1.1) [186].

Mittlerweile wird der Child-Pugh-Score nicht nur zur intraoperativen Prognoseab-

Tabelle 1.1: Berechnung des Child-Pugh-Scores, übernommen aus: [186]

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	I-II°	III-IV°
Aszites	kein	leicht	mittel
Bilirubin (mg/dl)	<2	2 – 3	>3
Albumin (g/l)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Quick-Wert (%)	>70	40 – 70	<40

A: 5–6 Punkte; B: 7–9 Punkte; C: 10–15 Punkte

schätzung, sondern auch zur Prognoseabschätzung unabhängig von Operationen, zur Mortalitätsabschätzung und zur Organ-Allokation vor Lebertransplantation verwendet [186].

In verschiedenen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass der Child-Pugh-Score auch mit Parametern korreliert, die nicht im Child-Pugh-Score erfasst sind, wie Lebergröße beziehungsweise Lebervolumen [117, 173, 94], Vorhandensein und Größe von Ösophagusvarizen [213, 32, 121] und Vorliegen portalhypertensiver Gastro- beziehungsweise Enteropathie [96, 22, 50, 119].

Trotz des prädiktiven Wertes des Child-Pugh-Scores bezüglich der intraoperativen Mortalität und der Mortalitätsabschätzung unabhängig von Operationen muss man sagen, dass der Score nicht für alle Fragestellungen die am besten passende und verwertbare Einschätzungsgröße der Leberzirrhose ist.

Probleme ergeben sich beispielsweise aus den teilweise unscharfen und subjektiven Kriterien (z.B. Aszitesmenge, Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie), der stufenweisen Einteilung des Schweregrads der Erkrankung und dem ungewichteten Einfließen der Parameter in den Score [186].

Im Gegensatz zum Child-Pugh-Score werden beim MELD-Score die Parameter INR, Bilirubin, Kreatinin und Ätiologie der Leberzirrhose verwendet, wobei die Parameter gewichtet in die Berechnung des Scores einfließen (siehe auch Formel 1) [101].

In einigen Studien zeigte sich der MELD-Score in Bezug auf die Prognoseabschätzung und insbesondere bei der Allokation von Spenderlebern gegenüber dem Child-Pugh-Score überlegen, weshalb abzuwarten bleibt, ob der MELD-Score den Child-Pugh-Score langfristig nicht nur auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin ablösen wird [186, 38, 5, 144, 158, 108].

$$\text{MELD} = 9.57 \cdot \ln(\text{Kreatinin (mg/dl)}) + 3.78 \cdot \ln(\text{Gesamtbilirubin (mg/dl)}) \\ + 11.2 \cdot \ln(\text{INR}) + 6.43$$

Formel 1: Formel zur Berechnung des MELD-Scores, Quelle: [101]

1.4 Bildgebung der erkrankten Leber

Die Bildgebung der Leber kann mit verschiedenen Methoden erfolgen.

Die am weitesten verbreitete Methode ist die Sonographie. Die Vorteile sind, dass Sonographiegeräte fast überall verfügbar sind und die Untersuchung für den Patienten in der Regel nicht belastend ist. Durch die Kombination mit Doppler- und/oder Duplex-Verfahren kann man zusätzlich relevante hämodynamische Informationen zur Evaluation von Leberzirrhose und portaler Hypertension akquirieren [78].

Zur noninvasiven Abschätzung des Fibrose- beziehungsweise Zirrhosegrads wurde in den letzten Jahren ein sonographie-basiertes Verfahren entwickelt, das die Elastizität beziehungsweise Rigidity des Lebergewebes misst, die so genannte Transiente Elastographie. In einigen Studien zeigte sich, dass die bei der Transienten Elastographie gemessene Elastizität des Lebergewebes eng mit dem Fibrose- beziehungsweise dem Zirrhosegrad in Verbindung steht [116, 195, 36] und in gewissem Rahmen auch Rückschlüsse auf den portosystemischen Druckgradienten zulässt [44].

Weitere schnittbildgebende Verfahren zur Darstellung und Evaluation der Leber sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Sowohl die CT, als auch die MRT haben eine zuverlässige Sensitivität und Spezifität bezogen auf die Detektion von Leberzirrhose [134, 93, 103]. Gegenüber der CT erreicht die MRT einen immer höheren Stellenwert. Sie kommt ohne ionisierende Strahlen aus, zusätzlich stehen relativ neue Methoden, wie beispielsweise die diffusions- oder perfusionsgewichtete MR-Bildgebung, die MR-Elastographie und MR-Spektroskopie auch für die Leberbildgebung zur Verfügung [187, 43, 187, 13].

1.4.1 Grundlegendes zur Computer- und Magnetresonanztomographie

Computertomographie (CT)

Die Computertomographie wird dazu verwendet mittels Röntgenstrahlung überlagerungsfreie Schnittbilder des gewünschten Untersuchungsabschnittes zu gewinnen. Eine Röntgenröhre rotiert dabei um den Patienten und erfasst den gesamten Querschnitt des zu akquirierenden Areals in voreingestellter Schichtdicke (vgl. auch im Folgenden [159, 79]). Mittels Detektoren werden die Intensitätsunterschiede der durch das Untersuchungsobjekt abgeschwächten Röntgenstrahlung gemessen, digitalisiert und können dann zur Bildrekonstruktion verwendet werden. Die verschiedenen Absorptionsspektren respektive die unterschiedlichen Röntgengichte der unterschiedlichen Gewebe im Körper ergeben den Bildkontrast und können in Bezug zu Wasser auch mittels Hounsfield-Einheiten (nach einem der Erfinder des CTs G. Hounsfield) quantifiziert werden. Dabei besitzt Wasser die Dichte 0, Strukturen mit geringerer Dichte haben negative Werte, dichtere Strukturen haben positive Werte.

Heutzutage werden mehrzeilige Spiral-CT-Geräte (auch Multidetektor- beziehungsweise Multislice-CT genannt) verwendet, bei welchen Detektoren in mehreren Zeilen nebeneinander angeordnet sind, sodass durch eine Röhrenumdrehung mehrere Untersuchungsabschnitte gleichzeitig erfasst und verarbeitet werden können. Die Röntgenröhre rotiert dabei kontinuierlich um das Untersuchungsobjekt und der Untersuchungstisch bewegt sich ebenfalls kontinuierlich.

Seit einigen Jahren sind zusätzlich Dual-Source-CT in Gebrauch, welche sich durch zwei in einem Winkel von 90 Grad zueinander stehende Röntgenröhren, die um den Patienten rotieren auszeichnen. Dadurch konnte die Untersuchungsdauer ohne Erhöhung der Strahlendosis nochmals reduziert werden [99]. Damit ist es heute möglich, bestimmte Untersuchungen in Atemanhaltetechnik durchzuführen und damit atemabhängige Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Die üblicherweise angewendete CT-Bildgebung der Leber ist das sogenannte kontrastmittelverstärkte biphasische Computertomogramm, bei dem ein Kontrastmittelbolus appliziert und die Leber sowohl in der arteriellen als auch in der portalvenösen Phase gescannt wird.

Als intravenöse Kontrastmittel in der CT-Bildgebung werden Substanzen verwen-

det, die aus jodhaltigen, nichtionischen Verbindungen bestehen [10].

In der arteriellen Phase können hypervaskularisierte Läsionen darstellungsweise demaskiert werden. Auch in der portalvenösen Phase können fokale Leberläsionen zur Darstellung kommen [10].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Nukleonen (Protonen und Neutronen) eines Atomkerns besitzen eine Eigenrotation (auch Kernspin genannt), die für die Erzeugung des sogenannten Kernspineffekts eine wichtige Rolle spielen (vgl. auch im Folgenden [159, 151, 81, 197]).

Der Kernspineffekt ist die Grundlage für die Kernspintomographie, welche im Folgenden vereinfacht dargestellt werden soll.

Atomkerne mit einer ungeraden Nukleonenzahl besitzen zusätzlich ein magnetisches Dipolmoment und haben daher die Eigenschaften kleiner Magnete.

Für die medizinische MRT-Bildgebung wird meist das Wasserstoffatom verwendet, da es ubiquitär im Körper vorliegt.

Unter normalen Bedingungen ist die Ausrichtung dieser Dipole zufällig und ungeordnet. Wird von außen ein Magnetfeld appliziert, richten sich die Dipole parallel oder antiparallel zum applizierten Magnetfeld aus. Da die parallele Ausrichtung ein energiarmeres Niveau besitzt, richten sich geringfügig mehr Dipole parallel als antiparallel aus. Damit befindet sich der Gesamtvektor in paralleler Richtung zum applizierten Magnetfeld (in Längsrichtung des Körpers).

Die einzelnen Nukleonen präzedieren aufgrund ihrer Eigenrotation um die Achse des applizierten Magnetfelds asynchron in einer bestimmten Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz (nach J. Larmor, dem Erfinder der Larmorformel zur Berechnung der Larmorfrequenz).

Um ein Signal zu erhalten muss nun die Larmorfrequenz der präzedierenden Nukleonen in Form von Hochfrequenzimpulsen eingestrahlt werden. Durch diese Resonanzfrequenz werden einige der Dipole aus der parallelen Richtung des Magnetfelds in die energiereichere antiparallele Richtung gebracht und gleichzeitig die Phasen der Präzession der Nukleonen synchronisiert.

Der Gesamtvektor steht nun senkrecht auf dem applizierten Magnetfeld in der Transversalebene und rotiert in der Larmorfrequenz der Nukleonen.

Wird die Einstrahlung der Hochfrequenzimpulse gestoppt, drehen sich die Dipole wieder in die ursprüngliche Ausgangslage, parallel oder antiparallel zum appli-

zierten Magnetfeld, zurück.

Dieser Vorgang wird Longitudinal-Relaxation oder Längs-Relaxation und die Zeit die dazu benötigt wird bis 63% der Dipole in die Ausgangslage zurückgekehrt sind, wird T1-Relaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt.

Gleichzeitig desynchronisieren sich auch die Larmorfrequenzen der einzelnen präzedierenden Prototen wieder, was als Quer-Relaxation und die benötigte Zeitspanne bis die Transversalmagnetisierung auf 37% des erreichten Wertes gesunken ist, als T2-Relaxationszeit oder Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet wird.

Die dabei emittierten Impulse können in einer Spule detektiert und zur Bildverarbeitung genutzt werden.

Um die Ortsauflösung zu gewährleisten, wird ein Gradient mittels Gradientenspu- len in kraniokaudaler Richtung zum Körper durch das Magnetfeld gelegt, wodurch ein Gefälle der Stärke des Magnetfeldes erreicht wird.

Da die Larmorfrequenz von der Stärke des Magnetfeldes abhängt, können nun durch gezielte Applikation von Hochfrequenzimpulsen korrespondierend zur Magnetfeldstärke in der gewünschten Untersuchungsschicht gezielt die sich dort befindlichen Nukleonen angeregt werden. Durch die Erzeugung von Gradienten in den drei Raumrichtungen können Untersuchungsquerschnitte in beliebigen Winkeln angefertigt werden.

Um die Lage einzelner Bildelemente innerhalb der untersuchten Schicht zu bestimmen, wird die Frequenz und die Phase jedes einzelnen Punktes durch Anlegen weiterer kurzzeitiger Gradienten innerhalb des Magnetfelds zu verschiedenen Zeitpunkten kodiert. Zur Phasenkodierung geschieht dies zwischen dem Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses und dem Beginn der Signalaufzeichnung und zur Frequenzkodierung geschieht dies während der Signalaufzeichnung. Es entsteht ein Raster, in dem jedem Punkt eine Phase und eine Frequenz zugeordnet ist.

Zur Bildgebung der Leber im Magnetresonanztomogramm werden verschiedene Protokolle verwendet. Durch verschiedene Techniken und den Einsatz von Kontrastmittel kann die gesamte Bandbreite der Lebererkrankungen erfasst werden [178, 123].

Die ursprüngliche Einschränkung der MRT in der Leberbildgebung aufgrund der langen Untersuchungsdauer und damit relativ hoher Artefaktbelastung durch Bewegung, konnte durch die Implementierung schnellerer Sequenzen ohne größere Qualitätseinbußen aufgehoben werden [178, 123].

Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie basieren auf den paramagnetischen Eigenschaften von Gadolinium oder Mangan und den superparamagnetischen Eigenschaften von Eisen, wodurch lokal das Magnetfeld verstärkt wird, was mit einer T1- und T2-Relaxationszeitverkürzung und Signalintensitätsalteration einhergeht [127].

Zusätzlich unterscheidet man zwischen extra- und intrazellulären Kontrastmitteln. Extrazelluläre Kontrastmittel können die Durchblutung des Gewebes im aufgenommenen Zeitraum darstellen, intrazelluläre können je nach Gewebe- beziehungsweise Zellspezifität Areale anderen Zellursprungs oder die Aufnahmeigenschaften der Zellen im untersuchten Abschnitt zeigen [127].

1.4.2 Schnittbildmorphologische Stigmata portaler Hypertension und Leberzirrhose

Im Verlauf der Progression einer Leberzirrhose entwickeln sich neben den mikroskopisch sichtbaren Zeichen der Leberzirrhose auch makroskopische, die schließlich auch in der Schnittbildgebung sichtbar werden.

Die Standardmethode bei der Diagnosesicherung der Leberzirrhose ist bis heute die Leberbiopsie [29]. Die Leberbiopsie ist ein invasives Verfahren und kann mit schweren Komplikationen einhergehen. Zudem kann es aufgrund der kleinen Probengröße, verglichen mit der Gesamtmasse des Lebergewebes, zu einem nichtrepräsentativen Resultat kommen. Aufgrund dieser Limitationen, gibt es Bestrebungen auch durch bildgebende, nichtinvasive Verfahren die Diagnose einer Leberzirrhose zu sichern [145, 146, 64, 35].

Lebermorphologie

Mit voranschreitender Lebererkrankung kann sich die Morphologie der Leber in erheblichem Ausmaß verändern. Zum einen geht die Homogenität des Leberparenchyms verloren, zum anderen verändert sich die Oberfläche und die Form der Leber.

Der bindegewebige, inhomogene, knotige Umbau des Leberparenchyms kann an der Leberoberfläche einen welligen bis knotigen Aspekt annehmen [62], den man sowohl im Leberultraschall [51, 58] als auch im MRT [109, 89, 123] und dem CT [28] in unterschiedlichem Maße beurteilen kann.

Im Zusammenhang mit der Leberzirrhose wird außer der Inhomogenität des Leberparenchyms, den Regeneratknoten und der unregelmäßigen Organoberfläche auch eine Hypertrophie des Lobus caudatus, eine Hypertrophie des linken Leberlappens, eine Hypotrophie des rechten Leberlappens, eine Erweiterung des Leberhilus und eine generelle Erweiterung der hepatischen Interlobärspalten beschrieben [28, 191, 53, 95]. Gründe für diese komplexen morphologischen Veränderungen sind vermutlich Veränderungen in der Blutzufuhr der oben genannten Gebiete und/oder Differenzen der Hormon- und Wachstumsfaktorkonzentrationen im portalvenösen Blut, welches die oben genannten Areale erreicht [11, 138].

Auch die Organgröße kann alternieren. Verschiedene Arbeiten beschäftigen sich mit der Lebergröße in Abhängigkeit zum Krankheitsstadium. Es konnte gezeigt werden, dass eine Hypotrophie des rechten Leberlappens im Vergleich zum linken schneller voranschreitet [125], aber kein zuverlässiges Zeichen für das Vorliegen einer Leberzirrhose ist [71].

Regeneratknoten in der Schnittbildgebung

Obwohl sowohl MRT und CT generell zur Beurteilung der Binnenstruktur der Leber geeignet sind, haben beide Verfahren auch Einschränkungen. So können nur etwa 25% der Regeneratknoten in der CT und circa 50% der Regeneratknoten in der MRT erkannt werden [53]. Vor allem bei nichtkontrastmittelgehobenen CT-Schnittbildern sind Regeneratknoten oft nicht vom umliegenden Gewebe zu unterscheiden [53]. Die CT ist zusätzlich aufgrund des schlechteren Weichteilkontrasts bei der Detektion und Beurteilung von Regeneratknoten der MRT unterlegen [28].

Fehlt der direkte Nachweis auf Regeneratknoten in der Bildgebung, kann auch vom Oberflächenaspekt der Leber auf das Vorhandensein von Regeneratknoten geschlossen werden [62, 130]

In der MRT sind Regeneratknoten in der Regel zuverlässig beurteilbar, obwohl es auch hier Einschränkungen zu beachten gibt: Die Darstellbarkeit von Regeneratknoten hängt in diesem Zusammenhang (wie auch bei der CT) stark mit der Zusammensetzung des die Regeneratknoten umgebenden Gewebes ab. Demzufolge kann man Regeneratknoten gut abgrenzen, wenn sie sich vom umliegenden Gewebe durch Unterschiede in der Gewebszusammensetzung abheben [109].

Auch die Größe der Regeneratknoten kann bei der Detektion durch Schnittbildgebung ein Problem darstellen, wenn die Größe der Knoten die rekonstruierte beziehungsweise rekonstruierbare Schichtdicke unterschreitet.

Als mikronodulär werden Regeneratknoten bezeichnet wenn der Durchmesser ≤ 3 mm ist, als makronodulär wenn der Durchmesser > 3 mm erreicht [80, 8]. Mikronoduläre Regeneratknoten können demnach auch übersehen werden.

Normalerweise sind Regeneratknoten in der Leber scharf vom umliegenden Gewebe abgrenzbar, haben selten einen größeren Durchmesser als 2 cm und liegen meist diffus und in großer Anzahl über die gesamte Leber verteilt vor [80].

Regeneratknoten stellen sich typischerweise in der MRT in der T1-Wichtung als isointens und in der T2-Wichtung als hypointens dar [53, 210]. Trotzdem gibt es Regeneratknoten, die von diesem Muster abweichen: Etwa 20% der Patienten weisen Regeneratknoten auf, die sich in der T1-Wichtung hypointens zeigen, ein kleinerer Prozentsatz kann Regeneratknoten aufweisen, die sich in der T1-Wichtung hyperintens zeigen [53].

Differentialdiagnostisch kommen auch fokale Leberläsionen in Frage, die sich teilweise in ihren Bildgebungseigenschaften mit denen von Regeneratknoten überschneiden [90], sich durch den Einsatz von Kontrastmitteln jedoch meist differenzieren lassen [89].

Extrahepatische Stigmata von Leberzirrhose und portaler Hypertension

Neben den Veränderungen an der Leber selbst gibt es auch extrahepatische Stigmata einer Leberzirrhose, die jedoch, wie oben genannt, weniger spezifisch sind.

Bei der Beurteilung portosystemischer Umgehungskreisläufe gibt es mehrere Verfahren, die eine wichtige Rolle spielen. Die Endoskopie stellt die Standardmethode in der Darstellung ösophagogastraler Varizen dar [49], während die Angiographie beziehungsweise CT- oder MR-Angiographie, oft kombiniert mit CT oder MRT, einen ähnlichen Rang bei der Evaluation der restlichen portosystemischen Umgehungskreisläufe innehat [165, 83, 98, 3].

Neben den ösophagogastralen Kollateralen gibt es zahlreiche andere Umgehungskreisläufe, die sich der Darstellung durch ein endoskopisches Verfahren entziehen, sodass zur endoskopischen Kollateralkreislaufdarstellung alternative Verfahren in Erwägung gezogen werden müssen. Sowohl mittels der Doppler- und Duplex-Sonographie [203, 86], als auch mit der CT und MRT lassen sich die in Kapitel 1.2.3 beschriebenen portosystemische Kollateralen darstellen. Generell gilt aber, dass sich mit der CT und der MRT Kollateralen möglicherweise genauer darstellen lassen, da die Sonographie wie oben erwähnt ihre Limitatio-

nen vor allem bei der Schalleindringtiefe in das Gewebe und dem Problem der Luftundurchdringlichkeit hat [135, 118].

Das Vorliegen und die Menge von Aszites und Pathologika der Milz können sowohl mit der Sonographie als auch mit der MRT und der CT bewertet werden. Zur Bewertung hypertensiver Gastro- beziehungsweise Enteropathie gilt ebenfalls die Endoskopie als Standardmethode [132]. Auch hier sind alternative Darstellungsmethoden in Diskussion. So wird angenommen, dass eine Verdickung der Wände des Magen-Darm-Traktes aufgrund einer Rückstauung portalvenösen Bluts in Kombination mit einem erniedrigten onkotischen Druck in den Kapillaren der Darmwand zustande kommt [124, 14], das zum einen in der früher angewendeten Radiographie als auch im CT als Wandverdickung in Erscheinung tritt und in der Endoskopie als Gastro- beziehungsweise Enteropathie sichtbar ist [106].

1.5 Therapieoptionen portaler Hypertension

Per definitionem besteht eine portale Hypertension wenn der portosystemische Druckgradient 5 mmHg überschreitet [192, 65] (siehe auch Kapitel 1.2.2). In der Literatur wird ab einem portosystemischen Druckgradienten von 10 mmHg von klinisch signifikanter portaler Hypertension gesprochen, da meist erst ab diesem Wert portalhypertensiv bedingte Probleme, wie die Bildung von Kollateralkreisläufen, Formation von Aszites etc.) auftreten [24, 140, 202]. Ein portosystemischer Druckgradient von mehr als 12 mmHg wird als schwere portale Hypertension bezeichnet. Ab diesem Druckgradienten können schwerwiegende Komplikationen portaler Hypertension auftreten [199, 73, 67].

Die am schwierigsten zu handhabende Komplikation portaler Hypertension ist eine Blutung aus Ösophagus- oder Fundusvarizen [181]. Das Risiko dafür steigt ab einem portosystemischen Druckgradienten von über 12 mmHg deutlich an [73, 59, 67, 199]. Daher ist es ein vorrangiges Therapieziel, den portosystemischen Druckgradienten auf unter 12 mmHg zu senken. Unabhängig von diesem Schwellenwert scheint es wichtig zu sein, um wieviel Prozent des Ausgangswerts der portosystemische Druckgradient gesenkt werden kann. Auch hier ist der ausschlaggebende Faktor das Risiko für eine Varizenblutung: Bei einer Drucksenkung von mindestens 20% kann davon ausgegangen werden, dass sich das Risiko einer Varizenblutung senken lässt [59, 21].

Grundsätzlich kann man zwei Therapieansätze bei der Linderung portaler Hypertension unterscheiden: Kausal und symptomatisch orientierte Strategien. Zu

den kausalen Therapieansätzen gehören die Beseitigung der Grunderkrankung, zum Beispiel durch Eradizierung eines Hepatitisvirus bei einer viral bedingten portalen Hypertension oder die Alkoholkarenz bei äthyltoxischem Leberschaden. Dadurch kann das Fortschreiten der Leberzirrhose verlangsamt oder angehalten werden und je nach Stadium der Lebererkrankung sogar eine gewisse Regeneration des Lebergewebes erzielt werden [185, 180]. Zu den symptomatischen Ansätzen bei der Therapie portaler Hypertension gehören die Pharmakotherapie, die endoskopische Sklerosierung oder Ligatur von Varizen und die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS).

Richtet man sich nach dem Baveno-Konsensus aus dem Jahr 2005 [48], sind die Pharmako- und die Sklerotherapie in erster Linie bei der Vermeidung von Varizenblutungen der TIPSS-Anlage vorzuziehen, wobei die Ligatur oder Sklerosierung von Varizen nicht zum Ziel hat, den portosystemischen Druckgradienten zu senken, sondern das Blutungsrisiko aus Varizen einzudämmen beziehungsweise bestehende Blutungen zu stillen. Die endoskopische Therapie dient demnach der Symptombekämpfung portaler Hypertension.

Im folgenden soll aufgrund der Studienpopulation dieser Arbeit ein Schwerpunkt auf die Linderung portaler Hypertension mittels einer TIPSS-Anlage gelegt werden. Trotzdem soll auf die Pharmakotherapie portaler Hypertension zumindest orientierend eingegangen werden.

1.5.1 Pharmakotherapie portaler Hypertension

Die wohl am besten erforschte Substanzklasse bezüglich des Blutungsrisikos von Varizen und der blutungsassoziierten Mortalität sind nichtselektiven Beta-Blocker. Nichtselektive Beta-Blocker bewirken über die Blockade von Rezeptoren am Herzen und im Splanchnikusgebiet eine Senkung des Blutflusses in der Vena portae, den portosystemischen Kollateralen und eine Herabsetzung des kardialen Outputs [153, 141, 91, 6].

Neben Beta-Blockern können aber auch kurz- oder langwirkende Nitrate verwendet werden, die durch Bildung von NO und einer daraus resultierenden Vasodilatation vor allem im venösen System wirken [25]. Sie sollten jedoch nicht als Monotherapie verwendet werden [48].

In der jüngeren Vergangenheit wurde auch die Wirksamkeit von Statinen bei der Senkung der portalen Hypertension beschrieben [2], die auf einer Erhöhung der NO-Produktion in der Leber und einer damit einhergehenden Vasodilatation basiert. Da die Wirkung von Beta-Blockern und Statinen auf unterschiedlichen Me-

chanismen beruhen, kann ihre Wirkung additiv sein, was bei der Therapie portaler Hypertension ausgenutzt werden kann [2].

1.5.2 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPSS)

Das Ziel einer TIPSS-Anlage ist die Reduktion des portosystemischen Drucks, um Varizenblutungen und Aszitesbildung zu reduzieren oder zu verhindern.

Bei der TIPSS-Anlage wird ein künstlicher portosystemischer Shunt innerhalb des Leberparenchyms zwischen einer Lebervene und der Vena portae platziert: Zunächst muss die Vena jugularis punktiert und die Vena hepatica kanüliert werden, von der aus anschließend eine lange Nadel durch das Lebergewebe hindurch bis zur Vena portae vorgeschoben wird. In den Stichkanal wird ein Stent eingebracht, der den Shunt offen halten soll [160, 168, 166, 155].

Der Vorteil dieser Intervention ist, dass die TIPSS-Anlage eine minimalinvasive Methode darstellt, die in der Regel in Lokalanästhesie erfolgen kann [46]. Der durch die TIPSS-Anlage hinzugewonnene, künstliche portosystemische Umgehungskreislauf kann den Widerstand gegenüber dem aus der Pfortader einströmenden Blut reduzieren, erhöht aber gleichzeitig das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie [46].

Die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts ist bei der Therapie portaler Hypertension und den Komplikationen portaler Hypertension eine wichtige Therapieoption, wenn auch nicht als Therapie der ersten Wahl [46].

Der Stellenwert des TIPSS wird unterschiedlich beurteilt. Im Vergleich zur endoskopischen Therapie im Hinblick auf Varizenblutung ist dieser Sachverhalt gut untersucht. Einige Autoren sind der Meinung, dass ein TIPSS keinen Vorteil gegenüber dem endoskopischen Management von Varizen bietet [131, 77, 172], andere Studien stellen den TIPSS der endoskopischen Versorgung gleich oder sehen Vorteile [68, 150].

Der Nutzen eines TIPSS gegenüber einer Pharmakotherapie wird ebenfalls widersprüchlich bewertet. Es scheint zwar belegt, dass der Nutzen einer TIPSS-Anlage im Hinblick auf die Reduktion des Wiederauftretens einer Varizenblutung

gegenüber der alleinigen Pharmakotherapie höher ist, nicht jedoch im Hinblick auf die Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie [55, 167]. Auch die Kombination einer Pharmakotherapie mit Propranolol und einer Endoskopie scheint der alleinigen TIPSS-Anlage hinsichtlich des Risikos einer erneuten Varizenblutung unterlegen zu sein, jedoch sollte die TIPSS-Anlage aber nach Meinung einiger Autoren aufgrund der Kosten und möglicher Komplikationen erst nach Ausschöpfung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden [172, 201]. Kritisch bewertet werden auch die Kosten eines TIPSS gegenüber einer Pharmakotherapie mit Beta-Blockern und Nitraten, ein weiteres Argument für die Zurückhaltung gegenüber einer TIPSS-Anlage [55].

Die Indikationen für eine TIPSS-Anlage sind vielfältig. Die wichtigsten sind die sekundäre Prävention einer Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites aufgrund von Leberzirrhose, therapierefraktärer Hydrothorax aufgrund von Aszitesbildung und vor allem die akute Varizenblutung [26, 27].

Gemäß der Leitlinie aus dem Jahr 2009 zur Rolle eines TIPSS beim Management portaler Hypertension der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [27] unterscheidet man bei der TIPSS-Anlage zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen. Absolute Kontraindikationen sind neben der primären Prophylaxe von Varizenblutungen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, multiple hepatischen Zysten, Vorliegen einer akuten Sepsis, biliäre Abflussbehinderungen und Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertension [27]. Relative Kontraindikationen sind Vorhandensein einer malignen Neoplasie, Verschluss aller Lebervenen, Vorliegen einer Pfortaderthrombose, schwere Gerinnungsstörungen, Thrombozytopenie und Vorliegen einer moderaten pulmonalen Hypertonie [27].

Die technische Erfolgsrate, also die erfolgreiche Anlage und Senkung des portosystemischen Druckgradienten, wird zwischen 90 und 95% angegeben [26, 46]. Die mittel- bis langfristigen Hauptprobleme einer TIPSS-Anlage sind die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie und der TIPSS-Verschluss beziehungsweise die Stentdysfunktion. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass der Einsatz beschichteter Stents das Offenbleiben des TIPSS wahrscheinlicher als unbeschichtete Stents gewährleisten und zusätzlich das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie senken [15, 7, 164, 122, 212, 31].

Das Schaffen eines intrahepatischen portosystemischen Shunts verändert die

Hämodynamik grundlegend.

Durch den interventionell geschaffenen portosystemischen Shunt, umgeht das portalvenöse Blut die Leber in großen Teilen. Somit steigt die Vorlast am Herzen. Die Folge ist eine Unterbrechung des Blutvolumen-Poolings im Splanchnikusgebiet, das effektive arterielle Blutvolumen steigt und die ständige Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems wird herunterreguliert, was die Unterbrechung der pathologische Natrium- und Wasserretention der Niere nach sich zieht und damit mit einer Reduktion von Aszites und Aszitesbildung einhergeht [169].

Der Eingriff durch eine TIPSS-Anlage in die Hämodynamik kann auch problematische Auswirkungen mit sich bringen. Die durch das zusätzliche Blutvolumen aus dem TIPSS gesteigerte Vorlasterrhöhung am Herzen kann im Extremfall zum akuten Herzversagen führen [88]. Nach TIPSS-Anlage ist der Blutfluss in den Lebersinusoiden umgekehrt: Blut aus der Leber kann retrograd in die Vena portae und von dort aus durch den künstlich hergestellten Shunt in die Vena cava gelangen. Diese Blutflussumkehr hat zur Folge, dass es keinen nennenswerten portohepatischen Blutfluss mehr gibt und das Leberparenchym gänzlich auf die Blutversorgung der Arteria hepatica angewiesen ist. Reicht diese nicht aus, kann es zu einem akuten Leberversagen kommen [82].

Ein weiteres Problem zeigt sich wenn Substanzen, die normalerweise in der Leber metabolisiert werden, aufgrund des portosystemischen Shunts in den Körperkreislauf gelangen. Ammoniak kann so beispielsweise eine Enzephalopathie bedingen [33]. Dieses Problem scheint beim Einsatz von beschichteten Stents weniger stark ausgeprägt [15, 122, 212, 31]. Problematisch in diesem Zusammenhang sind aber auch vasodilatative Substanzen, die im peripheren Gefäßsystem zu einer weiteren Vasodilatation beitragen und die hyperdynamische Situation im Splanchnikusgebiet aggravieren können, obwohl der portosystemische Druck normalisiert ist [12].

Eine Herausforderung für die die Intervention durchführende Person ist die Festlegung des zu erreichenden postinterventionellen portosystemischen Druckgradienten um die Komplikationsrate durch die präinterventionell bestehenden portosystemische Hypertension zu reduzieren und die Komplikationen durch die hämodynamischen Veränderungen infolge des TIPSS möglichst gering zu halten.

Aufgrund der Häufung schwerwiegender Blutungskomplikationen aus gastroösophagealen Varizen ab einem portosystemischen Druckgradienten von 12 mmHg sollte der portosystemische Druckgradient auf weniger als 12 mmHg gesenkt

werden [27, 199, 73, 67]. Der portosystemische Druckgradient, der erzielt werden muss um refraktären Aszites durch TIPSS suffizient zu therapieren, ist unklar, liegt aber wahrscheinlich bei weniger als 8 mmHg [27, 170].

Hepatische Enzephalopathie und Rückgang der Lebersyntheseleistung bis hin zum Leberversagen sind Komplikationen, die (unter anderen) nach Anlage eines TIPSS auftreten können und direkt auf die Senkung des portosystemischen Druckgradienten zurückzuführen sind [41]. Es gibt Hinweise darauf, dass der portosystemische Druckgradient auf einen Wert zwischen 6 und 8 mmHg, jedoch nicht auf unter 5 mmHg gesenkt werden sollte um oben genannte Probleme zu minimieren [41].

1.6 Noninvasive Abschätzung des portosystemischen Druckgradienten

Es gibt zahlreiche Ansätze zur noninvasiven Abschätzung des portosystemischen Druckgradienten (vgl. auch im Folgenden die Übersichtsarbeit von Thabut et al. aus dem Jahr 2011 [189]).

Zum einen gibt es Methoden, die auf den pathologischen Veränderungen, die kausal an der Entstehung portaler Hypertension beteiligt sind, basieren um Rückschlüsse auf den portosystemischen Druckgradienten ziehen zu können. Hierzu zählt die Evaluation des gesteigerten Blutflusses im Splanchnikusgebiet oder in der Vena portae. Ebenso hierzu gehört die Beurteilung des intrahepatischen Gefäßwiderstands durch Abschätzung des Fibrose- beziehungsweise Zirrhosegrads mittels sonographie- oder MRT-basierter Verfahren. Hierzu gehört die sonographie-basierte Transiente Elastographie (siehe auch Kapitel 1.4), deren Messergebnisse in Zusammenhang mit dem Fibrosegrad der Leber steht und relativ zuverlässig den portosystemischen Druckgradienten innerhalb bestimmter Druckgrenzen vorhersagen kann.

Zum anderen existieren Ansätze, welche die Auswirkungen portaler Hypertension ausnutzen um, basierend auf dem Schweregrad dieser, wiederum Hinweise auf die Ausprägung der portalen Hypertension zu gewinnen. Hierzu gehören Methoden, die das Vorliegen und die Ausprägung von Ösophagusvarizen mit dem Schweregrad portaler Hypertension in Verbindung setzen und Methoden, welche die Veränderungen anderer Gefäße (zum Beispiel die Vergößerung der Vena

portae, das Vorliegen und die Ausprägung ektooper portosystemischer Kollaterale oder das Flussprofil in den Venae hepatica) zur Grundlage haben.

1.7 Fragestellung

Die Senkung des portosystemische Druckgradienten hat aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen bei erhöhten Werten einen hohen Stellenwert bei der Betreuung von Patienten mit portaler Hypertension.

Zur zuverlässigen Feststellung des portosystemischen Druckgradienten ist heutzutage immer noch die invasive, blutige Druckmessung notwendig.

Wie in Kapitel 1.6 beschrieben existieren zahlreiche Ansätze noninvasiv auf den portosystemischen Druckgradienten rückschließen zu können. Dabei zeigte sich jedoch in der Vergangenheit, dass keine der noninvasiven Methoden dazu geeignet ist, die Standardmethode der invasiven, blutigen Druckmessung vollständig zu ersetzen.

Diese Arbeit befasst sich mit portaler Hypertension und Leberzirrhose und den damit einhergehenden bildmorphologischen Stigmata und Laborparameterveränderungen. Ziel ist es, eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen bildmorphologischen, klinischen und/oder laborchemischen Stigmata und dem interventionell gemessenen portosystemischen Druckgradienten herauszuarbeiten, um im Idealfall eine weitere Methode zur noninvasiven portosystemischen Druckgradientenabschätzung zu gewinnen oder neue Aspekte den schon vorhandenen Ansätzen der noninvasiven Abschätzungen hinzuzufügen oder diese zu bestätigen.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Diese retrospektive Arbeit schließt Patienten ein, die im Zeitraum von Januar 2002 bis August 2008 am Universitätsklinikum Tübingen eine TIPSS-Anlage erhielten und die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

1. TIPSS-Anlage mit Druckmessung vor und nach der Intervention
2. Präinterventionelle MRT- oder CT-Bildgebung des Abdomens/der Leber
3. Keine Lebertransplantation in der Krankheitsgeschichte.

2.2 Erfassung von Patientendaten

Folgende Daten wurden aus digitalen und Papier-Patientenakten recherchiert:

- Alter bei TIPSS-Anlage
- Geschlecht
- Ätiologie des Leberleidens
- Präinterventionelles Child-Pugh-Stadium
- Art der präinterventionellen Bildgebung
- Portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage
- Portosystemischer Druckgradient nach TIPSS-Anlage
- Erreichte Drucksenkung des portosystemischen Druckgradienten durch die TIPSS-Anlage
- Vorhandensein einer Leberhistologie.

- Laborparameter:
 - International Normalized Ratio (INR)
 - Albumin
 - Gesamtbilirubin
 - Direktes Bilirubin
 - Gesamt-Eiweiß
 - Aspartat-Aminotransferase (AST)
 - Alanin-Aminotransferase (ALT)
 - γ -Glutamyltransferase (γ -GT)
 - Cholinesterase (CHE)

2.2.1 Alter, Geschlecht

Insgesamt 70 Patienten, 16 Frauen und 54 Männer, medianes Alter 54 (26-76) Jahre, erfüllten die Einschlusskriterien.

2.2.2 Ätiologie der Lebererkrankung/portalen Hypertension

Aus den Patientenakten wurde entnommen, welche Ätiologie oder Kombination ätiologischer Faktoren der portalen Hypertension und Lebrzirrhose zu Grunde liegt.

2.2.3 Präinterventionelles Child-Pugh-Stadium

Das Child-Stadium war in den Patientenakten meist ohne konkreten Child-Pugh-Score angegeben, sodass lediglich die Child-Gruppen-Zugehörigkeit aus den Akten entnommen werden konnte. Der Child-Pugh-Score errechnet sich aus folgenden Kriterien: Konzentration des Gesamtserumbilirubins, Konzentration des Serumalbumins, dem Quick-Wert respektive der International Normalized Ratio (INR), der Aszitesmenge im Ultraschall und dem Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie. Aus diesen Kriterien wird je nach Ausprägungsgrad ein Gesamtscore errechnet, der zwischen 5 und 15 Punkten liegen kann. Anhand des Punktwerts wird der Score nach folgendem Schema in die Buchstaben A bis C

umgewandelt: 5-6 Punkte: Stadium A, 7-9 Punkte: Stadium B, 10-15 Punkte: Stadium C (siehe auch Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Berechnung des Child-Pugh-Scores, übernommen aus: [186]

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	I-II°	III-IV°
Aszites	kein	leicht	mittel
Bilirubin (mg/dl)	<2	2 – 3	>3
Albumin (g/l)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Quick-Wert (%)	>70	40 – 70	<40

A: 5–6 Punkte; B: 7–9 Punkte; C: 10–15 Punkte

2.2.4 Leberhistologie

Bei allen Patienten wurde recherchiert, ob eine Leberbiopsie entnommen wurde. Wenn dies der Fall war, wurde der histologische Befund akquiriert und ausgewertet.

Insgesamt wurde bei 27 von 70 (38,6%) Patienten eine Leberbiopsie in der Vorgeschichte vorgenommen. Aufgrund der geringen Anzahl wurden die histologischen Ergebnisse nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen.

2.2.5 Laborparameter

Sofern vorhanden, wurden die oben genannten Laborparameter aus den Patientenakten erhoben und anhand der Referenzwerttabellen des Universitätsklinikums Tübingen (siehe auch Tabelle 2.2) überprüft, ob sich die Laborparameter im Referenzbereich befanden.

Tabelle 2.2: Referenzbereiche der erhobenen Laboparameter, die am Universitätsklinikum Tübingen verwendet werden (Stand 2008)

Laborparameter	Referenzbereich
Quick	70 - 120 %
INR	-
Gesamtbilirubin	bis 1,1 mg/dl
Direktes Bilirubin	bis 0,3 mg/dl
Gesamteiweiß	6,5 - 8,5 g/dl
Albumin	3,4 - 4,8 g/dl
AST	bis 50 U/l
ALT	bis 50 U/l
GGT	bis 60 U/l
CHE (37° C)	4,9 - 12 kU/l

2.2.6 Portosystemischer Druckgradient

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der TIPSS-Anlage der portosystemische Druckgradient vor Anlage und nach der erfolgreichen Anlage gemessen. Aus den beiden Messwerten ließ sich die erreichte Druckgradientensenkung gemäß der Formel 2 errechnen.

$$\Delta P = P_1 - P_2$$

Formel 2: Formel zur Berechnung der portosystemischen Druckgradientensenkung (ΔP) aus dem portosystemischen Druckgradienten vor Intervention (P_1) und dem portosystemischen Druckgradienten nach Intervention (P_2)

2.3 Erfassung der bildmorphologischen Stigmata portaler Hypertension

2.3.1 Bildgebung

Computertomographie

Im untersuchten Zeitraum wurden zur CT-Bildgebung Mehrzeilengeräte (16-128-Zeilen) mit einem, der jeweiligen klinischen Fragestellung angemessenen Routineprotokoll, welches aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie moderaten Variationen unterlag und dabei in Umfang, Sequenzwahl und Schichtparametern jeweils dem gegenwärtigen Literaturstand genügte, eingesetzt. Unter Beachtung der Kontraindikationen wurde im Regelfall intravenös Kontrastmittel appliziert.

Magnetresonanztomographie

Die MRT-Bildgebung fand im untersuchten Zeitraum mit dem Magnetom Avanto oder Sonata (beide von der Firma Siemens, 1,5 Tesla-Scanner, Body Array Spule) statt. Ebenso wie oben genannt, wurde in Abhängigkeit der klinischen Fragestellung ein zum Zeitpunkt der Verwendung dem Stand der Literatur entsprechendes Routineprotokoll genutzt. Auch hier wurde im Regelfall, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, intravenöses Kontrastmittel eingesetzt.

2.3.2 Bildauswertung und Umgebungsbedingungen

Drei Ärzte der Abteilung für Radiologische Diagnostik der Universitätsklinik Tübingen (zwei Fachärzte und ein fortgeschrittener Assistenzarzt) befundeten jeweils einmal die Bilder der 70 Patienten in mehreren Sitzungen von mindestens einer Stunde und maximal zwei Stunden. Die Lesesitzungen erfolgten immer im selben Raum auf dem selben Computer mit LCD-Flachbildschirm. Die umgebenden Lichtverhältnisse wurden den Wünschen der befundenden Ärzte angepasst.

2.3.3 Erhebung der Messdaten

Pro Patient wurden folgende Merkmale erfasst (siehe auch Tabelle zur Bilddatenerhebung im Anhang, Seite 117 ff):

- **Leber**

- Leberlänge

- Auf den axialen Schnittbildern wurde die Leber in ihrer maximalen Ausdehnung der Leber von medial nach lateral, im Folgenden als die Länge der Leber bezeichnet, gemessen.

- Leberbreite

- Maximale Ausdehnung der Leber von ventral nach dorsal in den axialen Schnittbildern, im folgenden auch als die Breitenausdehnung bezeichnet.

- Kraniokaudales Ausmaß der Leber

- Auf den koronaren Schnittbildern wurde das maximale kraniokaudale Ausmaß der Leber erfasst.

- Lobus caudatus

- Es wurde die maximale Längen- und Breitenausdehnung des Lobus caudatus und des linken Leberlappens jeweils analog zur Vermessung der Leber erhoben.

- Zusätzlich wurde auf den coronaren Schnittbildern das kraniokaudale Ausmaß des Lobus caudatus erfasst.

- Leberbeschaffenheit, Regeneratknoten, Leberzirrhose

- Zusätzlich wurde die Leberoberfläche (wellig vs. nicht wellig), Bikonvexität des linken Leberlappens als Zeichen des Leberumbaus und das Vorhandensein von Regeneratknoten beurteilt. Auf subjektiver Bewertungsgrundlage wurde subsummiert, ob der Aspekt der Leber auf eine Leberzirrhose schließen ließ (bildmorphologisches Vorhandensein einer Leberzirrhose) und wenn ja wurde der Leberzirrhosetyp (fein- vs. grobknotig) beurteilt. Falls Regeneratknoten abgrenzbar waren, wurden diese quantifiziert (in <5, 5-10 und >10 Knoten) und ihr Aspekt im CT bzw. im MRT nach Kontrastmittelgabe beurteilt (Aspekt im CT: hypo- oder hyperdens, Aspekt im MRT: jeweils für T1 und T2 iso-, hypo- oder hyperintens).

- **Milz**

- Milzlänge

- Auf den Bildern in axialer Schnittführung wurde die Milz in ihrer maximalen Ausdehnung von medial nach lateral gemessen, im folgenden als die Längenausdehnung bezeichnet.

Milzbreite

Die maximale Ausdehnung von ventral nach dorsal, im folgenden als die Breitenausdehnung bezeichnet, wurde ebenfalls auf axialen Schnittbildern gemessen.

Kraniokaudale Ausdehnung

Auf den koronaren Schnittbildern wurde ihre maximale kraniokaudale Ausdehnung erfasst.

• **Gefäße und portosystemische Kollateralen**

Diameter der Aorta, A. hepatica, V. portae

Es wurden die Diameter der Aorta (am Abgang bzw. knapp kranial des Abgangs des Truncus coeliacus), der Arteria hepatica (maximaler Diameter) und der Vena portae proximal der Bifurkation erhoben.

Thrombose der V. portae

Zusätzlich wurde beurteilt, ob die Vena portae thrombosiert war. Wenn ja, wurde die Lokalisation des Thrombus bestimmt (Lage des Thrombus proximal der Bifurkation, im rechten Pfortaderast, im linken Pfortaderast, in beiden Pfortaderästen).

Rekanalisation und Diameter der rekanalisierten der V. paraumbilicalis

Es wurde beurteilt, ob die Vena paraumbilicalis rekanalisiert war und im rekanalisierten Fall auch deren maximalen Durchmesser bestimmt.

Vorhandensein und Quantifizierung portosystemischer Kollateralen

Es wurde beurteilt, ob Ösophagus- oder Fundusvarizen, splenorenale (gewundene, dilatierte Venen zwischen Milz und Vena renalis sinistra) oder splenogastrale Kollateralen (gewundene, dilatierte Venen zwischen dem oberen Milzpol und dem Magen) zu finden sind. Im positiven Fall wurden die Varizen und Kollateralen in gering, mäßig und stark ausgeprägt kategorisiert.

• **Aszites**

Vorhandensein von Aszites

Zur Beurteilung des eventuell vorhandenen Aszites wurde der Bauchraum der Patienten in vier Quadranten (rechter Oberbauch, linker Oberbauch, rechter Unterbauch, linker Unterbauch) eingeteilt. Wenn bildmorphologisch

Aszites vorhanden war, wurde bestimmt, in wievielen Quadranten dieser vorhanden war.

Quantifizierung von Asziets

Wenn Aszites vorhanden war, wurde die Aszitesmenge pro Quadrant in gering, mäßig und viel kategorisiert. Außerdem wurde der maximale perihepatische Aszitesaum (zwischen Leber und lateraler Bauchwand) und der maximale perilienale Aszitesaum (zwischen Milz und lateraler Bauchwand) gemessen.

- **Gastrointestinale Stauungsödeme**

Die Wand der Gallenblase, des Dünndarms und des Dickdarms wurde hinsichtlich eventuell vorhandener Stauungsödeme begutachtet.

- **Pleuraerguss**

Wenn ein Pleuraerguss vorhanden war, wurde unterschieden, ob dieser beidseits oder nur auf einer Seite zu sehen war und außerdem pro Seite in $< 500\text{ml}$ und $\geq 500\text{ml}$ quantifiziert.

- **Besonderheiten der Anatomie oder der Bilder**

1) Besonderes Augenmerk wurde auf Abberationen der Gefäßversorgung der Leber gelegt, aber auch andere anatomische Abweichungen wie zum Beispiel Thrombosen außerhalb der Vena portae im Splanchnikusgebiet, untypische Kollateralbildungen, Nephrektomie, Cholezystektomie geachtet. Zusätzlich wurde beurteilt, ob schon anderweitige Interventionen wie beispielsweise die Platzierung einer Sengstaken- respektive Linton-Nachlass-Sonde oder eine Sklerosierung von Varizen vorgenommen wurden.

2) Besonderheiten der Bildgebung

Hier wurde auf die Bildqualität und das Vorhandensein von Kontrastmittel im Gastrointestinaltrakt geachtet.

Die Quantifikation der Varizen, Kollateralen und des Aszites erfolgte auf der Erfahrungsgrundlage der Untersucher.

Aus den erhobenen Daten der drei Untersucher wurde bei stetigen Messwerten jeweils der Mittelwert gebildet, bei kategorialen Daten wurde der Modalwert und, falls dieser nicht ermittelbar war (drei verschiedene Antworten), der Median verwendet.

2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Patientendaten kodiert und anonymisiert. Die statistische Analyse der Daten wurde mit der Statistiksoftware SPSS 16.0.2 für Linux (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) auf einem Linux-Betriebssystem basierten PC durchgeführt.

2.4.1 Deskriptive Statistik

Deskriptiv wurden die Daten der gesamten Stichprobe und jeweils unterteilt in Child-Stadien und Druckgruppen ausgewertet. Eingeteilt wurden die Patienten nach Child-Stadien (A,B und C). Zudem wurden unabhängig von der Child-Stadien-Zugehörigkeit die portosystemischen Druckgradienten vor und nach TIPPS-Anlage ermittelt und daraus die erreichte Senkung des portosystemischen Druckgradienten errechnet und die Patienten jeweils in zwei Gruppen unterteilt. So entstanden also drei Druckkategorien:

- Portosystemischer Druckgradient vor der Intervention
- Portosystemischer Druckgradient nach der Intervention
- Erreichte Senkung des portosystemischen Druckgradienten

Innerhalb jeder dieser Druckkategorien wurden die Patienten jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt, der Teiler war jeweils der Median, sodass die entstandenen Gruppen jeweils die Hälfte der Patientenzahl enthielt. Dass schlussendlich nicht alle Gruppen gleichgroß waren, lag daran, dass es Patienten mit gleichen Werten gab. Falls diese Werte gleichzeitig auch der Median waren, entstanden ungleich große Gruppen.

2.4.2 Schließende Statistik

Um Mittelwertsdifferenzen bestimmter Gruppen auf Signifikanz zu prüfen, wurde für stetige, nicht normalverteilte Werte der Kruskal-Wallis-Test und für stetige, normalverteilte Daten der Student-t-Test herangezogen. Um bei kategorialen Daten zu prüfen, ob sich bestimmte Gruppen voneinander unterscheiden, wurde der Chi-Quadrat-Test und wenn die erwarteten Häufigkeiten zu klein waren, der Exakte Test nach Fisher verwendet. Anschließend wurden Zusammenhangsanalysen

mit den Daten des gesamten Patientenkollektivs mittels Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient r) durchgeführt. Zusammenhänge oder Differenzen wurden als statistisch signifikant angesehen wenn der P-Wert $<0,05$ betrug.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beschreibung der Daten

3.1.1 Patienten, Alter, Geschlecht, Child-Stadium, Ätiologie der portalen Hypertension

In die Studie wurden 70 Patienten, davon 16 Frauen und 54 Männer, eingeschlossen. Das mediane Alter zum TIPSS-Zeitpunkt, also zum Zeitpunkt der Druckmessung, lag bei 54 Jahren. Der jüngste Patient war 26, der älteste 76 Jahre alt (vgl. Abbildung 3.1).

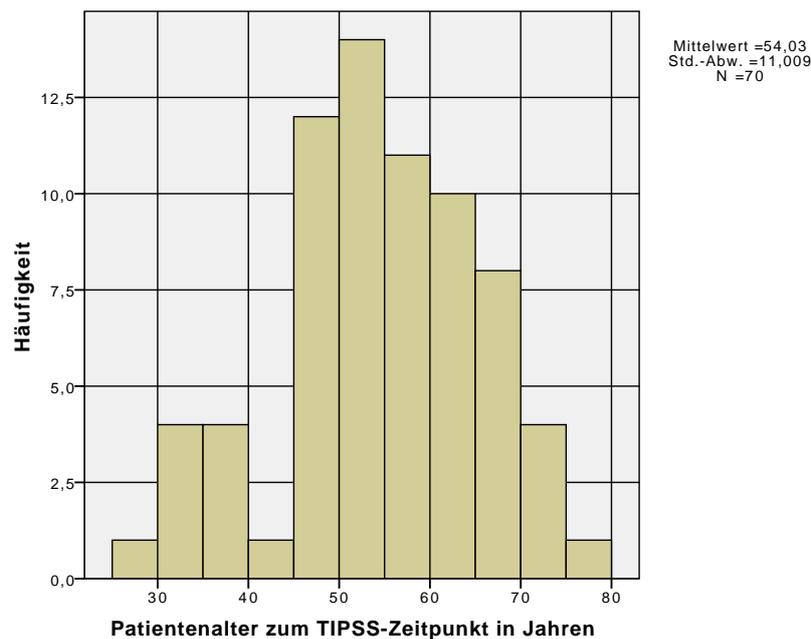


Abbildung 3.1: Altersverteilung der Patienten zum TIPSS-Zeitpunkt, n=70

Das mediane Alter der weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Druckmessung lag bei 55,5 Jahren, die jüngste Patientin war 26, die älteste 71 Jahre alt. Das mediane Alter der männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Druckmessung lag bei 54 Jahren, der jüngste Patient war zum Druckmessungszeitpunkt 30, der älteste 76 Jahre alt (siehe Abbildung 3.2).

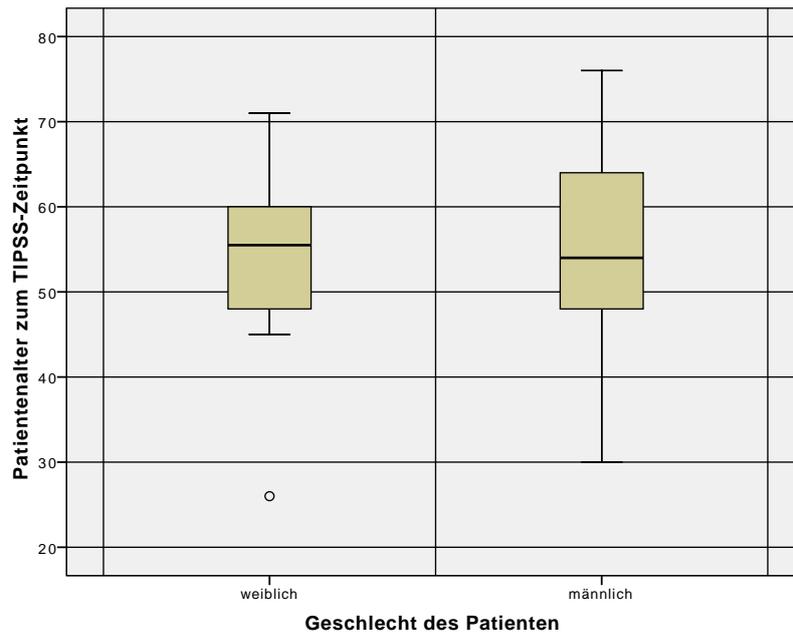


Abbildung 3.2: Boxplot-Diagramm mit der geschlechterspezifischen Altersverteilung zum Druckmessungszeitpunkt, $n=70$ (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt).

Wie in Abbildung 3.3 zu sehen ist, waren 13 Patienten zum Druckmessungszeitpunkt im Child-Stadium A (18,6%), 29 im Child-Stadium B (41,4%) und 28 im Child-Stadium C (40%).

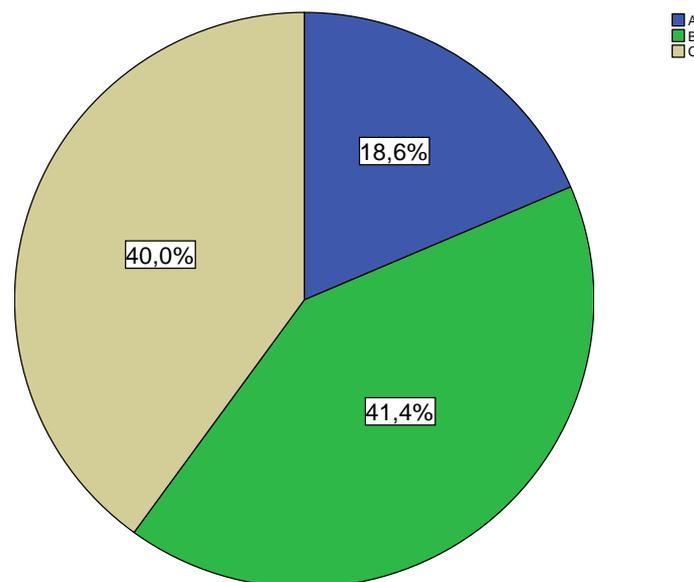


Abbildung 3.3: Häufigkeit der Child-Stadien in %, $n=70$

Die Ätiologie des Leberleidens und der portalen Hypertension der in der Studie berücksichtigten 70 Patienten umfasst zehn Kategorien bzw. Diagnosen (siehe Tabelle 3.1).

Der ätiologische Faktor, der am häufigsten vorlag, war die äthyltoxische Genese (51 Patienten bzw. 72,9%), gefolgt von der idiopathischen Genese des Leberleidens (4 Patienten bzw. 5,7 %), der chronischen Hepatitis B und C (jeweils 4 Patienten bzw. 5,7 %). In dieser Studie seltenere Ursachen waren Morbus Wilson, Hämochromatose, primär sklerosierende Cholangitis, Budd Chiari Syndrom, Autoimmunhepatitis und toxische Wirkung von Medikamenten (jeweils 1 Patient bzw. 1,4%).

Bei zwei Patienten war das Leberleiden durch zwei ätiologische Faktoren bedingt: Bei beiden lag zusätzlich zu einer Hepatitis B bzw. äthytoxischen Genese noch eine Hepatitis C vor. Bei allen anderen Patienten konnte jeweils nur ein ätiologischer Faktor aus den Akten entnommen werden.

Tabelle 3.1: Ätiologie der portalen Hypertension, n=70

Ätiologie	Häufigkeit	Prozent
Äthyltoxisch	51	72,9
Idiopathisch	4	5,7
Hepatitis B	4	5,7
Hepatitis C	4	5,7
Budd Chiari Syndrom	2	2,9
Morbus Wilson	1	1,4
Hämochromatose	1	1,4
Primär sklerosierende Cholangitis	1	1,4
Autoimmunhepatitis	1	1,4
Toxische Wirkung von Medikamenten	1	1,4
Gesamt	70	100

3.1.2 Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden, sofern vorhanden, aus den Patientenakten erhoben:

- International Normalized Ratio (INR)
- Albumin
- Gesamtbilirubin

- Direktes Bilirubin
- Gesamt-Eiweiß
- Aspartat-Aminotransferase (AST)
- Alanin-Aminotransferase (ALT)
- Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT)
- Cholinesterase (CHE)

Leider lagen nicht bei allen 70 Patienten alle Laborwerte vor. Wie in Tabelle 3.2 ersichtlich, lagen Quick-Wert und INR bei 70, Albumin bei 56, Gesamtbilirubin bei 66, direktes Bilirubin bei 44, Gesamteiweiß bei 61, AST bei 69, ALT bei 70, γ -GT bei 69 und CHE bei 44 Patienten vor.

In Tabelle 3.2 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der erhobenen Laborparameter, sowie deren Referenzwerte, wie sie am Universitätsklinikum Tübingen für die erhobenen Laborparameter verwendet werden, aufgelistet.

Tabelle 3.2: Referenzbereiche der erhobenen Laborparameter, die am Universitätsklinikum Tübingen verwendet werden (Stand 2008) und das Vorliegen der Laborparameter bei n=70 und deren Mittelwerte und Standardabweichungen

Laborparameter	Referenzbereich	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
Quick	70 - 120 %	70	75	19,62
INR	-	70	1,2	0,2
Gesamtbilirubin	bis 1,1 mg/dl	56	3,12	3,24
Direktes Bilirubin	bis 0,3 mg/dl	66	1,42	1,76
Gesamteiweiß	6,5 - 8,5 g/dl	44	5,99	1,43
Albumin	3,4 - 4,8 g/dl	61	3,06	0,52
AST	bis 50 U/l	69	482	3245,27
ALT	bis 50 U/l	70	100	420,12
GGT	bis 60 U/l	69	183	224,57
CHE (37°C)	4,9 - 12 kU/l	44	3	1,72

Bei 27 von 70 Patienten (38,6%) war der Quick-Wert unterhalb der Norm, bei 36 von 56 (64,3%) war das Albumin unterhalb des Referenzwertebereichs, bei 53 von 67 (79,1%) lag ein erhöhtes Gesamtbilirubin vor, bei 37 von 44 (84,1%) war auch das direkte Bilirubin erhöht, bei 42 von 61 (68,9%) war das Gesamteiweiß erniedrigt, bei 1 von 61 (1,6%) war das Gesamteiweiß erhöht, bei 54 von 69

(78,3%) lag eine erhöhte AST, bei 33 von 70 (47,1%) war ebenso die ALT erhöht, bei 61 von 69 (98,6%) war die γ -GT oberhalb des Referenzbereichs und bei 38 von 44 (86,4%) lag eine erniedrigte CHE vor (Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Laborparameter siehe Tabelle 3.2).

3.1.3 Leberhistologie

Insgesamt wurden bei 27 von 70 (38,6%) Patienten eine Leberbiopsie gewonnen. Aufgrund der geringen Anzahl wurden die histologischen Ergebnisse nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen.

3.1.4 Druckgradienten

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der TIPSS-Anlage der portosystemische Druckgradient vor Anlage und nach der erfolgreichen Anlage gemessen. Aus den beiden Messwerten ließ sich die erreichte Druckgradientensenkung gemäß der Formel 3 errechnen.

$$\Delta P = P_1 - P_2$$

Formel 3: Formel zur Berechnung der portosystemischen Druckgradientensenkung (ΔP) aus dem portosystemischen Druckgradienten vor Intervention (P_1) und dem portosystemischen Druckgradienten nach Intervention (P_2)

Der portosystemische Druckgradient vor der TIPSS-Anlage lag im Median bei 21,5 mmHg (12-55 mmHg), der mediane portosystemische Druckgradient nach der TIPSS-Anlage lag bei 10 mmHg (3-18 mmHg) und die erreichte portosystemische Drucksenkung erreichte einen medianen Wert von 11 mmHg (1,5-44 mmHg). In allen Fällen ließ sich also eine Druckgradientensenkung erreichen.

Bei 78,6% der Patienten ließ sich der portosystemische Druck auf kleiner als 12 mmHg senken. Durchschnittlich ließ sich der portosystemische Druckgradient um 52,8%, minimal um 10,7% und maximal um 87,5% senken. Bei 5,7% der Patienten konnte der portosystemische Druckgradient um weniger als 20% gesenkt werden.

3.1.5 Bildgebung

Bei allen Patienten lag eine präinterventionelle Schnittbildgebung der Leber oder des gesamten Abdomens vor.

49 von 70 Patienten (70%) erhielten eine Computertomographie vor TIPSS-Anlage, 21 von 70 (30%) wurden per Magnetresonanztomographie präinterventionell untersucht.

3.1.6 Größe Leber, der Milz, der Gefäße, Vorhandensein von Aszites, portosystemischen Kollateralen, gastrointestinalen Stauungsödemen und Pleuraerguss

Leber

Die maximale Leberlänge (Ausdehnung von medial nach lateral) in den axialen Schnittbildern betrug im Mittel 23,3 cm (Standardabweichung 2,59 cm), die maximale Breite der Leber (Ausdehnung von ventral nach dorsal) betrug durchschnittlich 11,7 cm (Standardabweichung 1,7 cm) und die maximale kraniokaudale Ausdehnung der Leber in den koronaren Schnittbildern im Mittel 16,1 cm (Standardabweichung 3,86 cm). Die maximale Länge des linken Leberlappens (Ausdehnung von medial nach lateral) betrug in den axialen Schnittbildern 11,2 cm (Standardabweichung 2,38 cm) und die maximale Breite des linken Leberlappens war durchschnittlich 7,7 cm (Standardabweichung 1,42 cm).

Die maximale Länge des Lobus caudatus (Ausdehnung von medial nach lateral) in den axialen Schnittbildern betrug im Mittel 4,2 cm (Standardabweichung 1,23 cm), die maximale Breite des Lobus caudatus (Ausdehnung von ventral nach dorsal) war durchschnittlich 4,4 cm (Standardabweichung 1,19 cm) und die kraniokaudale Ausdehnung in den koronaren Schnittbildern betrug durchschnittlich 5,8 cm (Standardabweichung 1,58 cm).

Milz

Die maximale Längenausdehnung der Milz (Ausdehnung von medial nach lateral) in den axialen Schnittbildern betrug im Mittel 5,8 cm (Standardabweichung 1,58 cm), die maximale Breitenausdehnung der Milz (Ausdehnung von ventral nach dorsal) war im Mittel 6,2 cm (Standardabweichung 1,45 cm) und die

größte Ausdehnung kraniokaudal (in den koronaren Schnittbildern gemessen) betrug durchschnittlich 14,2 cm (Standardabweichung 2,92 cm).

Aszites

Bei 64 von 70 (91,4%) Patienten war zum Zeitpunkt der Bildgebung Aszites vorhanden.

Der perihepatische Aszitessaum (zwischen Leber und lateraler Bauchwand) betrug durchschnittlich 3,2 cm (Standardabweichung 1,7 cm) und der perilieneale Aszitessaum (zwischen Milz und lateraler Bauchwand) im Mittel 1,7 cm (Standardabweichung 0,97 cm). Bei 51 von 70 (72,9 %) der Patienten ließ sich Aszites in den Schnittbildern in allen vier Quadranten, bei 6 (8,6%) in drei, bei 3 (4,3%) in zwei und bei 4 (5,7%) in nur einem Quadranten feststellen.

Gefäße und portosystemische Kollateralen

Der Durchmesser der Vena portae betrug vor der Bifurkation im Mittel 1,4 cm (Standardabweichung 0,24 cm), der maximale Durchmesser der Arteria hepatica betrug im Mittel 0,6 cm (Standardabweichung 0,11 cm), die Aorta maß am Abgang des Truncus coeliacus durchschnittlich 2,1 cm (Standardabweichung 0,27 cm).

Bei 47 von 70 Patienten beziehungsweise 67,1% war die Vena paraumbilicalis rekanalisiert, der maximale Durchmesser der rekanalisierten Vena paraumbilicalis betrug 0,5 cm (Standardabweichung 0,24 cm).

Ösophagusvarizen konnten bei 58 von 70 Patienten (82,9%) festgestellt werden. Bei 28 Patienten (40%) waren die Ösophagusvarizen gering, bei 17 (24,3%) mäßig und bei 13 (18,6%) Patienten stark ausgeprägt. Von 70 Patienten konnten bei 48 (68,6%) Fundusarizen gefunden werden, die bei 33 (47,1%) gering, bei 9 (12,9%) mäßig und bei 7 (10%) stark ausgeprägt waren.

Splenorenale Kollateralen ließen sich bei 43 von 70 (61,4%) nachweisen, in der Ausprägung gering bei 26 (37,1%), bei 9 (12,9%) mäßig und bei 8 (11,4%) stark.

Bei 44 von 70 (62,9%) lagen splenogastrale Kollateralen vor, die bei 35 (50%) gering, bei 9 (12,9%) mäßig und bei keinem Patienten stark ausgeprägt waren.

Gastrointestinale Stauungsödeme

Die Wand der Gallenblase, des Dün- und Dickdarms wurden hinsichtlich des eventuellen Vorliegens eines Stauungsödems beurteilt.

Bei 44 von 70 Patienten (62,9%) war mindestens bei einem der drei Organe ein Stauungsödem in der Bildgebung zu erkennen. Bei insgesamt 23 Patienten ließ sich ein Stauungsödem in der Gallenblasenwand, bei 41 in der Dünndarmwand und bei 20 Patienten in der Dickdarmwand erkennen.

Pleuraerguss

Bei 21 von 70 Patienten (30%) konnte ein Pleuraerguss beziehungsweise Hydrothorax in der Bildgebung festgestellt werden.

Bei insgesamt 13 Patienten handelte es sich um einen beidseitigen, bei 8 Patienten um einen einseitigen Pleuraerguss. Die abgeschätzte Menge des Pleuraergusses überschritt bei 10 Patienten insgesamt 500 ml, die restlichen 11 hatten einen Pleuraerguss von geschätzt weniger als insgesamt 500 ml.

3.1.7 Besonderheiten

Anatomische Besonderheiten

Bei 21 Patienten wurden Besonderheiten festgestellt:

3 Patienten mit Sengstaken- beziehungsweise Linton-Nachlas-Sonde im Ösophagus, 1 Patient mit Zustand nach Nephrektomie links, 3 Patienten mit schon embolisierten Fundusvarizen, 2 Patienten mit ausgeprägten Kollateralen zu den Venae testiculares, 2 Patienten mit Vena mesenterica superior-Thrombose, 2 Patienten mit Z.n. Cholezystektomie und 1 Patient mit ausgeprägten mesenterikorenenalen Kollateralen.

Bei 7 Patienten wurde eine Normvariante der Leberarterienkonfiguration gesehen: 2 Patienten mit Ursprung der Arteria hepatica communis direkt aus der Aorta, 2 Patienten mit Ursprung des Ramus dexter aus der Arteria mesenterica superior und Ursprung des Ramus sinister aus dem Truncus coeliacus, 1 Patient mit dem Ursprung der Rami dexter et sinister aus dem Truncus coeliacus, 1 Patient mit Ursprung der Arteria hepatica communis aus dem Truncus coeliacus und 1 Patient ohne Vorhandensein eine Arteria hepatica propria.

Besonderheiten bei der Bildgebung

In 3 Fällen war nur eine Bildgebung des Oberbauchs vorhanden, in 1 Fall lag eine ausgeprägt schlechte Bildqualität vor, in einem Fall gab es nur koronare Bildsequenzen und in 1 Fall wurde kein intravenöses Kontrastmittel appliziert.

In 9 Fällen wurde orales Kontrastmittel anterograd oder retrograd appliziert (in 4 Fällen war Kontrastmittel im gesamten Gastrointestinaltrakt, ebenfalls in 4 Fällen im Magen und Dünndarm und in 1 Fall nur im Dickdarm zu sehen).

3.2 Vergleich der drei Child-Gruppen untereinander

3.2.1 Portosystemischer Druckgradient

Die Gesamtstichprobe wurde anhand der Child-Stadien in drei Gruppen eingeteilt.

Es gab 13 Patienten, die zum Zeitpunkt der Druckgradientenmessung im Child-Stadium A, 29 die im Child-Stadium B und 28 die im Child-Stadium C waren. Die drei Gruppen wurden untereinander auf Unterschiede bezüglich Ausprägungen bestimmter Merkmale untersucht.

Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass der portosystemische Druckgradient vor der TIPSS-Anlage in der Gruppe im Child-Stadium A im Mittel am höchsten war (Mittelwert 23,69 mmHg, Median 22 mmHg), in der Gruppe im Child-Stadium B lag der Mittelwert bei 23,26 und der Median bei 22, in der Gruppe im Child-Stadium C war er im Mittel am niedrigsten: Mittelwert 21,46 mmHg, Median 21 mmHg (vgl. mit Abbildung 3.4).

Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,6$).

Beim Vergleich der portosystemischen Druckgradienten nach der TIPSS-Anlage zeigte sich, dass die Patienten im Child-Stadium A im Mittel den niedrigsten portosystemischen Druckgradienten (Mittelwert 9,42 mmHg, Median 10 mmHg), die Patienten im Child-Stadium B den höchsten (Mittelwert 10,79 mmHg, Median 11 mmHg) und die Patienten im Child-Stadium C einen Mittelwert von 9,75 mmHg und einen Median von 10 mmHg aufwiesen (vgl. mit der Abbildung 3.5).

Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Varianzanalyse der Mittelwerte zwischen den drei Gruppen festgestellt werden ($p=0,31$).

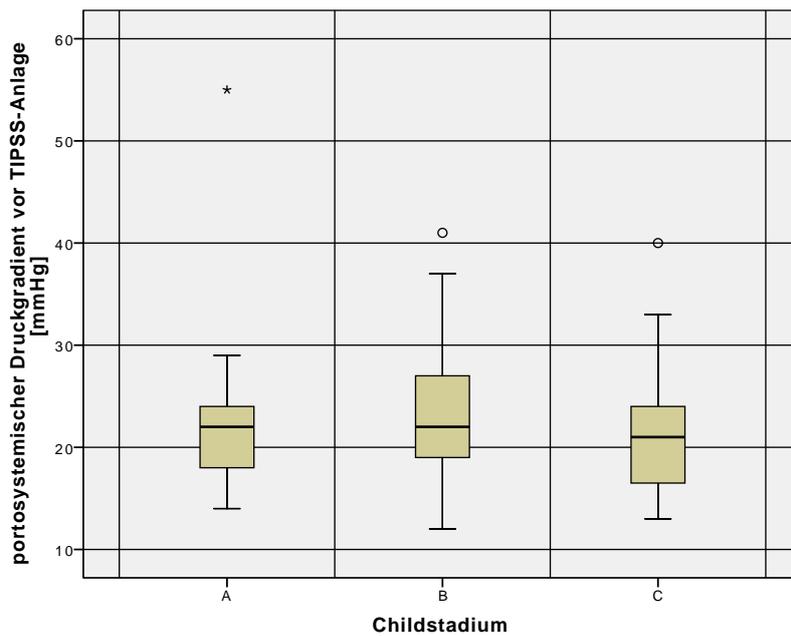


Abbildung 3.4: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung des portosystemischen Druckgradienten vor TIPSS-Anlage für die Child-Stadien A, B und C (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt).

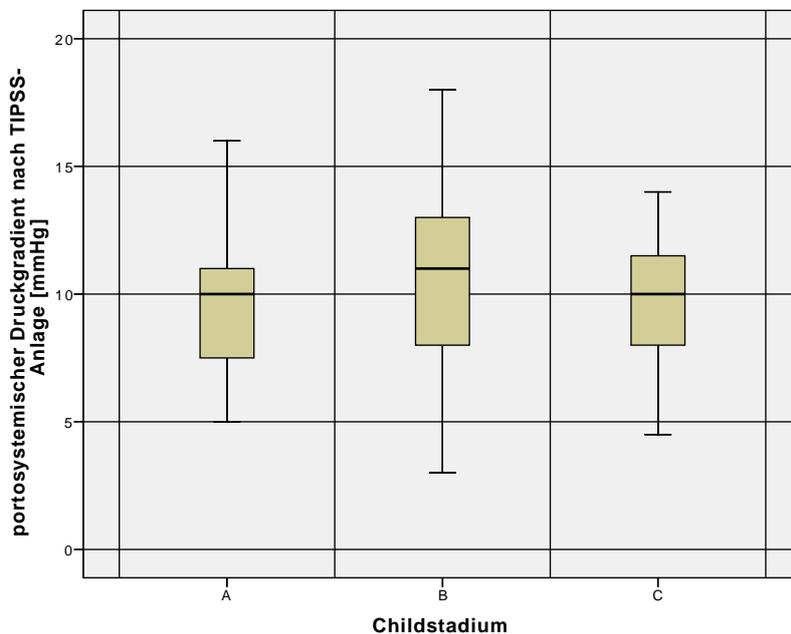


Abbildung 3.5: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung des portosystemischen Druckgradienten nach TIPSS-Anlage für die Child-Stadien A, B und C (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt).

Der Vergleich der erreichten Senkung des portosystemischen Drucks zwischen den drei Child-Stadien-Gruppen ergab, dass sich die größte Senkung des Gradienten in Gruppe A (Mittelwert 14,27 mmHg, Median 12 mmHg), gefolgt von der Gradientensenkung in Gruppe B (Mittelwert 12,47 mmHg, Median 11,99 mmHg) und die geringste Senkung des portosystemischen Druckgradienten in der Gruppe C (Mittelwert 11,68 mmHg, Median 10,5 mmHg) erzielen ließ (siehe auch Abbildung 3.6).

Aber auch hier erwiesen sich die Mittelwerte in der Varianzanalyse als nicht signifikant verschieden ($p=0,74$).

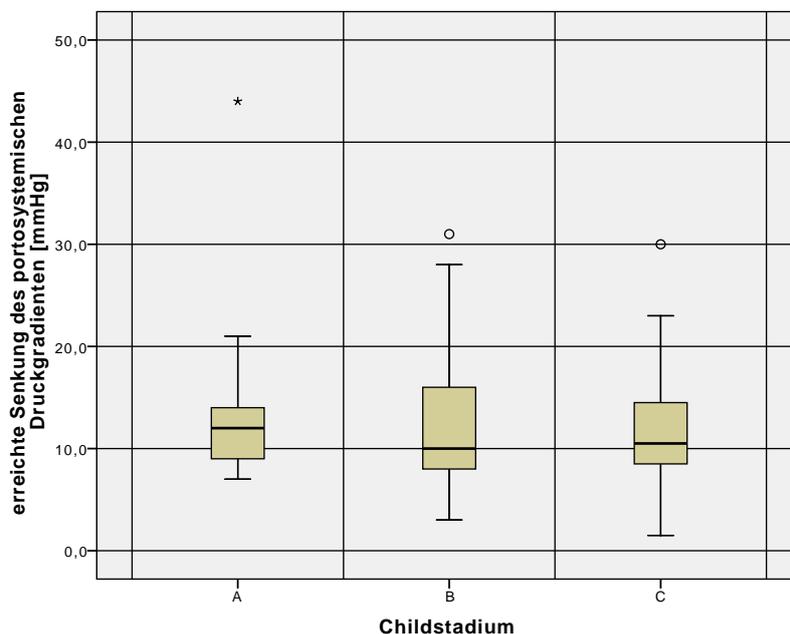


Abbildung 3.6: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung der erreichten Senkung des portosystemischen Druckgradienten für die Child-Stadien A, B und C (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt)

3.2.2 Lebergröße

Insgesamt lagen von 70 Patienten bei 49 (70%) CT- und bei 21 (30%) MRT-Bildserien vor. Auf die drei Child-Gruppen verteilt gab es in Gruppe A 9 CT- und 4 MRT-Untersuchungen, in Gruppe B 25 CT- und 4 MRT-Bildgebungen und in Gruppe C 15 CT- und 13 MRT-Bildserien.

Die Mittelwerte der erhobenen Lebergrößenparameter Breite und kraniokaudales

Ausmaß der Leber unterschieden sich, in die drei Child-Gruppen eingeteilt, nicht signifikant voneinander (siehe hierzu auch die Abbildungen 3.7 und 3.8).

Lediglich die Leberbreite im axialen Schnittbild zeigte minimale Unterschiede zwischen den Gruppen A, B und C. In Gruppe A war der Mittelwert der Leberlänge 12,7 cm, der Median 12,17 cm; in der Gruppe B war der Mittelwert 11,52 cm, der Median 11,63 cm und in Gruppe C lag der Mittelwert bei 11,35 cm und der Median bei 11,4 cm.

Beim Vergleich der Mittelwerte auf Unterschiede der Leberbreite zeigte sich, dass diese in der Child-Gruppe A signifikant größer war als in der Gruppen C (Mittelwert Gruppe A 12,7 cm versus 11,35 cm in Gruppe C, $p=0,021$) siehe dazu auch Abbildung 3.9.

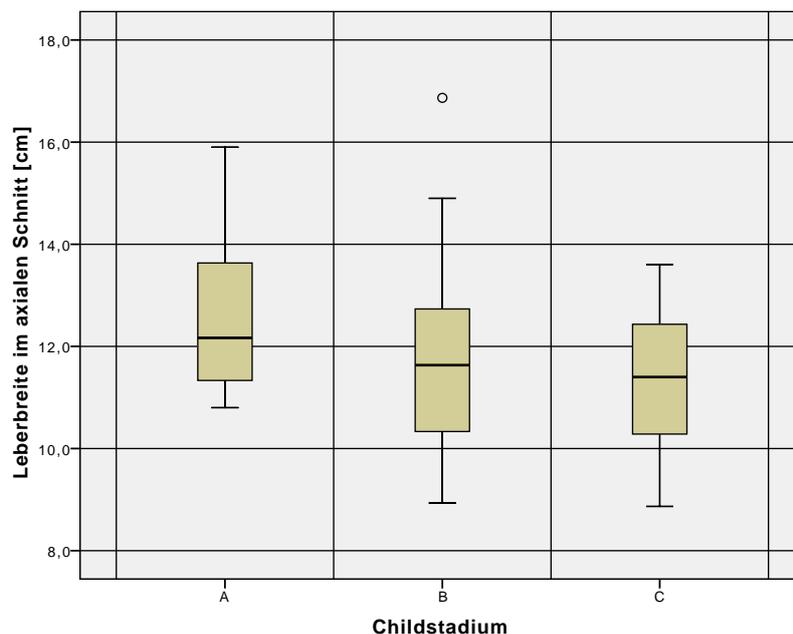


Abbildung 3.7: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung der Leberbreite in der axialen Schnittbildgebung für die Child-Stadien A, B und C (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt).

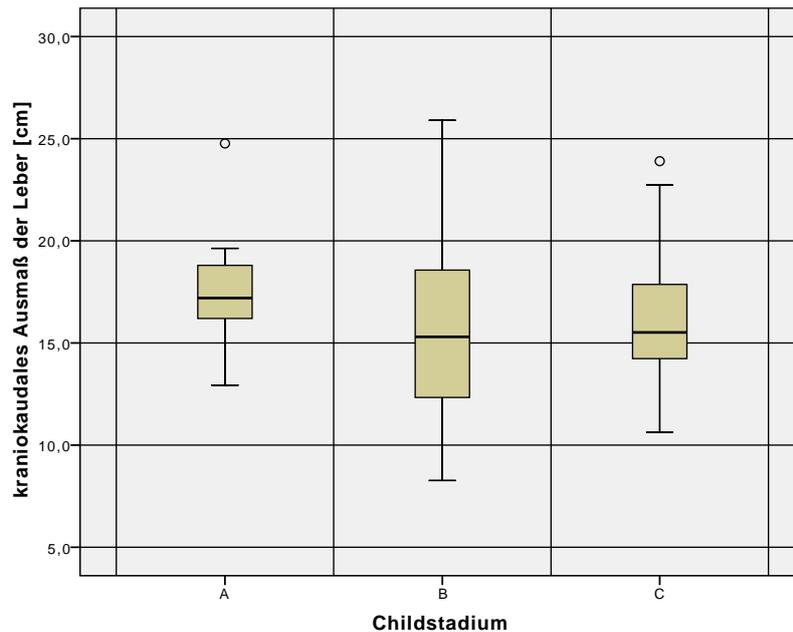


Abbildung 3.8: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung des kraniokaudalen Ausmaßes der Leber für die Child-Stadien A, B und C (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt).

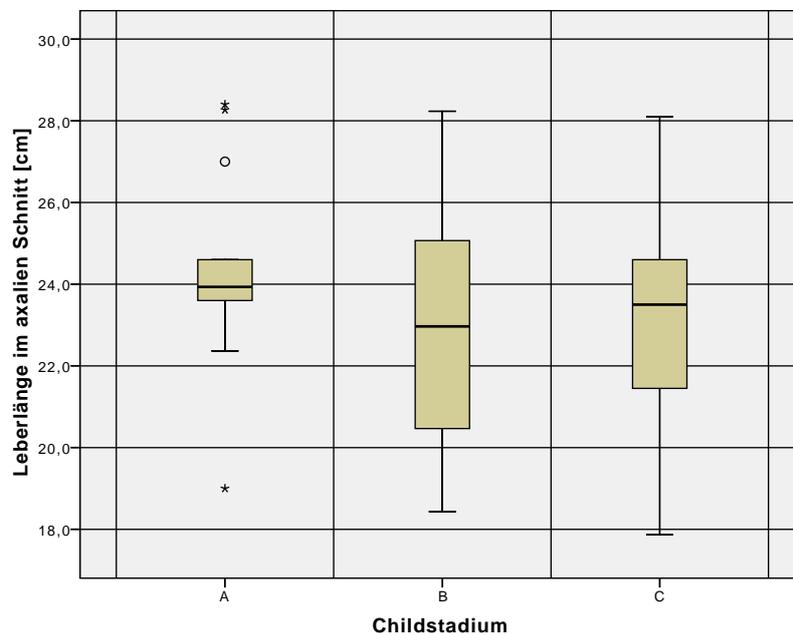


Abbildung 3.9: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung der Leberlänge in der axialen Schnittbildgebung für die Child-Stadien A, B und C (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt).

3.2.3 Beschaffenheit der Leber

Als ein Hinweis auf zirrhotischen Leberumbau wurde bei jedem Patienten geprüft, ob der linke Leberlappen bikonvex ist.

Es stellte sich heraus, dass mit höherem Child-Stadium auch der prozentuale Anteil der Patienten pro Gruppe, der einen bikonvexen Leberlappen hat, steigt. Wie in Tabelle 3.3 zu sehen ist, waren es in der Gruppe A 4 von 13 (30,8%), in der Gruppe B 15 von 29 (51,7%) und in Gruppe C 15 von 28 (53,6%) Patienten, bei denen bildmorphologisch eine Bikonvexität des linken Leberlappens vorlag.

Tabelle 3.3: Bikonvexität des linken Leberlappens in Bezug auf das Child-Stadium, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Ist der linke Leberlappen bikonvex?	ja	Anzahl	4	15	15	34
		% von Childstadium	30,8%	51,7%	53,6%	48,6%
	nein	Anzahl	9	14	13	36
		% von Childstadium	69,2%	48,3%	46,4%	51,4%
	Gesamt	Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Beim Vergleich der Gruppenzugehörigkeit auf Abhängigkeit zur Bikonvexität des linken Leberlappens ergab sich ein p-Wert von 0,36, es bestand also hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Child-Gruppen A, B und C hinsichtlich dem Vorliegen eines bikonvexen Leberlappens.

Auch das subjektiv beurteilte bildmorphologische Vorhandensein einer Leberzirrhose in der Schnittbildgebung wurde bezogen auf die drei Child-Stadien untereinander verglichen.

In der Gruppe A lag bei 11 von 13 Patienten (84,6%), in der Gruppe B bei 27 von 29 Patienten (93,1%) und in der Gruppe C bei 28 (100%) der Patienten eine Leberzirrhose vor, die in der Bildgebung erkennbar war.

Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,13$) im Vorhandensein der Leberzirrhose unter den nach Child-Stadien unterteilten Patienten gefunden werden (siehe auch Tabelle 3.4).

Bei Vorliegen von auf Leberzirrhose hinweisenden bildmorphologischen Stigmata, wurde unterschieden ob die Leberzirrhose eher als grob- oder feinknotig einzustufen ist.

Es zeigte sich auch hier, dass zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Zirrhoseart bestand (Child-Stadium A: 4 von 11 bzw. 36,4% grobknotig, Child-Stadium B: 10 von 27 bzw. 37% grobknotig, Child-

Tabelle 3.4: Vorhandensein einer Leberzirrhose, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Ist bildmorphologisch eine Leberzirrhose vorhanden?	ja	Anzahl	11	27	28	66
		% von Childstadium	84,6%	93,1%	100,0%	94,3%
	nein	Anzahl	2	2	0	4
		% von Childstadium	15,4%	6,9%	,0%	5,7%
	Gesamt	Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Stadium C: 12 von 28, bzw. 42% grobknotig, $p > 0,8$).

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Vorliegen von Regeneratknoten zwischen den Gruppen A und C ($p=0,014$) und B und C bestand ($p=0,011$)

In Gruppe A bei 4 von 13 Patienten (30,8%), in Gruppe B bei 11 von 28 (39,3%) und in Gruppe C bei 20 von 28 (71,4%) lagen abgrenzbare Regeneratknoten vor, bei einem Patienten aus Gruppe B war dies aufgrund der Bildqualität nicht beurteilbar. Wie auch in Tabelle 3.5 zu sehen, ist in Gruppe A somit der Anteil der Patienten mit Regeneratknoten am niedrigsten und in Gruppen C der Anteil der Patienten mit Regeneratknoten am höchsten.

Bei der Anzahl der Regeneratknoten ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Child-Gruppen-Zugehörigkeit nachweisen.

Tabelle 3.5: Regeneratknoten in der Leber, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Sind Regeneratknoten in der Leber abgrenzbar?	ja	Anzahl	4	11	20	35
		% von Childstadium	30,8%	37,9%	71,4%	50,0%
	nein	Anzahl	9	17	8	34
		% von Childstadium	69,2%	58,6%	28,6%	48,6%
	nicht beurteilbar	Anzahl	0	1	0	1
		% von Childstadium	,0%	3,4%	,0%	1,4%
Gesamt	Anzahl	13	29	28	70	
	% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

3.2.4 Gefäße und portosystemische Kollateralen

Die Durchmesser von Vena portae, Aorta und der Arteria hepatica wurden nach Child-Gruppenzugehörigkeit untereinander verglichen und festgestellt, dass kein

statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dieser Merkmale unter den Gruppen bestand.

In der Child-Gruppe A betrug die Mittelwerte und Standardabweichungen der Durchmesser der Vena portae proximal der Bifurkation $1,4 \pm 0,18$ cm, der Aorta am Abgang des Truncus coeliacus $2 \pm 0,24$ cm und der Arteria hepatica $0,6 \pm 0,14$ cm.

In der Child-Gruppe B betrug die Werte (analog zu den Child-Gruppen A und C gemessen) für die Vena portae $1,4 \pm 0,25$ cm, die Aorta $2,1 \pm 0,29$ cm und die Arteria hepatica $0,6 \pm 0,1$ cm.

Auch für die Child-Gruppe C wurden die Daten analog zu denen in den Gruppen A und B erhoben und betrug für die Vena portae $1,4 \pm 0,24$ cm, für die Aorta $2,1 \pm 0,26$ cm und die Arteria hepatica $0,6 \pm 0,1$ cm.

Auch das Vorhandensein eines Thrombus in der Vena portae (siehe Tabelle 3.11) oder das Vorhandensein von Umgehungskreisläufen, wie Ösophagus- und Fundusvarizen, splenogastrale und splenorenale Kollateralen, Rekanalisation der Vena paraumbilicalis (zu Anzahl und Prozentzahlen siehe Tabellen 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 und 3.10) war zwischen den Gruppen nicht maßgeblich unterschiedlich.

Was auffiel, war dass bei folgenden Messparametern jeweils in der Child-Gruppe B die als am ungünstigsten zu bewertenden Messwerte auftraten: Ein Thrombus konnte in Vena portae in Gruppe A 0%, in Gruppe B 13,8% und in Gruppe C 7,1% (siehe Tabelle 3.11) festgestellt werden, ebenso war die Vena paraumbilicalis in Gruppe B am häufigsten rekanalisiert (Gruppe A 46,2%, B 79,3% und C 64,3%, siehe auch Tabelle 3.10) und zusätzlich waren splenogastrale Kollateralen in der Gruppe B am häufigsten zu finden (in Gruppe A bei 53,8%, in Gruppe bei B 69% und in Gruppe C bei 60,7%, siehe hierzu auch Tabelle 3.14).

Tabelle 3.6: Vorhandensein von Ösophagusvarizen, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Sind Ösophagusvarizen vorhanden?	ja	Anzahl	10	24	24	58
		% von Childstadium	76,9%	82,8%	85,7%	82,9%
	nein	Anzahl	3	5	4	12
		% von Childstadium	23,1%	17,2%	14,3%	17,1%
	Gesamt	Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.7: Vorhandensein von Fundusvarizen, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Sind Fundusvarizen vorhanden?	ja	Anzahl	9	17	22	48
		% von Childstadium	69,2%	58,6%	78,6%	68,6%
	nein	Anzahl	4	11	6	21
		% von Childstadium	30,8%	37,9%	21,4%	30,0%
	nicht beurteilbar	Anzahl	0	1	0	1
		% von Childstadium	,0%	3,4%	,0%	1,4%
	Gesamt	Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.8: Vorhandensein splenogastraler Kollateralen, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Sind splenogastrale Kollateralen vorhanden?	ja	Anzahl	7	20	17	44
		% von Childstadium	53,8%	69,0%	60,7%	62,9%
	nein	Anzahl	6	9	11	26
		% von Childstadium	46,2%	31,0%	39,3%	37,1%
	Gesamt	Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.9: Vorhandensein splenorener Kollateralen, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Sind splenorene Kollateralen vorhanden?	ja	Anzahl	7	18	18	43
		% von Childstadium	53,8%	62,1%	64,3%	61,4%
	nein	Anzahl	6	11	9	26
		% von Childstadium	46,2%	37,9%	32,1%	37,1%
	nicht beurteilbar	Anzahl	0	0	1	1
		% von Childstadium	,0%	,0%	3,6%	1,4%
Gesamt	Anzahl	13	29	28	70	
	% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 3.10: Rekanalisation Vena umbilicalis, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Rekanalisation der Vena umbilicalis	ja	Anzahl	6	23	18	47
		% von Childstadium	46,2%	79,3%	64,3%	67,1%
	nein	Anzahl	7	6	10	23
		% von Childstadium	53,8%	20,7%	35,7%	32,9%
	Gesamt	Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.11: Thrombus in Vena portae, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Ist ein Thrombus in der Vena portae vorhanden?	ja	Anzahl	0	4	2	6
		% von Childstadium	,0%	13,8%	7,1%	8,6%
	nein	Anzahl	13	25	26	64
		% von Childstadium	100,0%	86,2%	92,9%	91,4%
	Gesamt	Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.2.5 Aszites und gastrointestinale Stauungsödeme

Bei der Überprüfung des Vorhandenseins von Aszites stellte sich, wie in Tabelle 3.12 ersichtlich, heraus, dass in Child-Gruppe A bei 9 von 13 (69,2%), in der Gruppe B bei 29 von 29 (100%) und in der Gruppe C bei 26 von 28 (92,9%) der Patienten Aszites vorlag. Es ist somit festzustellen, dass in den Gruppen B und C gegenüber Gruppe A statistisch signifikant häufiger Aszites vorhanden war ($p=0,002$ bzw. $p=0,049$).

Tabelle 3.12: Vorhandensein von Aszites, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Ist Aszites vorhanden?	ja	Anzahl	9	29	26	64
		% von Childstadium	69,2%	100,0%	92,9%	91,4%
	nein	Anzahl	4	0	2	6
		% von Childstadium	30,8%	,0%	7,1%	8,6%
Gesamt		Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Auch beim Vorliegen von stauungsödemptypischen bildmorphologischen Zeichen des Gastrointestinaltrakts, also entweder der Gallenblase, des Dün- und Dickdarm (mindestens eines der drei) lies sich nachweisen, dass in der Gruppe B der Anteil der Patienten mit einem gastrointestinalem Stauungsödem am höchsten (23 von 29 bzw. 79,3%), in der Gruppe C am zweithöchsten (15 von 28 bzw. 53,6%) und in der Gruppe A am niedrigsten (6 von 13 bzw. 46,2%) war (siehe auch Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Vorhandensein gastrointestinaler Stauungsödeme, n=70

			Childstadium			
			A	B	C	Gesamt
Sind gastrointestinale Stauungsödeme vorhanden?	ja	Anzahl	6	23	15	44
		% von Childstadium	46,2%	79,3%	53,6%	62,9%
	nein	Anzahl	7	5	12	24
		% von Childstadium	53,8%	17,2%	42,9%	34,3%
	nicht beurteilbar	Anzahl	0	1	1	2
		% von Childstadium	,0%	3,4%	3,6%	2,9%
Gesamt		Anzahl	13	29	28	70
		% von Childstadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.3 Vergleich der Druckgruppen untereinander

Es wurden die portosystemischen Druckgradienten vor und nach TIPSS-Anlage gemessen und daraus die erreichte Senkung des portosystemischen Druckgradienten errechnet. So entstanden also drei Druckkategorien:

- Portosystemischer Druckgradient vor der Intervention
- Portosystemischer Druckgradient nach der Intervention
- Erreichte Senkung des portosystemischen Druckgradienten

Innerhalb jeder dieser Entitäten wurden die Patienten jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt. Der Teiler war jedesmal der Median, sodass beide Gruppen jeweils die Hälfte der Patienten enthielt.

Dass schlussendlich nicht alle Gruppen gleichgroß waren lag daran, dass es teilweise Patienten mit dem gleichen Wert gab. War dieser Wert gleichzeitig auch der Median, wurden die Gruppen ungleich groß.

3.3.1 Portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage

Mit Hilfe des Median des portosystemischen Druckgradienten, der vor TIPSS-Anlage gemessen wurde (21,5 mmHg), wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. In Gruppe 1 waren diejenigen Patienten (insgesamt 35), deren präinterventionelle portosystemische Druckgradienten kleiner oder gleich dem Median, in Gruppe 2 diejenigen (insgesamt 35) deren präinterventionelle Druckgradienten größer als der Median waren (siehe Abbildung 3.10).

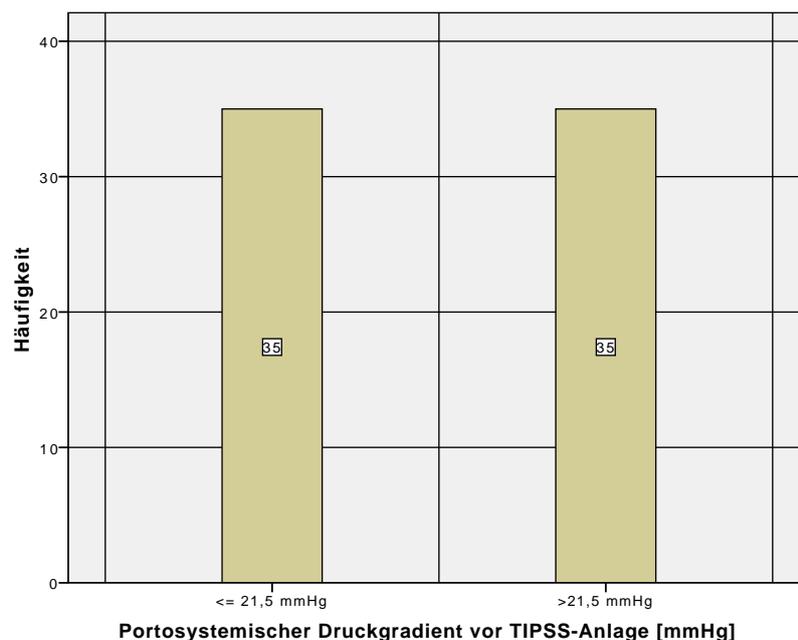


Abbildung 3.10: Verteilung der Patienten in zwei Gruppen anhand des portosystemischen Druckgradienten vor Intervention, n=70

Die Quantifizierung der vorhandenen splenorenalen Kollateralen war bei 27 Patienten nicht möglich, da die Kollateralen entweder nicht vorhanden oder nicht beurteilbar waren.

Auf die beiden Gruppen verteilt bedeutet das, dass bei 17 von 35 Patienten (48%) aus Gruppe 1, in Gruppe 2 bei 10 von 35 Patienten (28,6%) keine oder nicht be-

urteilbare splenorenale Kollateralen vorlagen.

Bei den verbliebenen Patienten (18 in Gruppe 1 und 25 in Gruppe 2), konnte gezeigt werden, dass zwar der Prozentsatz der Patienten mit dem Vorhandensein von splenorenalen Kollateralen in Gruppe 2, also der Gruppe mit den höheren Druckwerten größer war (71,4%) als in Gruppe 1 (51,4%), jedoch statistisch nicht signifikant wurde ($p \geq 0,08$).

Bei der Quantifizierung der splenorenalen Kollateralen in geringe, mittlere und starke Ausprägung war ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,015$) zwischen den portosystemischen Druckverhältnissen vor TIPSS-Anlage und der Ausprägung der splenorenalen Kollateralen nachweisbar.

Der Anteil der splenorenalen Kollateralen, die als stark ausgeprägt beurteilt wurden, lagen in Gruppe 1 bei 38,9%, in Gruppe 2 bei 4% vor.

Die als mäßig ausgeprägt bezeichneten splenorenalen Kollateralen zeigten sich in Gruppe 1 bei 16,7% und in Gruppe 2 bei 24% der Patienten. In Gruppe 1 lagen die als gering ausgeprägt beurteilten splenorenalen Kollateralen bei 44,4% und in Gruppe 2 bei 72% vor (siehe auch Tabelle 3.14).

Weitere Zusammenhänge beziehungsweise Mittelwertsunterschiede der Gruppen 1 und 2 bezüglich der anderen erhobenen Daten zu portosystemischen Kollateralen ergaben sich nicht.

Tabelle 3.14: Quantifizierung splenorenaler Kollateralen, n=70

		Portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage [mmHg]			
		$\leq 21,5$	$>21,5$	Gesamt	
Quantifizierung der vorhandenen splenorenalen Kollateralen	gering	Anzahl	8	18	26
		% von portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage	44,4%	72,0%	60,5%
	mäßig	Anzahl	3	6	9
		% von portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage	16,7%	24,0%	20,9%
	stark	Anzahl	7	1	8
		% von portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage	38,9%	4,0%	18,6%
	Gesamt	Anzahl	18	25	43
		% von portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage	100,0%	100,0%	100,0%

Bei der Testung der Laborparameter auf Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 zeigten sich signifikante Mittelwertsunterschiede der Serumkonzentration der Parameter Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin ($p=0,015$ bzw. $0,013$).

Wie auch in den Abbildungen 3.11 und 3.12 zu sehen ist, waren beide Parameter jeweils in Gruppe 1 höher:

In Gruppe 1 war der Median des Gesamtbilirubins bei 2,5 mg/dl (Mittelwert: 3,6 mg/dl), in Gruppe 2 bei 1,6 mg/dl (Mittelwert: 2,6 mg/dl).

Der Median des direkten Bilirubins der Gruppe 1 lag bei 1,3 mg/dl (Mittelwert: 1,7 mg/dl) in Gruppe 2 lag dieser bei 0,7 mg/dl (Mittelwert: 1,2 mg/dl).

Die recht starke Abweichung der Mediane zu den Mittelwerten rührt daher, dass sich einige große Ausreißer (ebenfalls aus den Abbildungen 3.11 und 3.12 ersichtlich) unter den erhobenen Daten befinden. Zwischen den beiden Gruppen und anderen erhobenen Laborparametern konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

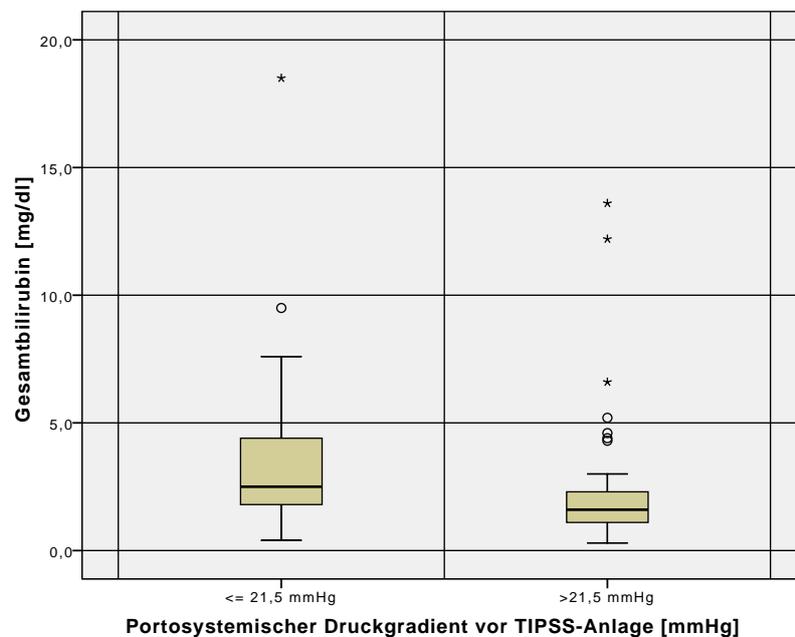


Abbildung 3.11: Box-Plot-Diagramm mit der Verteilung des Gesamtbilirubins in den zwei Druckgruppen vor Intervention, $n=70$ (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt).

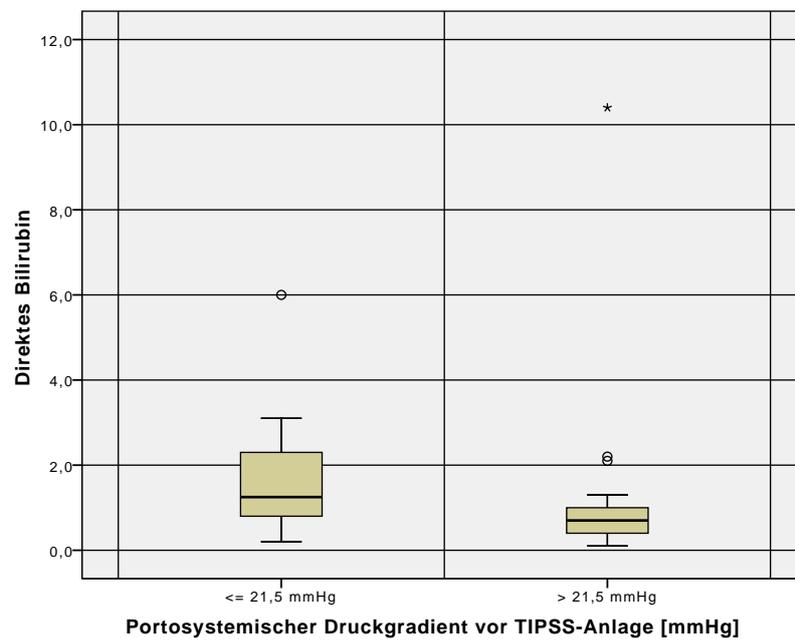


Abbildung 3.12: Box-Plot-Diagramm mit der Verteilung des direkten Bilirubins in den zwei Druckgruppen vor Intervention (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt.)

Bezüglich der anderen erhobenen Daten (Größe von Leber oder Milz, Gefäße, Aszites, Pleuraerguss, gastrointestinale Stauungsödeme) und der zwei hier gebildeten Gruppen, konnten keine deutlichen Mittelwertsunterschiede oder Tendenzen festgestellt werden.

3.3.2 Portosystemischer Druckgradient nach TIPSS-Anlage

Anhand des Median des portosystemischen Druckgradienten nach TIPSS-Anlage (10 mmHg), wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. In Gruppe 1 waren diejenigen Patienten (insgesamt 41), deren postinterventionelle portosystemische Druckgradienten kleiner oder gleich dem Median, in Gruppe 2 diejenigen (insgesamt 29) deren präinterventionelle Druckgradienten größer als der Median waren (siehe Abbildung 3.13).

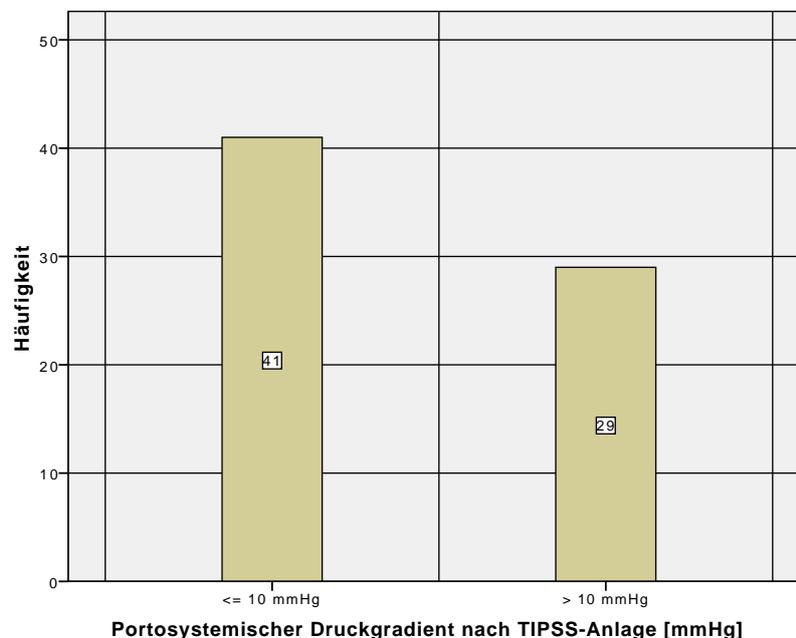


Abbildung 3.13: Verteilung der Patienten in zwei Gruppen anhand des portosystemischen Druckgradienten nach Intervention, n=70

Zwischen den Gruppen 1 und 2 ließen sich keine maßgeblichen (statistisch signifikanten) Unterschiede bezüglich des portosystemischen Druckgradienten nach dem Einbringen des TIPSS und anderer erhobener Daten (Größe von Leber oder Milz, portosystemische Kollateralen, Gefäße, Laborparameter, Aszites, Pleuraerguss, gastrointestinale Stauungsödeme) feststellen.

Lediglich tendenzielle Unterschiede ließen sich bei der Überprüfung der zwei Gruppen bezüglich des Quick-Wertes, der INR, dem Bilirubin und dem Gesamtei-

weiß feststellen: Die Werte fielen für die Gruppe 1, also die Gruppe deren portosystemischer Druckgradient sich auf oder unter 10 mmHg senken ließ, günstiger aus und sollen hier dargestellt werden.

Der Quick-Wert war bei 26 von 41 Patienten (63,4%) aus der Gruppe 1 im Normbereich, der Mittelwert \pm Standardabweichung betrug $77,6\% \pm 21,5\%$, in der Gruppe 2 betrug der Quick-Wert im Mittel $71,3\% \pm 16,3\%$.

Das Gesamtbilirubin lag in der Gruppe 1 bei 9 von 40 (bei 22,5% der Fälle, insgesamt $2,8 \pm 2,7$ mg/dl) und in der Gruppe 2 bei 5 von 27 (bei 18,5% der Fälle, insgesamt $3,5 \pm 4$ mg/dl) Patienten im Normbereich.

Die AST war bei 10 von 40 (25%) der Gruppe 1 und bei 5 von 29 (17,2%) Patienten in Gruppe 2 im Normbereich und lag in Gruppe 1 bei durchschnittlich 760 ± 4229 U/l und in Gruppe 2 im Mittel bei 99 ± 214 U/l. Dass der Mittelwert der AST in Gruppe 1 so hoch war, lag an einem extremen Ausreißer. Der Median lag bei 49 U/l.

Auch die ALT fiel in der Gruppe 1 günstiger gegenüber der Gruppe 2 aus: In Gruppe 1 zeigten sich bei 23 von 41 (56,1%) Patienten die ALT im Normbereich, in der Gruppe 2 waren es 14 von 29 (48,3%) Patienten, deren ALT normwertig war. Durchschnittlich lag die ALT in der Gruppe 1 bei 131 ± 560 U/l und in Gruppe 2 bei durchschnittlich 65 ± 159 U/l.

Auch bei der ALT lagen in beiden Gruppen Ausreißer vor, sodass die Angabe der Mediane anschaulicher als die Angabe der Mittelwerte ist: In der Gruppe 1 lag der Median bei 28 U/l und in der Gruppe 2 bei 34 U/l.

Wie oben genannt fiel auch die γ -GT in der Gruppe 1 gegenüber der Gruppe 2 günstiger aus: Der Mittelwert lag in Gruppe 1 bei 198 ± 286 U/l, wobei 5 von 40 (12,5%) eine normwertige γ -GT aufwiesen und in Gruppe 2 bei 167 ± 130 U/l, wobei 3 von 29 (10,3%) im Normbereich lagen.

Auch hier gab es in beiden Gruppen Ausreißer, sodass auch hier die Angabe der Mediane beider Gruppen anschaulicher ist: In Gruppe 1 betrug der mediane Wert der γ -GT 104 U/l und in Gruppe 2 128 U/l.

3.3.3 Portosystemische Drucksenkung durch TIPSS-Anlage

Aus dem portosystemischen Druckgradienten vor Intervention und dem Gradienten nach Intervention ließ sich die erreichte totale Drucksenkung errechnen.

Durchschnittlich ließ sich der Druckgradient um 52,8% senken, minimal um 10,7%, maximal um 87,5%. Bei 5,7% (4) Patienten konnte der Gradient um weniger als 20% gesenkt werden.

Anhand des Medians der erreichten Druckgradienten-Werte wurden die Patienten wieder in zwei Gruppen geteilt

Gruppe 1 enthält die Patienten, deren erreichte Senkung des Druckgradienten kleiner oder gleich 11 mmHg und Gruppe 2 diejenigen, deren erreichte Senkung des Druckgradienten oberhalb von 11 mmHg lag (vgl. Abbildung 3.14). Wie in Abbildung 3.15 zu sehen, war in Gruppe der Quick-Wert niedriger als in Gruppe 2 (Mittelwert 69 versus 82%, $p=0,008$), auch die INR unterschied sich in den beiden Gruppen ($p=0,009$) und war höher in Gruppe 1 (Mittelwert 1,25) als in Gruppe 2 (Mittelwert 1,15, vgl. Abbildung 3.16).

Bezüglich der anderen erhobenen Laborparameter und anderer Daten (Größe von Leber oder Milz, portosystemische Kollateralen, Gefäße, Aszites, Pleuraerguss, gastrointestinale Stauungsödeme) und der zwei hier gebildeten Gruppen, konnten keine deutlichen Mittelwertsunterschiede oder Tendenzen festgestellt werden.

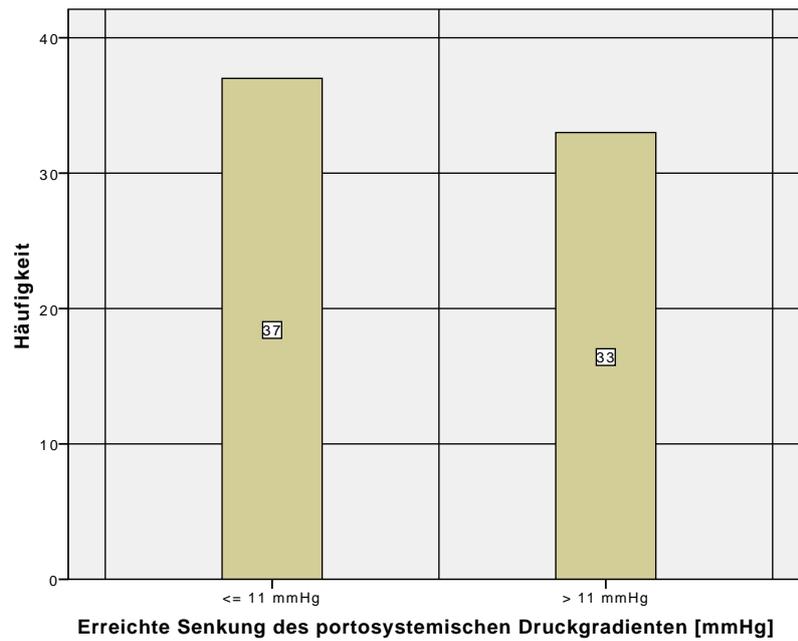


Abbildung 3.14: Verteilung der Patienten in zwei Gruppen anhand der erreichten Senkung des portosystemischen Druckgradienten, n=70

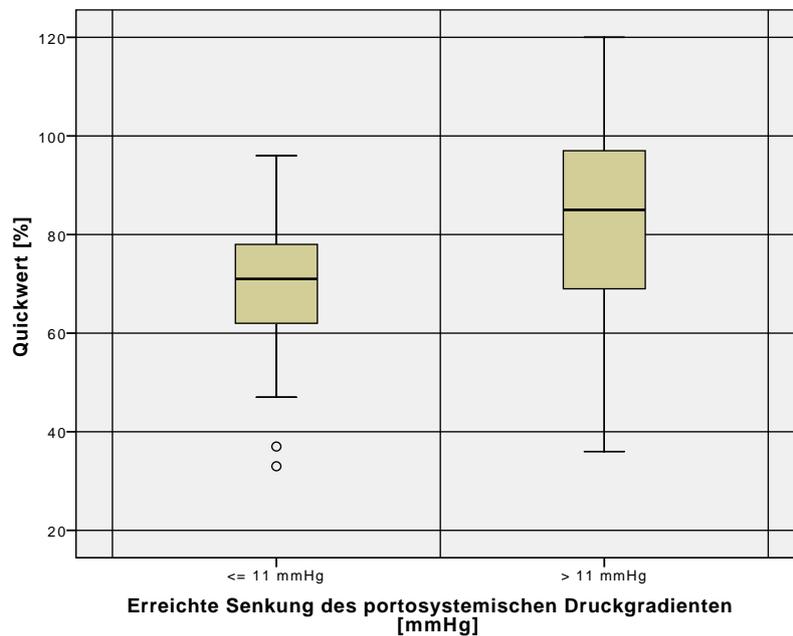


Abbildung 3.15: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung des Quick-Wertes für die Gruppen 1 und 2 (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt.)

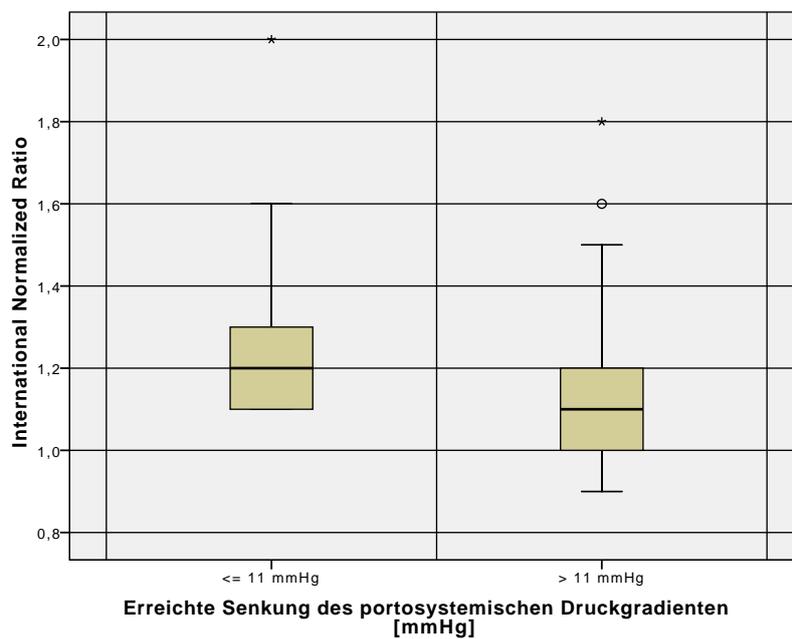


Abbildung 3.16: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung des Quick-Wertes für die Gruppen 1 und 2 (die Box ist durch die 25 und 75% Perzentile begrenzt, der Balken in der Mitte der Box ist der Median, die Whisker begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstands. Ausreißer sind als Punkt, Extremwerte als Sternchen dargestellt.)

3.4 Zusammenhangsanalysen

Die Daten wurden auf linearen Zusammenhang untereinander mittels Korrelation nach Spearman überprüft.

Da dies eine große Datenfülle erbrachte, soll hier nur auf die Daten eingegangen werden, die statistisch signifikant oder anderweitig interessant waren.

3.4.1 Portosystemischer Druckgradient

Wie in Abbildung 3.17 zu sehen, korreliert der portosystemische Druckgradient, der vor der TIPSS-Anlage herrschte, positiv mit der durch die Intervention erreichte Drucksenkung ($r=0,8$, $p<0,001$).

Je höher also der Ausgangsdruckgradient war, desto höher fiel die erreichte Senkung des Druckgradienten aus.

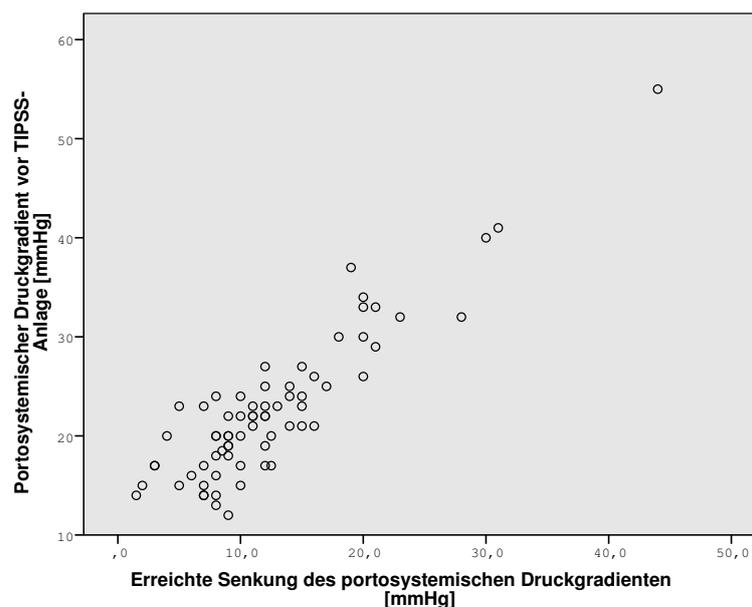


Abbildung 3.17: Streudiagramm mit Darstellung der Korrelation zwischen dem portosystemischen Druckgradienten vor Intervention und der durch die Intervention erreichte Senkung des portosystemischen Druckgradienten, $n=70$

Ein recht schwacher, negativer Zusammenhang bestand ebenfalls zwischen dem portosystemischen Druckgradienten vor TIPSS-Anlage und dem direkten Bilirubin ($r=-0,448$, $p=0,002$): Je höher der Druck vor TIPSS-Anlage war, desto geringer war das direkte Bilirubin (siehe Abbildung 3.18).

Ein Zusammenhang zwischen dem Gesamtbilirubin und dem portosystemischen Druckgradient vor TIPSS-Anlage bestand nicht.

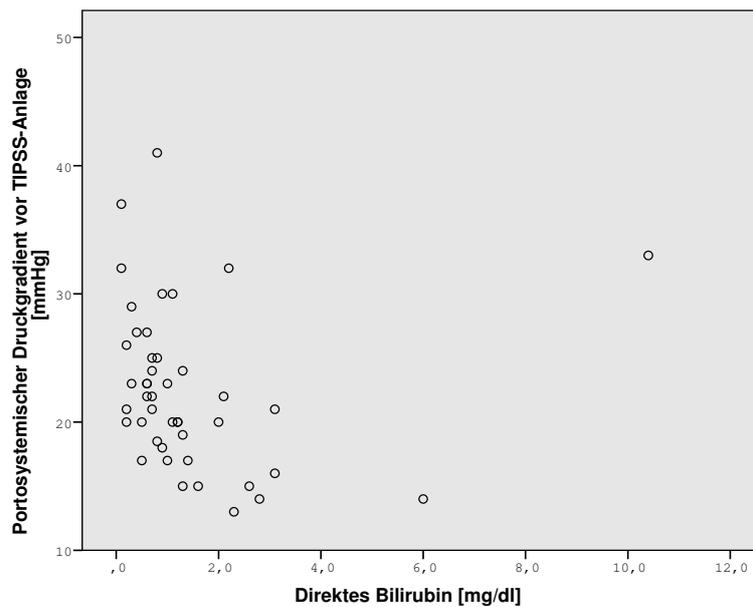


Abbildung 3.18: Streudiagramm mit Darstellung der Korrelation zwischen dem portosystemischen Druckgradienten vor Intervention und dem direkten Bilirubin

Wie in Tabelle 3.15 zu sehen ist, korrelierte die erreichte Drucksenkung des portosystemischen Druckgradienten mit den Laborwerten INR, Quick, Gesamtbilirubin und direktem Bilirubin.

Die Bilirubin-Laborwerte korrelierten negativ mit der erreichten Senkung: Je höher die erreichte Druckgradientensenkung war, desto niedriger - also mit größerer Wahrscheinlichkeit im Referenzbereich liegend - war das direkte Bilirubin ($r=-0,341$, $p=0,024$) bzw. das Gesamtbilirubin ($r=-0,246$, $p=0,046$) bzw. die INR ($r=-0,237$, $p=0,48$).

Der Quick-Wert hingegen korrelierte positiv mit der erreichten Druckgradientensenkung: Je höher die erreichte Druckgradientensenkung ausfiel, desto höher - also mit größerer Wahrscheinlichkeit im Normbereich liegend - war der Quick-Wert ($r=0,26$, $p=0,03$).

Zwischen den anderen Laborparametern und der erreichten Senkung des portosystemischen Druckgradienten konnten keine nennenswerten Korrelationen festgestellt werden (siehe hierzu ebenfalls Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: Korrelation zwischen erreichter Drucksenkung und Laborparametern (Korrelationskoeffizient: Spearman-Rho)

		Erreichte Senkung des portosystemischen Druckgradienten [mmHg]
Quickwert [%]	Korrelationskoeffizient	,260*
	Signifikanz (2-seitig)	,030
	N	70
International Normalized Ratio	Korrelationskoeffizient	-,237*
	Signifikanz (2-seitig)	,048
	N	70
Albumin [g/dl]	Korrelationskoeffizient	,088
	Signifikanz (2-seitig)	,518
	N	56
Gesamtbilirubin [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	-,246*
	Signifikanz (2-seitig)	,046
	N	66
direktes Bilirubin [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	-,341*
	Signifikanz (2-seitig)	,024
	N	44
Gesamteiweiß [g/dl]	Korrelationskoeffizient	,113
	Signifikanz (2-seitig)	,385
	N	61
Aspartat-Aminotransferase (IFCC) [U/l]	Korrelationskoeffizient	-,012
	Signifikanz (2-seitig)	,919
	N	69
Alanin-Aminotransferase (IFCC) [U/l]	Korrelationskoeffizient	-,014
	Signifikanz (2-seitig)	,910
	N	70
Gamma-Glutamyltransferase (IFCC) [U/l]	Korrelationskoeffizient	-,047
	Signifikanz (2-seitig)	,701
	N	69
Cholinesterase (37°C) [U/l]	Korrelationskoeffizient	-,012
	Signifikanz (2-seitig)	,939
	N	44

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.4.2 Zusammenhangsanalysen zwischen den erhobenen Laborparametern und der in den Schnittbildern erhobenen Messdaten

Die Länge der Milz in der axialen Schnittbildgebung stand in linearem Zusammenhang mit dem Albumin ($r=0,264$, $p=0,01$): Je länger die Milz, desto höher das Albumin.

Die Leberlänge in der axialen Schnittbildgebung korrelierte positiv mit der Gamma-Glutamyl-Transferase ($r=0,335$, $p=0,005$): Je höher γ -GT, desto länger war die Leber.

Der perihepatische und der perilieneale Aszitesaum korrelierte jeweils negativ mit der Cholinesterase ($r=-0,414$, $p=0,007$, bzw. $r=-0,388$, $p=0,012$): Je breiter der Aszitesaum um Leber und Milz war, desto niedriger war die CHE.

Zwischen dem Quotienten aus Leberlänge in der axialen Schnittbildgebung und der Länge des linken Leberlappens in der axialen Schnittbildgebung und dem Albumin im Blutplasma bestand ein schwacher, negativer Zusammenhang ($r=-0,34$, $p=0,01$): Je niedriger der Quotient, also je größer der linke Leberlappen im Verhältnis zur Gesamtlänge der Leber, desto höher das Albumin.

Der Quotient aus dem Durchmesser der Aorta am Abgang des Truncus coeliacus und dem maximalen Durchmesser der Arteria hepatica korrelierte negativ mit dem Gesamtbilirubin ($r=-0,243$, $p=0,049$): Je kleiner der Quotient, also je größer der maximaler Durchmesser der Arteria hepatica in Relation zum Aortendurchmesser, desto höher das Gesamtbilirubin.

Zu den beschriebenen Ergebnissen siehe auch Tabelle 3.16

Tabelle 3.16: Korrelation zwischen bildmorphologischen Stigmata und Laborparametern (Korrelationskoeffizient: Spearman-Rho)

		Quickwert [%]	International Normalized Ratio	Albumin [g/dl]	Gesamtbilirubin [mg/dl]	Direktes Bilirubin [mg/dl]	Gesamteiw eiß [g/dl]	Aspartat-Aminotransferase (IFCC) [U/l]
Milzlänge im axialen Schnitt [cm]	Korrelationskoeffizient	-,006	,010	,264*	,047	-,034	,047	-,332**
	Signifikanz (2-seitig)	,962	,933	,049	,707	,826	,722	,005
	N	70	70	56	66	44	61	69
Leberlänge im axialen Schnitt [cm]	Korrelationskoeffizient	-,114	,018	,069	-,107	,113	-,036	-,031
	Signifikanz (2-seitig)	,346	,880	,611	,391	,467	,781	,798
	N	70	70	56	66	44	61	69
Perihepatischer Aszitesaum [cm]	Korrelationskoeffizient	-,088	,163	,032	-,001	-,212	,218	-,148
	Signifikanz (2-seitig)	,487	,193	,824	,992	,184	,107	,244
	N	65	65	51	62	41	56	64
Perilineaer Aszitesaum [cm]	Korrelationskoeffizient	-,099	,132	,097	-,218	-,205	,160	-,229
	Signifikanz (2-seitig)	,443	,306	,500	,096	,210	,238	,076
	N	62	62	51	59	39	56	61
Quotient aus der Leberlänge zur Länge des linken Leberlappens	Korrelationskoeffizient	,269*	-,201	-,340*	-,129	-,266	-,037	-,150
	Signifikanz (2-seitig)	,025	,096	,010	,303	,081	,774	,218
	N	70	70	56	66	44	61	69
Quotient aus dem Durchmesser der V. portae zum Durchmesser der A. hepatica	Korrelationskoeffizient	-,001	,034	,215	-,243*	-,227	-,156	-,051
	Signifikanz (2-seitig)	,996	,782	,111	,049	,138	,229	,679
	N	70	70	56	66	44	61	69

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**.. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.4.3 Zusammenhangsanalysen zwischen der Größe der Milz, der Vena portae und der Umgehungskreisläufe

Zwischen der Milzlänge und der Milzbreite zu dem Diameter der Vena portae bestand ein positiver Zusammenhang: Je länger oder breiter die Milz war, desto größer war auch der Durchmesser der Vena portae ($r=0,384$, $p<0,0001$ bzw. $r=0,269$, $p<0,0001$).

Ebenfalls korrelierten die Menge der splenorenenalen Kollateralen und Ösophagus- und Fundusvarizen positiv mit verschiedenen Milzgrößeparametern.

Je höher die Anzahl der Ösophagusvarizen, desto breiter war die Milz ($r=0,302$, $p=0,011$); je länger die Milz, desto mehr Fundusvarizen konnten gesehen werden ($r=0,291$, $p=0,015$); je größer die Milz (Länge, Breite und kraniokaudales Ausmaß), desto mehr splenorenenale Kollateralen waren vorhanden ($r=0,272$, $p=0,023$ / $r=0,299$, $p=0,012$ / $r=0,324$, $p=0,006$).

Die einzelnen Milzgrößeparameter (Länge, Breite, kraniokaudales Ausmaß) korrelierten untereinander positiv (Länge zu Breite $r=0,588$, $p<0,0001$, Länge zu kraniokaudales Ausmaß $r=0,653$, $p<0,0001$, Breite zu kraniokaudales Ausmaß $r=0,726$, $p<0,0001$), sodass davon auszugehen ist, dass bei kleiner Milz beziehungsweise kleinem Milzvolumen alle drei Größenparameter kleinere Werte annehmen als bei großer Milz beziehungsweise großem Milzvolumen.

4 Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit möglichen Zusammenhängen zwischen bildmorphologischen, klinischen und laborchemischen Stigmata portaler Hypertension und dem portosystemischen Druckgradienten vor und nach einer TIPSS-Anlage, um eventuell Erkenntnisse herauszuarbeiten, die weiteren Ansätzen der noninvasiven Abschätzung des portosystemischen Druckgradienten zugute kommen können. Die Ergebnisse der Arbeit sollen im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Laborparameter und portosystemischer Druckgradient im gesamten Patientenkollektiv

4.1.1 Laborparameter

Die retrospektiv erhobenen Laborwerte (Quick-Wert, INR, Albumin, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Gesamteiweiß, AST, ALT γ -GT, und CHE) waren bei vielen Patienten der Studie pathologisch (siehe auch Kapitel 3.1.2).

Die Laborparameter Quick, INR, Albumin, Gesamteiweiß und CHE spiegeln die verbliebene Syntheseleistung der Leber wider. Sind diese Parameter im Normbereich, kann man davon ausgehen, dass die Syntheseleistung der Leber nicht eingeschränkt, beziehungsweise die intakte Leberzellmasse nicht erniedrigt ist [107]. Die restlichen Laborparameter (AST, ALT und γ -GT) sind Surrogatmarker für die Leberzellschädigung [107]. Die Patienten der Studie hatten also zum großen Teil eine Einschränkung der Leberfunktion und eine erhöhte Leberzellschädigung.

4.1.2 Portosystemischer Druckgradient

Bei allen Patienten lag zum Zeitpunkt der TIPSS-Anlage eine portale Hypertension, also ein präinterventioneller portosystemischer Druckgradient von mehr als 5 mmHg vor [192, 65].

4.2 Bewertung einzelner Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit zur Child-Gruppen-Zugehörigkeit

4.2.1 Portosystemischer Druckgradient

Beim Vergleich der Mittelwerte der drei nach Child-Stadium unterteilten Gruppen, bezüglich des portosystemischen Druckgradienten vor Intervention zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede: In der Gruppe im Child-Stadium A lag der Druckgradient im Mittel am höchsten (Mittelwert 23,69 mmHg, Median 22 mmHg), in der Gruppe im Child-Stadium B lag der Mittelwert bei 23,26 und der Median bei 22, in der Gruppe im Child-Stadium C war er im Mittel am niedrigsten (Mittelwert 21,46 mmHg, Median 21 mmHg), $p=0,6$. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zu diesem Sachverhalt. Zum einen gibt es Hinweise darauf, dass der portosystemische Druckgradient nicht in Zusammenhang mit dem Child-Stadium steht [18, 20], zum anderen findet man aber auch Hinweise darauf, dass Patienten im Child-Stadium A die geringsten portosystemischen Druckgradienten aufweisen, gefolgt von der Patientengruppe im Child-Stadium B und Patienten im Child-Stadium C die höchsten portosystemischen Druckgradienten aufweisen [205, 184].

Auch bei der Untersuchung der Mittelwertsunterschiede zwischen den drei Child-Gruppen bezüglich der durch die TIPSS-Anlage erreichten Senkung des portosystemischen Druckgradienten wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Child-Gruppen festgestellt. Es zeigte sich aber, dass sich die größte Senkung des portosystemischen Druckgradienten bei den Patienten der Gruppe A (Mittelwert 14,27 mmHg, Median 12 mmHg) und die geringste Drucksenkung bei den Patienten der Gruppe C (Mittelwert 11,68 mmHg, Median 10,5 mmHg) erzielen ließ. Die Patienten der Gruppe B lagen im Mittelfeld (Mittelwert 12,47 mmHg, Median 11,99). Tendenziell ließ sich also eine höhere Senkung des portosystemischen Drucks bei den Patienten, die eine weniger schwere Beeinträchtigung hatten, erzielen.

4.2.2 Größe und Beschaffenheit der Leber

Diese Studie zeigte, dass die Leberbreite in der axialen Schnittbildgebung bei den Patienten der Child-Gruppe A am größten, gefolgt von der Leberbreite der Patienten in Gruppe B und die Leberbreite der Patienten in Gruppe C am kleinsten

war. Ein signifikanter Unterschied besteht aber nur zwischen den Gruppen A und C ($p=0,021$). Leberlänge und Leberbreite korrelierten zudem positiv miteinander ($r=0,643$, $p<0,0001$). Man kann somit davon ausgehen, dass Patienten, die eine längere Leber haben gleichzeitig auch höhere Werte der Leberbreite aufwiesen.

Dieses Ergebnis passt zu den Ergebnissen von Lin et al. [117], die zeigten, dass das Volumen der Leber (einer chinesischen Studienpopulation, $n=77$) bei niedrigem Child-Stadium größer ist als in hohem Child-Stadium. Zhou et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen [219]. Im Gegensatz zu Lin et al. [117] und Zhou et al. [219] wurde in dieser Studie nicht das Volumen der Leber vermessen, sondern einzelne Längen und Breiten, weshalb der Vergleich vorsichtig betrachtet werden muss, insbesondere deshalb, da sich zwischen den anderen Maßen (Länge und kraniokaudales Ausmaß der Leber, Größe des Lobus caudatus) in der hier vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Child-Gruppen-Zugehörigkeit zeigten.

Saygili et al. [173] zeigten an einer kleinen ($n=23$), türkischen Probandenpopulation mit durch Hepatitis B und C bedingten Leberschädigungen, dass ebenfalls eine Korrelation zwischen dem im MRT gemessenen Lebervolumen und dem Child-Stadium besteht. Auch Ito et al. [94] konnten an einer Stichprobe von 46 US-amerikanischen Patienten, die ebenfalls an Hepatitis B oder C bedingter Leberzirrhose litten, zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Child-Stadium und dem Lebervolumen bzw. Teilen der Leber besteht.

Zur Kalkulation des Child-Stadiums werden Laborparameter herangezogen, die eine Aussage über die Leberfunktion erlauben (Albumin und INR). Nimmt man an, dass die Lebergröße im Zusammenhang mit der Leberfunktion steht, liegt es nahe anzunehmen, dass mit fortschreitendem Child-Stadium auch die Syntheseleistung der Leber nachlässt, was mit einem geringerem Lebervolumen korreliert. Bolognesi et al. [23] fanden zudem heraus, dass das Lebergewicht bei der viral induzierten Leberzirrhose negativ mit dem Child-Stadium korreliert, nicht aber das Lebergewicht bei äthyltoxischer Leberzirrhose.

Obwohl der Child-Score eine klinische und laborchemische Skala für den Schweregrad einer Leberzirrhose darstellt [40, 154] und alle in die Studie eingeschlossenen Patienten zuvor einem Child-Stadium zugeordnet waren, zeigten sich nicht bei allen Patienten in der Bildgebung zirrhosetypische Zeichen wie eine höckrige

Leberoberfläche, Regeneratknoten und Aszites. Das bildmorphologische Vorhandensein von Stigmata einer Leberzirrhose in Abhängigkeit des Child-Stadiums zeigte sich statistisch gesehen als nicht signifikant ($p=0,13$). Dieser Sachverhalt kann aber durchaus an der Stichprobengröße der vorliegenden Studie liegen ($n=70$), denn man konnte erkennen, dass mit höherem Child-Stadium auch der Anteil von Patienten größer wurde, die bildmorphologische Stigmata einer Leberzirrhose (wie ein inhomogenes Binnenmuster, eine noduläre Leberoberfläche und eventuell einen hypertrophierten Lobus caudatus) aufwiesen (11 von 13 Patienten bzw. 84,6% im Child-Stadium A, 27 von 29 bzw. 93,1% Patienten im Child-Stadium B und 100% der Patienten im Child-Stadium C, vgl. Tabelle 3.4).

Dieses Ergebnis ist auch vereinbar mit den Ergebnissen von Ito et al. [94], die feststellten, dass das Vorhandensein von Aszites, nicht aber der knotige Aspekt der Leberoberfläche oder die Größe des Lobus caudatus mit dem Child-Stadium korrelieren.

Generell muss man mit der Übertragung der Studienergebnisse der vorliegenden Arbeit auf andere Studien vorsichtig sein, da sich die Studienpopulationen aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien unterscheiden und auch die Patientenzahlen und Ätiologien teilweise variieren.

4.2.3 Gefäße und Umgehungskreisläufe

Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede oder Korrelationen zwischen den Child-Gruppen und den erhobenen Daten zu Gefäßen und Umgehungskreisläufen. Trotzdem sollen hier einige der Ergebnisse diskutiert werden.

Vena portae und Thrombose der Vena portae

Die Durchmesser der Vena portae zeigten sich in den drei Child-Gruppen als nicht maßgeblich verschieden voneinander. Die Datenlage zur Größe beziehungsweise dem Durchmesser der Vena portae bei Patienten mit Lebererkrankungen ist vielseitig. Kutlu et al. [112] kommen zum selben Schluss, nämlich dass der Durchmesser der Pfortader nicht mit dem Child-Stadium korreliert, beziehungsweise, dass es keine maßgeblichen Unterschiede zwischen dem Durchmesser des Gefäßes und dem Child-Stadium gibt. Rodriguez et al. [120] machten zwar keine Angaben zu Unterschieden oder Zusammenhängen zwischen der Größe

der Pfortader und dem Child-Stadium, konnten aber zeigen, dass sich das Bestehen von portaler Hypertension unter anderem auch mit Hilfe des Durchmessers der Pfortader noninvasiv feststellen lässt.

Dieser Sachverhalt ließ sich nicht durch die Daten der vorliegenden Studie bestätigen. Hier konnte kein Zusammenhang zwischen dem Pfortaderkaliber und dem portosystemischen Druckgradienten vor dem Einbringen eines TIPSS gezeigt werden. Perisic et al. [143] konnten zeigen, dass der Pfortaderdurchmesser bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie größer ist als bei Patienten ohne hepatische Enzephalopathie, auch hier erfolgte keine Aussage über eine eventuelle Korrelation mit dem Child-Stadium.

Neben dem Durchmesser der Vena portae wurde erhoben, ob sich ein Thrombus in der Pfortader befand. Es zeigte sich bei den Patienten der Child-Gruppe B bei 4 von 29 Patienten bzw. in 13,8% der Fälle eine Thrombose der Vena portae, in der Child-Gruppe A kam eine Thrombose der Vena portae nicht und bei den Patienten im Child-Stadium C bei 2 von 28 bzw. in 7,1% der Fälle vor. Weber et al. [208] konnten in einer retrospektiven Studie an einer deutschen Studienpopulation (n=88) zeigen, dass Patienten, die einen Thrombus in der Vena portae und eine Leberzirrhose in fortgeschrittenem Stadium (Child B und C) hatten, im Durchschnitt eine niedrigere INR und aPTT, also eine normalere Gerinnung aufwiesen als die Patienten, die ebenfalls entweder im Child-Stadium B oder C waren, aber keine Thrombose der Vena portae hatten. Die Patienten im Child-Stadium A mit Pfortaderthrombose unterschieden sich hingegen nicht gegenüber den Patienten, die auch im Child-Stadium A waren jedoch keine Thrombose der Pfortader hatten [208]. Die vorliegende Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen: Die Patienten im Child-Stadium B wiesen durchschnittlich die niedrigste INR (Mittelwert $1,17 \pm 0,16$) bei der höchsten Thromboserate im Gegensatz zur INR der Child-Gruppe A und C (Mittelwert $1,19 \pm 0,2$ beziehungsweise $1,24 \pm 0,23$) auf. Da weder die Unterschiede zwischen den Child-Gruppen bezüglich der INR oder die Anzahl der Patienten mit Thrombose betreffend maßgeblich waren, muss die Aussage vorsichtig betrachtet werden.

Weber et al. [208] schließen weiter, dass Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung befinden und fast normwertige Gerinnungsparameter vorweisen, ein besonders hohes Risiko tragen, eine Pfortaderthrombose zu entwickeln. Diese Aussage kann auch teilweise durch die vorliegende Studie bestätigt werden.

Weiterführend gibt es Hinweise darauf, dass die Konzentrationen weiterer, die Gerinnung beeinflussende Faktoren wie Protein C und Protein S als Fibrinolyse-Faktoren und D-Dimere als Hinweis auf eine stattgehabte Gerinnselbildung aber auch der Gerinnungsfaktor VIII bei leberkranken Patienten in Abhängigkeit der Schwere der Lebererkrankung eine Rolle bei der Entstehung und dem Vorhandensein einer Pfortaderthrombose spielen können [218, 60].

Ösophagus- und Fundusvarizen

Die Vorhersagbarkeit von Ösophagusvarizen und deren Größe hat für das Patientenmanagement immense Bedeutung, da eine Blutung aus Ösophagus- oder Fundusvarizen eine der schwersten Komplikationen portaler Hypertension ist und zum Tod führen kann. Während man durch eine Gastroduodenoskopie sicher Ösophagusvarizen diagnostizieren oder ausschließen kann, dies aber für den Patienten belastendes Verfahren sein kann [49], gibt es Bestrebungen Rückschlüsse durch noninvasiv gewonnene Daten auf vorliegende Ösophagus- oder Fundusvarizen zu ziehen. Diesbezüglich sind viele andere klinische oder bildmorphologische Kriterien in Diskussion, unter anderem auch die Child-Gruppen-Zugehörigkeit [147, 32, 215, 47, 4, 213].

Diese Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass es keine Unterschiede zwischen den drei Child-Gruppen bezüglich des Vorliegens von Ösophagus- und Fundusvarizen gibt. Schaut man sich die Quantifizierung der Varizen an, kommt man ebenfalls zu dem Schluss, dass es keine Unterschiede zwischen den Child-Gruppen und der Anzahl und Größe der Varizen gibt, auch nicht wenn man die Einteilung der Quantifizierung in Gruppen zusammenfasst (keine und gering ausgeprägte Varizen versus mäßig und stark ausgeprägte bzw. keine, gering und mäßig ausgeprägte versus stark ausgeprägte Varizen). Auch Zaman et al. [216] kommen zu dem Ergebnis, dass das Child-Stadium nicht signifikant mit dem Vorliegen von Ösophagus- und/oder Fundusvarizen korreliert.

Zu diesem Sachverhalt gibt es weitere Studien, die jedoch zu anderen Ergebnissen kommen. Yeh et al. [213] zeigten an 304 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom der Leber, dass die Child-Gruppen-Zugehörigkeit einen Rückschluss auf große Ösophagusvarizen zulässt. Yeh et al. [214] konnten an der gleichen Patientengruppe zeigen, dass die Child-Gruppen-Zugehörigkeit ebenso mit dem Vorliegen von Fundusvarizen zusammenhängt. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass im Vergleich zu der vorliegenden Studie erhebliche Unterschiede bezüglich

der Einschlusskriterien vorliegen.

Burton et al. [32] kommen zu der Aussage, dass sich mit Hilfe des Child-Stadiums zusammen mit der Thrombozytenzahl große Ösophagusvarizen im Child-Stadium A und das Vorhandensein von Varizen in den Child-Stadien B und C zu einem gewissen Grad vorhersagen lassen. Madhotra et al. [121] konnten an einer retrospektiven Studie an 184 Patienten mit Leberzirrhose, die eine Endoskopie erhalten hatten zeigen, dass das Child-Stadium signifikant mit dem Vorhandensein von Ösophagusvarizen assoziiert war.

Die Diskrepanz der Ergebnisse der vorliegenden Studie zu den Ergebnissen der meisten publizierten Daten zu Child-Score und Ösophagus- und Fundusvarizen ist neben unterschiedlichen Studienpopulationen vermutlich auch im retrospektiven Studienansatz der vorliegenden Studie zu suchen. Aufgrund des retrospektiven Studienansatzes ließen sich keine Child-Scores, sondern lediglich die Child-Gruppe eruieren. Fraglich bleibt trotzdem ob sich Zusammenhänge gezeigt hätten, wenn die einzelnen Scores vorgelegen hätten.

Rekanalisation der Vena paraumbilicalis

Eine rekanalisierte Vena paraumbilicalis fand sich häufiger bei Patienten aus der Child-Gruppe B (79,3% der Fälle bzw. 23 von 29 Patienten) als bei Patienten aus den Child-Gruppen A (46,2% der Fälle bzw. 6 von 13 Patienten) und C (18 von 28 Patienten bzw. 64,3% der Fälle). Aber auch hier fanden sich keine statistisch relevanten Unterschiede.

Auch Zardi et al. [217], konnten an 326 Patienten mit Leberzirrhose zeigen, dass Patienten in der Child-Gruppe B verglichen mit den Patienten in den Child-Gruppen A und C deutlich häufiger eine offene Vena paraumbilicalis aufwiesen, jedoch waren bei Zardi et al. im Gegensatz zu der vorliegenden Studie die Ergebnisse statistisch signifikant.

Im Gegensatz hierzu konnten Chen et al. [39] an 252 Patienten mit portaler Hypertension zeigen, dass mit zunehmendem Child-Stadium mehr Patienten eine rekanalisierte Vena paraumbilicalis zeigten und dies zusätzlich häufiger bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose zutraf als bei Patienten mit viraler Genese der Leberzirrhose. Auch Bolognesi et al. [23] zeigten an 131 Patienten mit äthyltoxischer und viraler Leberzirrhose, dass eine rekanalisierte Vena paraumbilicalis bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose häufiger war als bei Patienten mit einer Leberzirrhose aufgrund einer viralen Hepatitis.

Diese Ergebnisse konnten durch unsere Studie nicht bestätigt werden. Auch hier-

bei können man die unterschiedlichen Einschlusskriterien eine Rolle spielen.

Zu Zusammenhängen oder Unterschieden zwischen der Höhe des portosystemischen Druckgradienten und einer rekanalisierten Vena paraumbilicalis beziehungsweise anderen portosystemischen Kollateralen und dem Vorhandensein einer rekanalisierten Vena paraumbilicalis siehe Kapitel 4.3.

Splenorenale und splenogastrale Kollateralen

Die splenogastralen Kollateralen waren im Durchschnitt ebenfalls in der Child-Gruppe B häufiger nachzuweisen als in den Child-Gruppen A und C (B: 69% der Fälle bzw. 20 von 29, A: 7 von 13 bzw. 53,8%, C: 17 von 28 bzw. 62,9% der Fälle, vgl. Tabelle 3.8). Auch hier gilt es das Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten, denn statistisch gesehen bestanden zwischen den Child-Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorliegens von splenogastralen Kollateralen.

Zardi et al. [217] zeigten an 131 Patienten mit äthyltoxischer und viraler Leberzirrhose, dass zwischen dem Child-Stadium und dem Vorhandensein ektooper portosystemischer Kollateralen eine signifikante Assoziation besteht.

Ein zu Teilen vergleichbares Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie erzielt werden: Patienten im Child-Stadium A wiesen im Vergleich zu den Patienten in den Childstadien B und C weniger häufig splenorenale oder splenogastrale Kollateralen auf (vgl. Tabellen 3.9 und 3.8): 53% bzw. 7 von 13 Patienten im Child-Stadium A wiesen splenorenale Kollateralen auf, wohingegen 18 von 29 bzw. 62,1% im Child-Stadium B und 18 von 28 bzw. 64,3% im Child-Stadium C splenorenale Kollateralen aufwiesen. Jedoch wurden diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

Auch Tarantino et al. [188] kommen in einer Studie an 81 Patienten mit chronischer Lebererkrankung unterschiedlicher Genese zu dem Ergebnis, dass das Childstadium nicht signifikant mit dem Vorliegen von splenorenalen Kollateralen zusammenhängt.

4.2.4 Aszites und gastrointestinale Stauungsödeme

Aszites

In die Child-Klassifikation selbst fließt das Vorhandensein von Aszites mit einem bis drei Punkten ein [40, 154]. Es ist daher zu erwarten, dass sich in der Child-Gruppe A weniger Patienten mit Aszites befinden, als in der Gruppe B, in welcher sich theoretisch wiederum weniger Patienten mit Aszites befinden sollten als in der Gruppe C. Rein rechnerisch können aber auch Patienten ohne Aszites in die Child-Stadien B und C eingestuft werden. Zudem muss man beachten, dass in dieser Studie nicht erhoben wurde, ob und wann die Patienten eine Aszitespunktion vor dem bildgebenden Verfahren erhielten. Trotz der Unsicherheiten sollen hier die Ergebnisse erwähnt und diskutiert werden.

Gegenüber den Patienten im Child-Stadium A war bei den Patienten in den Child-Stadien B und C häufiger Aszites vorhanden (A: 69,2% versus B: 100% und C: 91,4%, $p=0,0002$ bzw. $p=0,049$). Obwohl sich die Gruppen B und C untereinander nicht unterscheiden, ist der Prozentsatz der Patienten mit Aszites in der Child-Gruppe A erwartungsgemäß am niedrigsten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Ito et al. [94]. Sie konnten in einer Studie an 46 Patienten mit viral induzierter Leberzirrhose einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Aszites und dem Child-Stadium zeigen.

Gastrointestinale Stauungsödeme

Es gibt verschiedene Studien, die darauf hinweisen, dass portale Hypertension auch die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts verändert. Treten Veränderungen im Magen auf, spricht man von portalhypertensiver Gastropathie, im Darm von portalhypertensiver Enteropathie. Die Standardmethode um Veränderungen aufgrund portaler Hypertension im Gastrointestinaltrakt zu evaluieren, ist die Endoskopie [132].

In der Vergangenheit wurde mittels radiographischer Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Leberzirrhose und einer Verdickung der gastrointestinalen Wand vermutet [124, 14, 156]. Die Entstehung scheint multifaktoriell bedingt zu sein [14]. So spielen zum Beispiel zum einen ein erhöhter hydrostatischer Druck in den Kapillaren der Darmwand durch den Rückstau portalvenösen Blutes aus der Vena portae, zum anderen aber auch der durch die Hypoalbuminämie, als Ausdruck der gestörten Syntheseleistung der Leber, herabgesetzte kolloidosmotische Druck in den Darmwandgefäßen eine Rolle [14, 124]. In der vorliegenden Studie wurde auf subjektiver Einschätzungsgrundlage ver-

sucht zu beurteilen, ob die Wandstärke von Dünn, Dickdarm und Gallenblase von der Norm abweicht. Bei den Patienten im Child-Stadium B ließ sich die höchste Anzahl der Patienten finden (23 von 29 bzw. 79,3%), die ein gastrointestinales Stauungsödem aufwiesen. In der Child-Gruppe A traten gastrointestinale Stauungsödeme am wenigsten häufig (6 von 13 bzw. 46,2%) und in der Child-Gruppe C am zweithäufigsten (15 von 28 bzw. 53,6%). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorliegens eines gastrointestinalen Stauungsödems zwischen den Child-Gruppen B und A: Bei Patienten im Child-Stadium B traten häufiger gastrointestinale Stauungsödeme auf als bei Patienten im Child-Stadium A ($p=0,048$). Zwischen den restlichen Gruppen konnten keine Unterschiede gefunden werden. Warum gerade die Patienten, die der Child-Gruppe B zugeordnet waren, mehr gastrointestinale Stauungsödeme zeigten, als die in den anderen Gruppen, bleibt letztlich unklar. Eine Überlegung zur Erklärung dieses Phänomens ist, dass eventuell doch ein Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Lebererkrankung beziehungsweise einem höheren Child-Stadium und dem Vorliegen einer portalhypertensiven Gastropathie besteht, die Studienpopulation dieser Studie aber zu klein war um dies zu belegen.

Diese Interpretation der Daten wird durch einige Ergebnisse in der Literatur gestützt, deren Daten auf einigen Endoskopie- und Sonografie-Studien und lediglich einer CT-Studie basieren. Die CT-Studie, die Zeichen eines gastrointestinalen Stauungsödems (die Wandstärke des Dickdarms bei 57 Patienten) untersucht, wurde von Guingrich und Kuhlman [74] 1999 publiziert. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei einem Teil (35%) der Patienten mit schwerer Leberzirrhose eine portalhypertensiv bedingte Wandverdickung des Kolons vorlag, korrelierten diese jedoch nicht direkt mit dem Schweregrad der Erkrankung.

Weitere Studien, die sich mit portalhypertensiver Gastro- oder Enteropathie auseinandersetzen basieren auf Sonografie- und Endoskopie-Befunden. Ito et al. [96] fanden in einer prospektiven Endoskopie-Studie an 47 Patienten mit viral bedingter Lebererkrankung heraus, dass mit steigender Child-Klasse auch die Anzahl der Patienten steigt, die eine hypertensive Enteropathie des Dickdarms zeigen. Bini et al. [22] kommen durch eine retrospektive Endoskopie-Studie mit 437 Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis: Patienten in einem hohen Child-Stadium hatten ein höheres Risiko eine portale Enteropathie des Dickdarms zu entwickeln. Auch De Palma et al. [50] konnten in einer Studie an 37 Patienten und 34 Kontrollen, die eine Kapsel-Endoskopie erhielten, zeigen, dass es einen signifikanten

Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von portalhypertensiver Enteropathie (Dünndarm, Dickdarm, Magen) und dem Child-Stadium C gab.

Im Gegensatz dazu kommen Diaz-Sanchez et al. [52] zu einem anderen Ergebnis. Sie konnten an spanischen Patienten, die auf eine Lebertransplantation vorbereitet wurden, zeigen, dass keine Unterschiede zwischen den Child-Stadien und dem Vorhandensein von portalhypertensiver Enteropathie des Dickdarms vorlagen.

Eine weitere Studie an chinesischen Patienten mit Hepatitis B von Pan et al. [139] kommt zu der Aussage, dass der Schweregrad der portalhypertensiv bedingten Gastropathie nicht mit dem Child-Stadium korreliert.

Auch in Bezug auf das Vorhandensein eines Stauungsödems der Gallenblase konnte eine Publikation gefunden werden: Loreno et al. [119] zeigten in einer Sonografie-Studie an 23 Patienten im Child-Stadium A und 20 gesunden Kontrollen, dass die Gallenblasenwand bei den Patienten mit portaler Hypertension deutlich stärker war, als bei den Probanden der Kontrollgruppe, die weder an einer Lebererkrankung noch einer portalen Hypertension erkrankt waren.

Im Gegensatz dazu konnten Bellis et al. [18] in einer Studie mit 59 Patienten mit Leberzirrhose keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen oder dem Schweregrad einer portalhypertensiven Gastropathie und dem Child-Stadium finden.

Es bleibt also abzuwarten, ob auch in anderen Bildgebungsstudien mittels CT oder MRT weitere Hinweise darauf gefunden werden, ob zwischen dem Vorliegen eines gastrointestinalen Stauungsödems und der Child-Gruppen-Zugehörigkeit ein Zusammenhang besteht.

4.3 Bewertung einzelner Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit zum portosystemischen Druckgradienten

Ein Ziel dieser Arbeit war, zwischen bildmorphologischen Stigmata, laborchemischen Daten und der Höhe des portosystemischen Druckgradienten Zusammenhänge oder Unterschiede herauszustellen diese Daten zukünftig für Aussagen über die Höhe des portosystemischen Druckgradienten heranziehen zu können. Ebenso war es ein Ziel festzustellen, bei welchen Patienten oder Patientengruppen bestimmte Druckwerte prä- und postinterventionell auftreten.

Dazu wurden die Patienten anhand der Druckgradienten wie in Kapitel 3.3 be-

schrieben, jeweils in drei Gruppen geteilt:

- Portosystemischer Druckgradient vor der Intervention
- Portosystemischer Druckgradient nach der Intervention
- Erreichte Senkung des portosystemischen Druckgradienten

Innerhalb jeder dieser Entitäten wurden die Patienten jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt. Der Teiler war jedesmal der Median, sodass beide Gruppen jeweils die Hälfte der Patienten enthielt. Dass schlussendlich nicht alle Gruppen gleichgroß waren lag daran, dass es teilweise Patienten mit dem gleichen Wert gab. War dieser Wert gleichzeitig auch der Median, wurden die Gruppen ungleich groß (vgl. Kapitel 3.3).

4.3.1 Portosystemischer Druckgradient vor TIPSS-Anlage

Die Patienten wurden wie oben genannt in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 enthielt die Patienten (insgesamt 35), deren portosystemischer Druckgradient vor Intervention kleiner als 21,5 mmHg (Median) war und Gruppe 2 die Patienten (insgesamt 35), deren portosystemischer Druckgradient zum Zeitpunkt vor TIPSS-Anlage oberhalb von 21,5 mmHg lag.

Child-Stadium

Wie in Kapitel 4.2.1 diskutiert, fanden sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den drei Child-Gruppen bezüglich des portosystemischen Druckgradienten vor TIPSS-Anlage.

Umgehungskreisläufe

Insgesamt wiesen die Patienten in der Gruppe 1 weniger häufig splenorenale Kollateralen auf, als die Patienten der Gruppe 2 (51,4% bzw. 18 von 35 versus 71,4% bzw. 25 von 35). Ebenso fanden sich weniger häufig splenogastrale Kollateralen in der Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2 (57,1% bzw. 20 von 35 versus 68,6% bzw. 24 von 35).

Auch bezüglich des Vorliegens einer rekanalisierten Vena paraumbilicalis zeigte sich ein schwacher Unterschied zwischen den beiden Gruppen: In Gruppe 1 lag häufiger (77,1% bzw. bei 27 von 35 Patienten) eine rekanalisierte Umbilikalvene

vor als in der Gruppe 2 (57,1% bzw. bei 20 von 35 Patienten).

Die 18 Patienten mit vorhandenen splenorenenalen Kollateralen der Gruppe 1 zeigten zudem gegenüber den 25 Patienten der Gruppe 2, die ebenfalls splenorenenale Kollateralen aufwiesen, einen deutlich höheren Prozentsatz stark ausgeprägter splenorenenaler Kollateralen (38,9% bzw. 4%, $p=0,015$).

Auch die splenogastralen Kollateralen waren häufiger stärker ausgeprägt in der Gruppe 1 als in der Gruppe 2.

Zusätzlich wiesen die Patienten der Gruppe 2 häufiger Fundus- oder Ösophagusvarizen auf als die Patienten der Gruppe 1 (Fundusvarizen: 65,7% bzw. 23 von 35 Patienten versus 73,5% bzw. 25 von 35 Patienten, Ösophagusvarizen: 77,1% bzw. 27 von 35 versus 88,6% bzw. 31 von 35 Patienten).

Auch bestand eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der vorhandenen Ösophagusvarizen und der Anzahl der vorliegenden splenorenenalen Kollateralen im gesamten Patientenkollektiv ($r=-0,259$, $p<0,001$): Je ausgeprägter die splenorenenalen Kollateralen waren, desto weniger stark ausgeprägt waren die Ösophagusvarizen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Gruppe mit dem niedrigeren präinterventionellen portosystemischen Druckgradienten (Gruppe 1) der Anteil der Patienten mit rekanalisierter Vena paraumbilicalis und starker Ausprägung anderer portosystemischer Kollateralen höher und der Anteil der Patienten mit Ösophagus- und/oder Fundusvarizen geringer war. Das legt die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der splenorenenalen Kollateralen, dem Vorhandensein einer rekanalisierten Vena paraumbilicalis, dem Vorhandensein von Ösophagus- und Fundusvarizen und dem portosystemischen Druckgradienten besteht. Als Erklärung kann hier die Überlegung dienen, dass stark ausgeprägte ektopische portosystemische Kollateralen durch die Umgehung der geschädigten Leber eine Entlastung des Druckes im Pfortadergebiet hervorrufen. Dadurch ist der portosystemische Druckgradient durchschnittlich niedriger und es bilden sich weniger Ösophagus- und/oder Fundusvarizen.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch andere Studien. Caturelli et al. [37] fanden einen Zusammenhang zwischen gering ausgeprägten oder nicht vorhandenen Ösophagusvarizen und stark ausgeprägten ektopischen portosystemischen Kollateralen. Kallio [100] zeigte bei 69 Patienten mit Leberzirrhose: Patienten mit portaler Hypertension, großen portosystemischen Kollateralen, aber nicht vorhandenen Ösophagusvarizen, wiesen einen niedrigeren portosystemischen

Druckgradienten auf als Patienten mit geringer ausgeprägten Kollateralen, aber vorhandenen Ösophagusvarizen. Wexler und MacLean [209] fanden Hinweise darauf, dass bei rekanalisierter Umbilikalvene weniger häufig Ösophagusvarizen und ein niedrigerer Druckgradient vorliegen.

Im Gegensatz dazu gibt es auch Studien, die solche Zusammenhänge gänzlich oder in Teilen nicht bestätigen. Aargard et al. [1] konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer offenen Vena paraumbilicalis und dem portosystemischen Druckgradienten oder Ösophagusvarizenblutung zeigen. Burchardt et al. [30] konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen ektooper portosystemischer Kollateralen und der Ausprägung von Ösophagusvarizen oder dem portosystemischen Druckgradienten finden, räumen aber ein, dass große portosystemische Shunts bei manchen Patienten eventuell protektiv gegenüber einem hohen portosystemischen Druckgradienten und Ösophagusvarizenblutungen sein können.

Lebergröße

Die Lebergröße ist eine relativ einfach messbare Größe, die sich ebenfalls dazu anbietet, eventuell Rückschlüsse auf den herrschenden portosystemischen Druckgradienten ziehen zu können. In dieser Arbeit konnten keine Zusammenhänge zwischen dem portosystemischen Druckgradienten und der Lebergröße gefunden werden.

Dass der portosystemische Druckgradient nicht unbedingt mit der Lebergröße korreliert, liegt wahrscheinlich daran, dass die Lebergröße nicht zwangsläufig etwas über eine intakte Binnenstruktur der Leber aussagt. Zu dieser Schlussfolgerung kommen auch Krogsgaard et al. [110]: Sie fanden heraus, dass der portosystemische Druckgradient mit dem Anteil der intakten Leberzellen negativ korreliert, sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Größe der Leberzellen und dem portosystemischen Druckgradienten feststellen ließ.

4.3.2 Erreichte Druckgradientensenkung durch und portosystemischer Druckgradient nach TIPSS-Anlage

Der portosystemische Druckgradient ließ sich bei allen Patienten senken. Bei insgesamt 78,6% der Patienten konnte ein Wert ≤ 12 mmHg erzielt werden, ein Schwellenwert, der insbesondere für das Blutungsrisiko bei Ösophagusvarizen

Bedeutung hat. Man nimmt an, dass Varizen erst ab einem portosystemischen Druckgradienten von 12 mmHg auftreten beziehungsweise bluten können [73, 59, 67, 199].

Durchschnittlich ließ sich der Druckgradient um 52,8% senken, minimal um 10,7% maximal um 87,5% des Ausgangswerts. Bei 5,7% (4) Patienten konnte der Gradient um weniger als 20% gesenkt werden, ein Wert, der unabhängig vom oben genannten absoluten Schwellenwert von ≤ 12 mmHg, ebenfalls eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens beziehungsweise Wiederauftretens einer Ösophagusvarizenblutung zulässt: Wird der portosystemische Druckgradient um mindestens 20% verringert, sinkt das Blutungsrisiko erheblich [59]. Eine andere Studie verschärft dieses Kriterium noch und kommt zu dem Ergebnis, dass der portosystemische Druckgradient um mindestens 30-50% gesenkt werden muss, damit das Blutungsrisiko deutlich abnimmt [21].

Erreichte Druckgradientensenkung durch TIPSS-Anlage

Auf Grundlage der erreichten Druckdifferenz zwischen dem Ausgangswert des portosystemischen Druckgradienten und dem Messwert nach Intervention wurden die Patienten anhand des Medians in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 enthielt die Patienten, bei denen sich eine Senkung des portosystemischen Druckes um ≤ 11 mmHg, Gruppe 2 diejenigen Patienten, bei denen sich eine Senkung von > 11 mmHg erzielen ließ.

Ziel war es zu sehen, ob sich Merkmale feststellen lassen, die in einer der beiden Gruppen stärker ausgeprägt waren als in der anderen, um im Umkehrschluss eventuell sagen zu können, bei welchen Faktoren die Wahrscheinlichkeit recht groß ist, eine hohe Senkung des portosystemischen Druckgradienten zu erzielen. Der Schwerpunkt der Datenlage hierzu liegt momentan vor allem auf der Evaluation des prognostischen Werts der erzielten Drucksenkung bezüglich der Mortalität oder des Blutungsrisikos [21, 73, 59].

Ergebnisse dieser Studie sind, dass der Quickwert in Gruppe 1 maßgeblich niedriger und die INR deutlich höher ausfielen als die entsprechenden Werte der Gruppe 2 (Mittelwerte des Quick-Wertes und der INR bei Patienten der Gruppe 2: 69% bzw. 1,25 versus 82% bzw. 1,15 bei Patienten der Gruppe 1, $p=0,008$ bzw. $p=0,009$). Dies zeigt, dass bei Patienten, bei denen sich der portosystemische Druck mehr senken ließ, der Quick-Wert und die INR, eher im Normbereich waren als bei den Patienten, deren portosystemischer Druckgradient sich weni-

ger stark senken ließ.

Die Ergebnisse legen nahe, dass es einer relativ intakten Leberfunktion bedarf um ein befriedigendes Ergebnis durch die TIPSS-Anlage zu erzielen. Bei fortschreitender Leberzirrhose sinkt der Anteil des funktionellen Lebergewebes und der Anteil funktionsloses Lebergewebes steigt, wodurch auch der portosystemische Druckgradient ansteigen kann [16].

Bei angelegtem TIPSS wird zwar ein Teil des Pfortaderbluts an der Leber vorbeigeleitet und dadurch die Drucksenkung erzielt, der andere Teil des portalvenösen Bluts nimmt jedoch weiterhin den Weg durch die Leber. Ist das intakte Lebergewebe größtenteils durch funktionslosen Bindegewebe ersetzt, was sich laborchemisch in den Lebersyntheseparametern spiegeln kann, herrscht immer noch ein erhöhter Gefäßwiderstand in der Leber. Man kann also annehmen, dass mit dem Fortschreiten der Leberzirrhose und dem Untergang von intaktem Lebergewebe die Drucksenkung weniger stark erfolgen kann. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Ergebnisse auch in Studien mit größerer Patientenzahl bestätigen lassen und wenn ja, ob auch andere Surrogatmarker, die die Syntheseleistung der Leber abbilden können, eine Rolle spielen.

Portosystemischer Druckgradient nach TIPSS-Anlage

Anhand des Medians des erzielten portosystemischen Druckes nach TIPSS-Anlage wurden die Patienten wiederum in zwei Gruppen unterteilt: Patienten, die einen portosystemischen Druckgradienten von ≤ 10 mmHg nach TIPSS-Anlage wurden in Gruppe 1, Patienten, deren erzielter portosystemischer Druckgradient darüber lag, wurden in Gruppe 2 eingeteilt. Eine portosystemische Druckreduktion auf ≤ 10 mmHg wird generell angestrebt. Dieser Wert stellt nach Angabe einiger Autoren die Grenze zur klinisch signifikanten portalen Hypertension dar, da bei Druckwerten, die darüber liegen druckbedingte Probleme auftreten können [24, 140, 202].

Zwischen den Gruppen 1 und 2 ließen sich keine maßgeblichen (statistisch signifikanten) Unterschiede bezüglich des portosystemischen Druckgradienten nach dem Einbringen des TIPSS und anderer erhobener Daten (Größe von Leber oder Milz, portosystemische Kollateralen, Gefäße, Laborparameter, Aszites, Pleuraerguss, gastrointestinale Stauungsödeme) feststellen. Es konnten lediglich Tendenzen in Bezug auf einige Laborparameter festgestellt werden, die aber bei größeren Studienpopulationen auf Signifikanz untersucht werden sollten und die

im Folgenden erläutert werden sollen.

Sowohl der Quick-Wert, die INR, das Bilirubin, die AST, die ALT und die γ -GT fielen für die Gruppe 1, also die Gruppe deren portosystemischer Druckgradient sich auf oder unter 10 mmHg senken ließ, günstiger (eher im Normbereich liegend) aus.

Das Gesamtbilirubin lag in der Gruppe 1 bei 9 von 40 (bei 22,5% der Fälle, insgesamt $2,8 \pm 2,7$ mg/dl) und in der Gruppe 2 bei 5 von 27 (bei 18,5% der Fälle, insgesamt $3,5 \pm 4$ mg/dl) Patienten im Normbereich. Hierzu findet sich ein vergleichbares Ergebnis in einer weiteren Studie: Park et al. [140], zeigten in einer Studie an 61 Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, dass bei Patienten mit signifikanter portaler Hypertension (≥ 10 mmHg), das Bilirubin im Serum deutlich höher ausfiel als bei Patienten ohne signifikante portale Hypertension.

Weiterhin lag in der vorliegenden Studie der Quick-Wert bei 26 von 41 Patienten (63,4%) aus der Gruppe 1 im Normbereich, der Mittelwert \pm Standardabweichung betrug $77,6\% \pm 21,5\%$, in der Gruppe 2 betrug der Quick-Wert im Mittel $71,3\% \pm 16,3\%$.

Die AST war bei 10 von 40 (25%) der Gruppe 1 und bei 5 von 29 (17,2%) Patienten in Gruppe 2 im Normbereich und lag in Gruppe 1 bei durchschnittlich 760 ± 4229 U/l und in Gruppe 2 im Mittel bei 99 ± 214 U/l. Dass der Mittelwert der AST in Gruppe 1 so hoch war, lag an einem extremen Ausreißer. Der Median lag bei 49 U/l.

Auch die ALT fiel in der Gruppe 1 günstiger gegenüber der Gruppe 2 aus: In Gruppe 1 zeigten sich bei 23 von 41 (56,1%) Patienten die ALT im Normbereich, in der Gruppe 2 waren es 14 von 29 (48,3%) Patienten, deren ALT normwertig war. Durchschnittlich lag die ALT in der Gruppe 1 bei 131 ± 560 U/l und in Gruppe 2 bei durchschnittlich 65 ± 159 U/l. Auch bei der ALT lagen in beiden Gruppen Ausreißer vor, sodass die Angabe der Mediane anschaulicher ist: In der Gruppe 1 lag der Median bei 28 U/l und in der Gruppe 2 bei 34 U/l.

Wie oben genannt, fiel auch die γ -GT in der Gruppe 1 gegenüber der Gruppe 2 eher im Normbereich liegend aus: Der Mittelwert lag in Gruppe 1 bei 198 ± 286 U/l, wobei 5 von 40 (12,5%) eine normwertige γ -GT aufwiesen und in Gruppe 2 bei 167 ± 130 U/l, wobei 3 von 29 (10,3%) im Normbereich lagen. Auch hier gab

es in beiden Gruppen Ausreißer, sodass auch hier die Angabe der Mediane bei-der Gruppen anschaulicher ist: In Gruppe 1 betrug der mediane Wert der γ -GT 104 U/l und in Gruppe 2 128 U/l.

Zusammenfassend kann man sagen: Laborparameter derjenigen Patienten, de-ren portosystemischer Druckgradient durch eine TIPSS-Anlage auf ≤ 10 mmHg gesenkt werden konnte, befanden sich eher im Normbereich als bei den Patien-ten, deren portosystemischer Druckgradient sich nicht unter 10 mmHg senken ließ. Sowohl der Quick-Wert respektive die INR als auch das Gesamteiweiß sind Lebersyntheseparameter und können eine Aussage über die Leberfunktion be-ziehungsweise die intakte Zellmasse zulassen [107]. Die ALT, AST und die γ -GT lassen im Gegensatz dazu eine Aussage über die Leberzellschädigung zu [107].

Es scheint also, dass der postinterventionelle portosystemische Druck bei Patien-ten mit weniger eingeschränkter Leberfunktion auf niedrigere Werte senken lässt als bei Patienten, deren Leberfunktion eingeschränkter ist.

4.4 Zusammenhangsanalysen

Um eventuelle Zusammenhänge zwischen einzelnen erhobenen Parametern fest-zustellen, die durch Varianzanalysen mit dem nach Childklassen oder Druckkate-gorien aufgeteiltem Patientengut nicht erfasst wurden, wurden Zusammenhangs-analysen unternommen. Einige Ergebnisse sollen hier diskutiert werden.

4.4.1 Portosystemischer Druckgradient und Laborparameter

Die durch eine TIPSS-Anlage erreichte Senkung des portosystemischen Druck-gradienten spielt eine wichtige Rolle bei der Bewertung der Prognose bezüglich Mortalität und Blutungsrisiko jedes einzelnen Patienten [21, 73, 59] (siehe hierzu auch Kapitel 4.3.2).

Die durch die TIPSS-Anlage erreichte portosystemische Druckdifferenz fiel umso größer aus, je höher der Druckgradient vor der Intervention war ($r=0,8$ $p<0,001$). Dieser Zusammenhang mag auf den ersten Blick nicht weiter erstaunlich sein, denn wenn der Druck vor der TIPSS-Anlage eher niedrig war, fiel er natürlich nach der Intervention noch niedriger aus. Trotzdem war die Differenz zwischen dem Ausgangsdruckgradienten und dem Druckgradienten nach dem Eingriff re-lativ gering. Lag der Ausgangsdruckgradient dagegen eher hoch, kann er theore-

tisch viel stärker gesenkt werden.

Trotz dieser Tatsachen, die das Ergebnis wahrscheinlich mitbeeinflussen, gibt es doch eine interessante Erkenntnis, die daraus gezogen werden kann. Nämlich die, dass auch bei sehr hohen portosystemischen Ausgangsdruckgradienten sich durch eine TIPSS-Anlage der Druck deutlich senken lässt. Wie in Abbildung 3.17 zu erkennen, konnte aber auch bei keinem Patienten, mit einem Ausgangsdruck über 35 mmHg eine erfolgreiche Senkung des portosystemischen Druckgradienten unter den kritischen Wert von 12 mmHg erfolgen. Der derzeitige Stand der Forschung misst der Senkung des portosystemischen Druckgradienten auf unter 12 mmHg der Senkung des portosystemischen Druckgradienten um mehr als 20% (bezogen auf den Ausgangswert) eine ähnliche Bedeutung hinsichtlich des Varizenblutungsrisikos bei [73, 59, 67, 199, 59, 21].

Die in dieser Arbeit festgestellte negative Korrelation zwischen der erreichten portosystemischen Drucksenkung, dem Bilirubin und der INR, beziehungsweise der positiven Korrelation der erreichten portosystemischen Drucksenkung und dem Quick-Wert zeigen, dass bei den Patienten, bei denen sich der portosystemische Druckgradient absolut am stärksten senken ließ, sich die oben genannten Laborparameter wahrscheinlicher im Referenzbereich befanden, als die der Patienten, deren Druckdifferenz zwischen portosystemischen Druckgradient vor und nach Intervention kleiner war. Es ist also anzunehmen, dass die Patienten, bei denen sich der Druck absolut mehr senken ließ auch in einem besseren klinischen Zustand befanden, als die Patienten, bei denen nur eine weniger starke Senkung gelang.

Explizit hierzu gibt es derzeit keine weiteren Publikationen, sodass auch hier abzuwarten bleibt, ob sich die Ergebnisse auch in größeren Studien bestätigen lassen.

4.4.2 Bildmorphologische Stigmata

Um eventuelle Zusammenhänge auch außerhalb der Einteilung der Patienten in Child-Gruppen und Druckgruppen festzustellen, wurden vielfältige Korrelationsanalysen mit dem gesamten Patientenkollektiv durchgeführt. Im Folgenden soll lediglich auf die statistisch signifikanten Ergebnisse eingegangen werden.

Von besonderer Wichtigkeit war auch hier die Frage, ob bestimmte bildmorphologische Stigmata entweder mit anderen bildmorphologischen Stigmata oder Laborwerten in Beziehung stehen.

Die in dieser Studie gefundenen positiven Korrelationen zwischen Milzlänge und Milzbreite zu dem Diameter der Vena portae ($r=0,384$, $p<0,0001$ bzw. $r=0,269$, $p<0,0001$), die positiven Korrelationen zwischen Quantifizierung der Umgehungskreisläufe (Ösophagus- und Fundusvarizen, splenorenale Kollateralen und der Milzgröße (Ergebnisse hierzu siehe Kapitel 3.4.3) zeigen, dass sich mit zunehmender Milzgröße das Kaliber der Pfortader vergrößert und die Anzahl der Ösophagus- und Fundusvarizen und splenorenaler Kollateralen steigt. Je weiter vorgeschritten eine Organhypertrophie von Leber und Milz ist, desto ausgeprägter die Varizen und auch der Durchmesser der Pfortader. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen von Piscaglia et al. [148], die ebenfalls positive Korrelationen zwischen Milzgröße, Durchmesser der Vena portae und der Größe von Umgehungskreisläufen feststellten und den Ergebnissen von Zardi et al. [217], die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Milzgröße und dem Pfortaderdurchmesser feststellen konnten.

In dieser Arbeit konnte eine negative Korrelation zwischen dem Serum-Albumin-Spiegel und dem Quotienten aus Gesamtleberlänge und Länge des linken Leberlappens festgestellt werden. Es zeigte sich, dass je größer der linke Leberlappen im Vergleich zur Gesamtlänge der Leber war, desto eher war das Albumin im Referenzbereich. Wenn man annimmt, dass die Zerstörung des intakten Lebergewebes im rechten Leberlappen im Krankheitsverlauf schneller voranschreitet als im linken [125] und der linke im Krankheitsverlauf zusätzlich hypertrophiert, kann es sein, dass einige Parameter, die die Funktion der Leber reflektieren, relativ lange im Normbereich bleiben.

Zwischen INR, Quick und Cholinesterase und dem Quotienten aus der Leberlänge zur Länge des linken Leberlappens konnte in dieser Studie keine Korrelationen nachgewiesen werden.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Zusammenhängen zwischen bildmorphologischen, klinischen und laborchemischen Stigmata portaler Hypertension und dem portosystemischen Druckgradienten vor und nach einer Anlage eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPSS). Ziel war, Erkenntnisse herauszuarbeiten, die weiteren Ansätzen der noninvasiven Abschätzung des portosystemischen Druckgradienten zugute kommen können.

Portale Hypertension ist eine häufige Folge zahlreicher Lebererkrankungen, vor allem der Krankheiten, die mit einer Leberzirrhose einhergehen. Die Komplikationen, die portale Hypertension mit sich bringen kann, sind vielfältig und teilweise sehr schwerwiegend. Die Standardmethode zur Evaluation des portosystemischen Druckgradienten ist die invasive, blutige Druckmessung. Zusätzlich gibt es Ansätze, den portosystemischen Druckgradienten noninvasiv abzuschätzen. Zur Zeit sind die Methoden zur noninvasiven Druckgradientenabschätzung der invasiven Messung unterlegen.

Es wurden die Daten von Patienten in die Studie eingeschlossen, welche zwischen Januar 2002 und August 2008 eine Anlage eines TIPSS erhielten, der portosystemische Druckgradient prä- und postinterventionell dokumentiert wurde und bei welchen eine präinterventionelle Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Abdomens vorlag. Insgesamt 70 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien.

Zusätzlich zu den erhobenen bildmorphologischen Charakteristika wurden retrospektiv klinische und laborchemische Daten, einschließlich Informationen zu Bildgebung und portosystemischen Druckverhältnissen, aus digitalen und/oder Papier-basierten Patientenakten entnommen und ausgewertet.

Bei dem Patientenkollektiv von 70 Patienten, mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion und portaler Hypertension konnten zahlreiche bildmorphologische Stigmata, die auch schon in anderen Studien beschrieben wurden, nachvollzogen

werden.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der präinterventionelle und postinterventionelle portosystemische Druckgradient zwischen den einzelnen Child-Stadien nicht verschieden ($p=0,6$), sondern eher von anderen Parametern, wie Kollateralkreisläufen und Laborparameter abhängig war.

Der portosystemische Druckgradient vor der Intervention war bei den Patienten höher, die stark ausgeprägte Ösophagus- oder Fundusvarizen und/oder weniger stark ausgeprägte ektopische Kollateralen, vor allem splenorenale Kollateralen aufwiesen: 38,9% bei Patienten mit einem präinterventionellen portosystemischen Druckgradienten von $<21,5$ mmHg versus 4% bei Patienten mit einem portosystemischen Druckgradienten von $\geq 21,5$ mmHg, $p=0,015$.

Zusätzlich ließ sich zeigen, dass Patienten, die ausgeprägte portosystemische Kollateralen präsentierten, weniger häufig Ösophagus- oder Fundusvarizen aufwiesen ($r=-0,259$, $p<0,001$). Außerdem ließ sich der portosystemische Druckgradient bei Patienten, deren INR und Quickwert eher im Referenzbereich lagen, stärker senken (Mittelwerte des Quick-Wertes und der INR bei Patienten, deren erreichte portosystemische Drucksenkung ≤ 11 mmHg war: 69% bzw. 1,25 versus 82% bzw. 1,15 bei Patienten, deren erreichte portosystemische Drucksenkung >11 mmHg ausfiel, $p=0,008$ bzw. $p=0,009$).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Milzgröße das Kaliber der Pfortader steigt (Milzlänge -maximale Ausdehnung von medial nach lateral in axialer Schnitfführung- zum Diameter der Pfortader: $r=0,384$, $p<0,0001$, Milzbreite -maximale Ausdehnung von ventral nach dorsal in axialer Schnitfführung- zum Diameter der Pfortader: $r=0,269$, $p<0,0001$) und die Anzahl der portosystemischen Umgehungskreisläufe zunimmt: Je höher die Anzahl der Ösophagusvarizen, desto breiter (Ausdehnung von ventral nach dorsal in axialer Schnitfführung) war die Milz ($r=0,302$, $p=0,011$); je länger (Ausdehnung von medial nach lateral in axialer Schnitfführung) die Milz, desto mehr Fundusvarizen konnten gesehen werden ($r=0,291$, $p=0,015$); je größer die Milz (Länge, Breite und kraniokaudales Ausmaß), desto mehr splenorenale Kollateralen waren vorhanden ($r=0,272$, $p=0,023$ / $r=0,299$, $p=0,012$ / $r=0,324$, $p=0,006$).

Insgesamt bleibt es schwierig, den portosystemischen Druckgradienten zuverlässig noninvasiv anhand der in dieser Studie erhobenen Parameter einzuschätzen. Grundsätzlich lässt sich aber ableiten, dass der zu erwartende portosystemische Druckgradient umso höher ist, je mehr Varizen des Ösophagus und ga-

stroösophagealen Übergangs und je weniger ektopische portosystemische Kollateralen in der Bildgebung entdeckt werden können.

Inwiefern sich der Druck durch eine TIPSS-Anlage senken lässt, ist auch nicht mit letztllicher Sicherheit vorauszusagen. Faktoren die sich aber günstig auf die mögliche Drucksenkung auswirken können sind normwertige Laborparameter, also eine möglichst wenig eingeschränkte Leberfunktion.

Alle Patienten dieser Studie erhielten einen TIPSS, der nicht die "First-Line"-Therapie portaler Hypertension darstellt. Es ist deshalb bei der Bewertung der Studienergebnisse zu beachten, dass es sich um ein präselektioniertes Patientengut handelt, von dem nicht zwangsläufig auf die Grundgesamtheit aller Patienten mit portaler Hypertension geschlossen werden kann.

Der portosystemische Druckgradient ist bei der Beurteilung des Schweregrads und des Verlaufs der Lebererkrankung wichtig und kann bis heute nicht vollständig zuverlässig noninvasiv vorhergesagt werden. Die invasive Druckmessung beinhaltet einige Risiken, die es zu vermeiden gilt. Aus diesem Grund wäre es optimal im klinischen Alltag auf eine zuverlässige Methode zur noninvasiven Evaluation des portosystemischen Druckgradienten zurückgreifen zu können.

Die hier vorgestellte Studie liefert einige Erkenntnisse in Richtung der Zusammenhänge zwischen dem portosystemischen Druckgradienten und bildmorphologischer und klinischer Stigmata portaler Hypertension und bestätigt einige Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet. Weitere Forschung im Bereich der noninvasiven Abschätzung des portosystemischen Druckgradienten sind nötig um die Diagnostik auf diesem Gebiet zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- [1] J. Aagaard, L. I. Jensen, T. I. Sørensen, U. Christensen, and F. Burcharth. Recanalized umbilical vein in portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol*, 139:1107–1110, Dec 1982.
- [2] J. G. Abraldes, A. Albillos, R. Bañares, J. Turnes, R. González, J. C. García-Pagán, and J. Bosch. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 136:1651–1658, May 2009.
- [3] A. Agarwal and M. Jain. Multidetector CT portal venography in evaluation of portosystemic collateral vessels. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 52:4–9, Feb 2008.
- [4] T. Alempijevic, V. Bulat, S. Djuranovic, N. Kovacevic, R. Jesic, D. Tomic, S. Krstic, and M. Krstic. Right liver lobe/albumin ratio: contribution to non-invasive assessment of portal hypertension. *World J. Gastroenterol.*, 13:5331–5335, Oct 2007.
- [5] C. Alessandria, O. Ozdogan, M. Guevara, T. Restuccia, W. Jiménez, V. Arroyo, J. Rodés, and P. Ginès. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*, 41:1282–1289, Jun 2005.
- [6] T. Andreani, R. E. Poupon, B. J. Balkau, J. C. Trinchet, J. D. Grange, N. Peigney, M. Beaugrand, and R. Poupon. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology*, 12:1413–1419, Dec 1990.
- [7] S. Angeloni, M. Merli, F. M. Salvatori, A. De Santis, F. Fanelli, D. Pepino, A. F. Attili, P. Rossi, and O. Riggio. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am. J. Gastroenterol.*, 99:280–285, Feb 2004.
- [8] P. P. Anthony, K. G. Ishak, N. C. Nayak, H. E. Poulsen, P. J. Scheuer, and L. H. Sobin. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J. Clin. Pathol.*, 31:395–414, May 1978.
- [9] V. Arroyo and P. Ginès. Mechanism of sodium retention and ascites formation in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 17 Suppl 2:S24–28, 1993.

-
- [10] C. Atasoy and S. Akyar. Multidetector CT: contributions in liver imaging. *Eur J Radiol*, 52:2–17, Oct 2004.
- [11] H. Awaya, D. G. Mitchell, T. Kamishima, G. Holland, K. Ito, and T. Matsumoto. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology*, 224:769–774, Sep 2002.
- [12] D. Azoulay, D. Castaing, A. Dennison, W. Martino, D. Eyraud, and H. Bismuth. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology*, 19:129–132, Jan 1994.
- [13] N. C. Balci, A. S. Befeler, P. Leiva, T. K. Pilgram, and N. Havlioglu. Imaging of liver disease: comparison between quadruple-phase multidetector computed tomography and magnetic resonance imaging. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 23:1520–1527, Oct 2008.
- [14] E. J. Balthazar and M. F. Gade. Gastrointestinal edema in cirrhotics. Radiographic manifestations and pathogenesis with emphasis on colonic involvement. *Gastrointest Radiol*, 1:215–223, Nov 1976.
- [15] J. Barrio, C. Ripoll, R. Banares, A. Echenagusia, M. V. Catalina, F. Camunez, G. Simo, and L. Santos. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol*, 55:120–124, Jul 2005.
- [16] R. Bataller and D. A. Brenner. Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 115:209–218, Feb 2005.
- [17] M. Bauer, J. X. Zhang, I. Bauer, and M. G. Clemens. ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. *Am. J. Physiol.*, 267:G143–149, Jul 1994.
- [18] L. Bellis, S. Nicodemo, A. Galossi, R. Guarisco, L. Spilabotti, L. Durola, O. Dell'Unto, and C. Puoti. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis*, 16:273–277, Sep 2007.
- [19] J. N. Benoit, W. A. Womack, L. Hernandez, and D. N. Granger. "Forward" and "backward" flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology*, 89:1092–1096, Nov 1985.
- [20] A. Berzigotti, A. Casadei, D. Magalotti, N. Castaldini, F. Losinno, C. Rossi, and M. Zoli. Renovascular impedance correlates with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Radiology*, 240:581–586, Aug 2006.
- [21] E. Biecker, F. Roth, J. Heller, H. H. Schild, T. Sauerbruch, and M. Schepke. Prognostic role of the initial portal pressure gradient reduction after TIPS

- in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 19:846–852, Oct 2007.
- [22] E. J. Bini, C. E. Lascarides, P. L. Micale, and E. H. Weinshel. Mucosal abnormalities of the colon in patients with portal hypertension: an endoscopic study. *Gastrointest. Endosc.*, 52:511–516, Oct 2000.
- [23] M. Bolognesi, D. Sacerdoti, C. Mescoli, G. Bombonato, U. Cillo, R. Merenda, L. Giacomelli, C. Merkel, M. Rugge, and A. Gatta. Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral endstage cirrhosis: analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters. *Scand. J. Gastroenterol.*, 42:256–262, Feb 2007.
- [24] J. Bosch, J. G. Abraldes, A. Berzigotti, and J. C. Garcia-Pagan. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6:573–582, Oct 2009.
- [25] J. Bosch, R. J. Groszmann, J. C. García-Pagán, J. Terés, G. García-Tsao, M. Navasa, A. Mas, and J. Rodés. Association of transdermal nitroglycerin to vasopressin infusion in the treatment of variceal hemorrhage: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*, 10:962–968, Dec 1989.
- [26] T. D. Boyer. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): its time has come. *J. Clin. Gastroenterol.*, 42:437–438, 2008.
- [27] T. D. Boyer and Z. J. Haskal. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. AASLD Practice Guideline, Stand: November 2009.
- [28] G. Brancatelli, M. P. Federle, R. Ambrosini, R. Lagalla, A. Carriero, M. Midiri, and V. Vilgrain. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation. *Eur J Radiol*, 61:57–69, Jan 2007.
- [29] A. A. Bravo, S. G. Sheth, and S. Chopra. Liver biopsy. *N. Engl. J. Med.*, 344:495–500, Feb 2001.
- [30] F. Burcharth, T. I. Sørensen, and B. Andersen. Percutaneous transhepatic portography. III. Relationships between portosystemic collaterals and portal pressure in cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol*, 133:1119–1122, Dec 1979.
- [31] C. Bureau, J. C. Pagan, G. P. Layrargues, S. Metivier, P. Bellot, P. Perreault, P. Otal, J. G. Abraldes, J. M. Peron, H. Rousseau, J. Bosch, and J. P. Vinel. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int.*, 27:742–747, Aug 2007.
- [32] J. R. Burton, S. Liangpunsakul, J. Lapidus, E. Giannini, N. Chalasani, and A. Zaman. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J. Clin. Gastroenterol.*, 41:609–615, Jul 2007.

- [33] R. F. Butterworth. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metab Brain Dis*, 16:55–65, Jun 2001.
- [34] A. Cardenas and V. Arroyo. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 17:607–622, Dec 2003.
- [35] E. Carey and W. D. Carey. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*, 77:519–527, Aug 2010.
- [36] L. Castéra, J. Vergniol, J. Foucher, B. Le Bail, E. Chanteloup, M. Haaser, M. Darriet, P. Couzigou, and V. De Lédinghen. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128:343–350, Feb 2005.
- [37] E. Caturelli, M. Pompili, M. M. Squillante, G. Sperandeo, S. Carughi, M. Sperandeo, F. Perri, A. Andriulli, C. Cellerino, and G. L. Rapaccini. Cruveilhier-Baumgarten syndrome: an efficient spontaneous portosystemic collateral preventing oesophageal varices bleeding. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 9:236–241, 1994.
- [38] N. Chalasani, C. Kahi, F. Francois, A. Pinto, A. Marathe, E. J. Bini, P. Pandya, S. Sitaraman, and J. Shen. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology*, 35:1282–1284, May 2002.
- [39] C. H. Chen, J. H. Wang, S. N. Lu, W. C. Tung, C. H. Hung, C. M. Lee, and C. S. Changchien. Comparison of prevalence for paraumbilical vein patency in patients with viral and alcoholic liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 97:2415–2418, Sep 2002.
- [40] C. G. Child and J. G. Turcotte. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1:1–85, 1964.
- [41] H. H. Chung, M. K. Razavi, D. Y. Sze, J. K. Frisoli, S. T. Kee, M. D. Dake, J. C. Hellinger, and B. C. Kang. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 23:95–101, Jan 2008.
- [42] H. Cichoż-Lach, K. Celinski, M. Słomka, and B. Kasztelan-Szczerbinska. Pathophysiology of portal hypertension. *J. Physiol. Pharmacol.*, 59 Suppl 2:231–238, Aug 2008.
- [43] K. Coenegrachts. Magnetic resonance imaging of the liver: New imaging strategies for evaluating focal liver lesions. *World J Radiol*, 1:72–85, Dec 2009.

- [44] E. B. Cohen and N. H. Afdhal. Ultrasound-based hepatic elastography: origins, limitations, and applications. *J. Clin. Gastroenterol.*, 44:637–645, Oct 2010.
- [45] I. Colle, A. M. Geerts, C. Van Steenkiste, and H. Van Vlierberghe. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anat Rec (Hoboken)*, 291:699–713, Jun 2008.
- [46] L. Colombato. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J. Clin. Gastroenterol.*, 41 Suppl 3:S344–351, 2007.
- [47] M. Cottone, G. D’Amico, A. Maringhini, M. Amuso, E. Sciarrino, M. Traina, M. P. Marceno, G. Fusco, G. Dardanoni, and L. Pagliaro. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. *J Ultrasound Med*, 5:189–192, Apr 1986.
- [48] R. de Franchis. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.*, 43:167–176, Jul 2005.
- [49] R. de Franchis, A. Dell’Era, and M. Primignani. Diagnosis and monitoring of portal hypertension. *Dig Liver Dis*, 40:312–317, May 2008.
- [50] G. D. De Palma, M. Rega, S. Masone, F. Persico, S. Siciliano, F. Patrone, L. Matantuono, and G. Persico. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest. Endosc.*, 62:529–534, Oct 2005.
- [51] A. Di Lelio, C. Cestari, A. Lomazzi, and L. Beretta. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*, 172:389–392, Aug 1989.
- [52] A. Diaz-Sanchez, O. Nunez-Martinez, C. Gonzalez-Asanza, A. Matilla, B. Merino, D. Rincon, I. Beceiro, M. V. Catalina, M. Salcedo, R. Banares, and G. Clemente. Portal hypertensive colopathy is associated with portal hypertension severity in cirrhotic patients. *World J. Gastroenterol.*, 15:4781–4787, Oct 2009.
- [53] G. D. Dodd, R. L. Baron, J. H. Oliver, and M. P. Federle. Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: Part II, focal abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*, 173:1185–1192, Nov 1999.
- [54] Y. Eroglu and W. J. Byrne. Hepatic encephalopathy. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 27:401–414, Aug 2009.
- [55] A. Escorsell, R. Bañares, J. C. García-Pagán, R. Gilabert, E. Moitinho, B. Piqueras, C. Bru, A. Echenagusia, A. Granados, and J. Bosch. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 35:385–392, Feb 2002.

- [56] M. Fernandez, M. Mejias, B. Angermayr, J. C. Garcia-Pagan, J. Rodés, and J. Bosch. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J. Hepatol.*, 43:98–103, Jul 2005.
- [57] M. Fernandez, F. Vizzutti, J. C. Garcia-Pagan, J. Rodes, and J. Bosch. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*, 126:886–894, Mar 2004.
- [58] H. Ferral, R. Male, M. Cardiel, L. Munoz, and F. Quiroz y Ferrari. Cirrhosis: diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol*, 17:74–78, 1992.
- [59] F. Feu, J. C. García-Pagán, J. Bosch, A. Luca, J. Terés, A. Escorsell, and J. Rodés. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*, 346:1056–1059, Oct 1995.
- [60] F. L. Fimognari, A. De Santis, C. Piccheri, R. Moscatelli, F. Gigliotti, A. Vestri, A. Attili, and F. Violi. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 146:238–243, Oct 2005.
- [61] S. J. Forbes, F. P. Russo, V. Rey, P. Burra, M. Rugge, N. A. Wright, and M. R. Alison. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology*, 126:955–963, Apr 2004.
- [62] M. P. Freeman, C. W. Vick, K. J. Taylor, R. L. Carithers, and W. H. Brewer. Regenerating nodules in cirrhosis: sonographic appearance with anatomic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 146:533–536, Mar 1986.
- [63] S. L. Friedman. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J. Biol. Chem.*, 275:2247–2250, Jan 2000.
- [64] F. Froehlich, O. Lamy, M. Fried, and J. J. Gonvers. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig. Dis. Sci.*, 38:1480–1484, Aug 1993.
- [65] A. Gadano, A. Hadengue, F. Vachery, R. Moreau, P. Sogni, T. Soupison, S. Yang, S. Cailmail, and D. Lebrec. Relationship between hepatic blood flow, liver tests, haemodynamic values and clinical characteristics in patients with chronic liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 12:167–171, Feb 1997.
- [66] G. Garcia-Tsao, S. Friedman, J. Iredale, and M. Pinzani. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*, 51:1445–1449, Apr 2010.

- [67] G. Garcia-Tsao, R. J. Groszmann, R. L. Fisher, H. O. Conn, C. E. Atterbury, and M. Glickman. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*, 5:419–424, 1985.
- [68] L. García-Villarreal, F. Martínez-Lagares, A. Sierra, C. Guevara, J. M. Marroero, E. Jiménez, A. Monescillo, T. Hernández-Cabrero, J. M. Alonso, and R. Fuentes. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. *Hepatology*, 29:27–32, Jan 1999.
- [69] P. Gines, A. Cardenas, V. Arroyo, and J. Rodes. Management of cirrhosis and ascites. *N. Engl. J. Med.*, 350:1646–1654, Apr 2004.
- [70] G. M. Glazer, F. C. Laing, T. W. Brown, and G. A. Gooding. Sonographic demonstration of portal hypertension: the patent umbilical vein. *Radiology*, 136:161–163, Jul 1980.
- [71] C. E. Gonzalez-Reimers, F. J. Santolaria-Fernandez, N. Batista-Lopez, A. Allende-Riera, F. Rodriguez-Moreno, and J. L. Gomez-Sirvent. Computerized liver imaging: relationship with quantitatively estimated histological parameters in liver cirrhosis. *Clin Nucl Med*, 13:896–899, Dec 1988.
- [72] C. V. Greenway. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed. Proc.*, 42:1678–1684, Apr 1983.
- [73] R. J. Groszmann, J. Bosch, N. D. Grace, H. O. Conn, G. Garcia-Tsao, M. Navasa, J. Alberts, J. Rodes, R. Fischer, and M. Bermann. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 99:1401–1407, Nov 1990.
- [74] J. A. Guingrich and J. E. Kuhlman. Colonic wall thickening in patients with cirrhosis: CT findings and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol*, 172:919–924, Apr 1999.
- [75] S. Gupta, T. R. Morgan, and G. S. Gordan. Calcitonin gene-related peptide in hepatorenal syndrome. A possible mediator of peripheral vasodilation? *J. Clin. Gastroenterol.*, 14:122–126, Mar 1992.
- [76] T. K. Gupta, M. Toruner, M. K. Chung, and R. J. Groszmann. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*, 28:926–931, Oct 1998.
- [77] V. Gülberg, M. Schepke, G. Geigenberger, J. Holl, K. A. Brensing, T. Wagershauser, M. Reiser, H. H. Schild, T. Sauerbruch, and A. L. Gerbes. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.*, 37:338–343, Mar 2002.

- [78] K. Haag, M. Rössle, A. Ochs, M. Huber, V. Siegerstetter, M. Olschewski, E. Berger, S. Lu, and H. E. Blum. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol*, 172:631–635, Mar 1999.
- [79] O. W. Hamer, K. Schlottmann, C. B. Sirlin, and S. Feuerbach. Technology insight: advances in liver imaging. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 4:215–228, Apr 2007.
- [80] R. F. Hanna, D. A. Aguirre, N. Kased, S. C. Emery, M. R. Peterson, and C. B. Sirlin. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics*, 28:747–769, 2008.
- [81] L. G. Hanson. Is Quantum Mechanics necessary for understanding Magnetic Resonance? *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 32A:329–340, Sep 2008.
- [82] Z. Hassoun, M. Deschênes, M. Lafortune, M. P. Dufresne, P. Perreault, L. Lepanto, D. Gianfelice, B. Bui, and G. Pomier-Layrargues. Relationship between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.*, 96:1205–1209, Apr 2001.
- [83] A. Helmy, K. Al Kahtani, and M. Al Fadda. Updates in the pathogenesis, diagnosis and management of ectopic varices. *Hepatol Int*, 2:322–334, Sep 2008.
- [84] M. A. Heneghan and P. M. Harrison. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. *Med. Sci. Monit.*, 6:807–816, 2000.
- [85] M. Hennenberg, J. Trebicka, A. Z. Kohistani, J. Heller, and T. Sauerbruch. Vascular hyporesponsiveness to angiotensin II in rats with CCl(4)-induced liver cirrhosis. *Eur. J. Clin. Invest.*, Jun 2009.
- [86] M. C. Hill, J. L. Dach, and T. H. Shawker. Ultrasonography in portal hypertension. *Clin Gastroenterol*, 14:83–104, Jan 1985.
- [87] J. S. Hsieh, J. Y. Wang, C. J. Huang, F. M. Chen, and T. J. Huang. Effect of spontaneous portosystemic shunts on hemorrhage from esophagogastric varices. *World J Surg*, 28:23–28, Jan 2004.
- [88] M. Huonker, Y. O. Schumacher, A. Ochs, S. Sorichter, J. Keul, and M. Rössle. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut*, 44:743–748, May 1999.
- [89] S. M. Hussain, C. Reinhold, and D. G. Mitchell. Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging. *Radiographics*, 29:1637–1652, Oct 2009.
- [90] P. Hytiroglou and N. D. Theise. Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions. *Semin Diagn Pathol*, 15:285–299, Nov 1998.

- [91] G. Idéo, G. Bellati, E. Fesce, and D. Grimoldi. Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective, randomized study. *Hepatology*, 8:6–9, 1988.
- [92] R. Issa, X. Zhou, C. M. Constandinou, J. Fallowfield, H. Millward-Sadler, M. D. Gaca, E. Sands, I. Suliman, N. Trim, A. Knorr, M. J. Arthur, R. C. Benyon, and J. P. Iredale. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology*, 126:1795–1808, Jun 2004.
- [93] K. Ito, D. G. Mitchell, T. Gabata, and S. M. Hussain. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology*, 211:723–726, Jun 1999.
- [94] K. Ito, D. G. Mitchell, H. W. Hann, Y. Kim, T. Fujita, H. Okazaki, K. Honjo, and N. Matsunaga. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 173:591–596, Sep 1999.
- [95] K. Ito, D. G. Mitchell, H. W. Hann, E. K. Outwater, and Y. Kim. Compensated cirrhosis due to viral hepatitis: using MR imaging to predict clinical progression. *AJR Am J Roentgenol*, 169:801–805, Sep 1997.
- [96] K. Ito, K. Shiraki, T. Sakai, H. Yoshimura, and T. Nakano. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 11:3127–3130, May 2005.
- [97] H. U. Jüttner, J. M. Jenney, P. W. Ralls, L. I. Goldstein, and T. B. Reynolds. Ultrasound demonstration of portosystemic collaterals in cirrhosis and portal hypertension. *Radiology*, 142:459–463, Feb 1982.
- [98] S. Kakizaki, T. Ishikawa, Y. Koyama, H. Yamada, R. Kobayashi, N. Sohara, T. Otsuka, H. Takagi, and M. Mori. Primary biliary cirrhosis complicated with sigmoid colonic varices: the usefulness of computed tomographic angiography. *Abdom Imaging*, 28:831–834, 2003.
- [99] W. A. Kalender and H. H. Quick. Recent advances in medical physics. *Eur Radiol*, 21:501–504, Mar 2011.
- [100] H. Kallio. Portal pressure and collaterals in cirrhotic patients. *Ann Chir Gynaecol*, 73:308–312, 1984.
- [101] P. S. Kamath and W. R. Kim. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45:797–805, Mar 2007.
- [102] A. Kashani, C. Landaverde, V. Medici, and L. Rossaro. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM*, 101:71–85, Feb 2008.
- [103] A. Keedy, A. C. Westphalen, A. Qayyum, R. Aslam, A. V. Rybkin, M. H. Chen, and F. V. Coakley. Diagnosis of cirrhosis by spiral computed tomography: a case-control study with feature analysis and assessment of interobserver agreement. *J Comput Assist Tomogr*, 32:198–203, 2008.

- [104] M. Kim, D. G. Mitchell, and K. Ito. Portosystemic collaterals of the upper abdomen: review of anatomy and demonstration on MR imaging. *Abdom Imaging*, 25:462–470, 2000.
- [105] T. Kisseleva, H. Uchinami, N. Feirt, O. Quintana-Bustamante, J. C. Segovia, R. F. Schwabe, and D. A. Brenner. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J. Hepatol.*, 45:429–438, Sep 2006.
- [106] R. A. Kozarek, V. A. Botoman, J. E. Bredfeldt, J. M. Roach, D. J. Patterson, and T. J. Ball. Portal colopathy: prospective study of colonoscopy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology*, 101:1192–1197, Nov 1991.
- [107] M. Kredel, J. Brederlau, N. Roewer, and C. Wunder. [Cholestasis and liver dysfunction in critical care patients]. *Anaesthetist*, 57:1172–1182, Dec 2008.
- [108] W. K. Kremers, M. van IJperen, W. R. Kim, R. B. Freeman, A. M. Harper, P. S. Kamath, and R. H. Wiesner. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology*, 39:764–769, Mar 2004.
- [109] G. A. Krinsky and V. S. Lee. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging*, 25:471–482, 2000.
- [110] K. Krogsgaard, C. Gluud, J. H. Henriksen, and P. Christoffersen. Correlation between liver morphology and haemodynamics in alcoholic liver disease. *Liver*, 5:173–177, Jun 1985.
- [111] A. Kumar, P. Sharma, and S. K. Sarin. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol*, 27:74–80, 2008.
- [112] R. Kutlu, I. Karaman, A. Akbulut, T. Baysal, A. Sigirci, A. Alkan, M. Aladag, Y. Seckin, and K. Saraç. Quantitative Doppler evaluation of the splenoportal venous system in various stages of cirrhosis: differences between right and left portal veins. *J Clin Ultrasound*, 30:537–543, 2002.
- [113] M. Lafortune, D. Marleau, G. Breton, A. Viallet, P. Lavoie, and P. M. Huet. Portal venous system measurements in portal hypertension. *Radiology*, 151:27–30, Apr 1984.
- [114] W. Laleman. Role of vasoactive substances and cellular effectors in the pathophysiology of cirrhotic portal hypertension: the past, the present and the future—Georges Brohée Lecture. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 72:9–16, 2009.
- [115] F. Y. Lee, H. C. Lin, Y. T. Tsai, F. Y. Chang, R. H. Lu, M. C. Hou, C. P. Li, C. J. Chu, S. S. Wang, and S. D. Lee. Plasma substance P levels in patients with liver cirrhosis: relationship to systemic and portal hemodynamics. *Am. J. Gastroenterol.*, 92:2080–2084, Nov 1997.

- [116] M. Lemoine, S. Katsahian, M. Ziol, P. Nahon, N. Ganne-Carrie, F. Kazemi, V. Grando-Lemaire, J. C. Trinchet, and M. Beaugrand. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 28:1102–1110, Nov 2008.
- [117] X. Z. Lin, Y. N. Sun, Y. H. Liu, B. S. Sheu, B. N. Cheng, C. Y. Chen, H. M. Tsai, and C. L. Shen. Liver volume in patients with or without chronic liver diseases. *Hepatology*, 45:1069–1074, 1998.
- [118] D. J. Lomas, P. D. Britton, G. J. Alexander, and R. Y. Calne. A comparison of MR and duplex Doppler ultrasound for vascular assessment prior to orthotopic liver transplantation. *Clin Radiol*, 49:307–310, May 1994.
- [119] M. Loreno, S. Travali, A. M. Bucceri, G. Scalisi, C. Virgilio, and A. Brogna. Ultrasonographic Study of Gallbladder Wall Thickness and Emptying in Cirrhotic Patients without Gallstones. *Gastroenterol Res Pract*, 2009:683040, 2009.
- [120] M. A. Macías Rodríguez, P. Rendón Unceta, M. J. Soria de la Cruz, F. Díaz García, M. Iglesias Arrabal, and L. Martín Herrera. [The usefulness of abdominal echography in the diagnosis of portal hypertension in cirrhotic patients]. *Rev Esp Enferm Dig*, 86:655–660, Sep 1994.
- [121] R. Madhotra, H. E. Mulcahy, I. Willner, and A. Reuben. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 34:81–85, Jan 2002.
- [122] G. Maleux, N. A. Perez-Gutierrez, S. Evrard, A. Mroue, O. Le Moine, W. Laleman, and F. Nevens. Covered stents are better than uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients with refractory ascites: a retrospective cohort study. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 73:336–341, 2010.
- [123] S. Maniam and J. Szklaruk. Magnetic resonance imaging: Review of imaging techniques and overview of liver imaging. *World J Radiol*, 2:309–322, Aug 2010.
- [124] R. H. Marshak, M. Khilnani, J. Eliasoph, and B. S. Wolf. Intestinal edema. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 101:379–387, Oct 1967.
- [125] S. Matsuzaki, M. Onda, T. Tajiri, and D. Y. Kim. Hepatic lobar differences in progression of chronic liver disease: correlation of asialoglycoprotein scintigraphy and hepatic functional reserve. *Hepatology*, 25:828–832, Apr 1997.
- [126] C. Moll-Kaufmann, L. T. Sumanovski, and C. C. Sieber. Neurally-mediated vasodilatation in normal and portal hypertensive rats: role of nitric oxide and calcitonin gene-related peptide. *J. Hepatol.*, 28:1031–1036, Jun 1998.

- [127] G. Morana, E. Salviato, and A. Guarise. Contrast agents for hepatic MRI. *Cancer Imaging*, 7 Spec No A:S24–27, 2007.
- [128] S. Mueller, G. Millonig, and H. K. Seitz. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J. Gastroenterol.*, 15:3462–3471, Jul 2009.
- [129] S. Møller, J. H. Henriksen, and F. Bendtsen. Ascites: Pathogenesis and therapeutic principles. *Scand. J. Gastroenterol.*, pages 1–10, May 2009.
- [130] N. Nagata, H. Miyachi, A. Nakano, K. Nanri, H. Kobayashi, and S. Matsuzaki. Sonographic evaluation of the anterior liver surface in chronic liver diseases using a 7.5-MHz annular-array transducer: correlation with laparoscopic and histopathologic findings. *J Clin Ultrasound*, 31:393–400, Oct 2003.
- [131] Y. Narahara, H. Kanazawa, H. Kawamata, N. Tada, H. Saitoh, S. Matsuzaka, Y. Osada, Y. Mamiya, K. Nakatsuka, H. Yoshimoto, N. Koizumi, C. Sakamoto, and M. Kobayashi. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage. *Hepatol. Res.*, 21:189–198, Nov 2001.
- [132] L. Negreanu, C. Busegeanu, D. Trandafir, P. Dragomir, M. Udeanu, C. Fierbinteanu-Braticevici, and D. Andronescu. Portal hypertensive gastropathy. *Rom J Intern Med*, 43:3–8, 2005.
- [133] I. D. Norton, J. C. Andrews, and P. S. Kamath. Management of ectopic varices. *Hepatology*, 28:1154–1158, Oct 1998.
- [134] K. Numminen, P. Tervahartiala, J. Halavaara, H. Isoniemi, and K. Höckerstedt. Non-invasive diagnosis of liver cirrhosis: magnetic resonance imaging presents special features. *Scand. J. Gastroenterol.*, 40:76–82, Jan 2005.
- [135] K. Ohtomo, Y. Itai, K. Makita, N. Yashiro, K. Yoshikawa, T. Kokubo, and M. Iio. Portosystemic collaterals on MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 10:751–755, 1986.
- [136] J. A. Oliver and E. C. Verna. Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Kidney Int.*, 77:669–680, Apr 2010.
- [137] Y. Osada, H. Kanazawa, Y. Narahara, Y. Mamiya, K. Nakatsuka, and C. Sakamoto. Wedged hepatic venous pressure does not reflect portal pressure in patients with cirrhosis and hepatic veno-venous communications. *Dig. Dis. Sci.*, 53:7–13, Jan 2008.
- [138] K. Ozaki, O. Matsui, S. Kobayashi, J. Sanada, W. Koda, T. Minami, K. Kawai, and T. Gabata. Selective atrophy of the middle hepatic venous drainage area in hepatitis C-related cirrhotic liver: morphometric study by using multidetector CT. *Radiology*, 257:705–714, Dec 2010.

- [139] W. D. Pan, R. Y. Xun, and Y. M. Chen. Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors. *HBPD INT*, 1:527–531, Nov 2002.
- [140] S. H. Park, T. E. Park, Y. M. Kim, S. J. Kim, G. H. Baik, J. B. Kim, and D. J. Kim. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 24:1289–1293, Jul 2009.
- [141] J. P. Pascal and P. Cales. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N. Engl. J. Med.*, 317:856–861, Oct 1987.
- [142] M. Peck-Radosavljevic, M. Trauner, and F. Schreiber. Austrian consensus on the definition and treatment of portal hypertension and its complications. *Endoscopy*, 37:667–673, Jul 2005.
- [143] M. Perisic, T. Ilic-Mostic, M. Stojkovic, D. Culafic, and R. Sarenac. Doppler hemodynamic study in portal hypertension and hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*, 52:156–160, 2005.
- [144] L. Perkins, M. Jeffries, and T. Patel. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2:1123–1128, Dec 2004.
- [145] J. Perrault, D. B. McGill, B. J. Ott, and W. F. Taylor. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*, 74:103–106, Jan 1978.
- [146] F. Piccinino, E. Sagnelli, G. Pasquale, and G. Giusti. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J. Hepatol.*, 2:165–173, 1986.
- [147] C. Pilette, F. Oberti, C. Aube, M. C. Rousselet, P. Bedossa, Y. Gallois, H. Rifflet, and P. Cales. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J. Hepatol.*, 31:867–873, Nov 1999.
- [148] F. Piscaglia, G. Donati, L. Cecilioni, N. Celli, B. Stagni, P. Pini, S. Gaiani, F. Gherlinzoni, and L. Bolondi. Influence of the spleen on portal haemodynamics: a non-invasive study with Doppler ultrasound in chronic liver disease and haematological disorders. *Scand. J. Gastroenterol.*, 37:1220–1227, Oct 2002.
- [149] S. Pol, F. Carnot, B. Nalpas, J. L. Lagneau, H. Fontaine, J. Serpaggi, L. Serfaty, P. Bedossa, and C. Brechot. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum. Pathol.*, 35:107–112, Jan 2004.
- [150] G. Pomier-Layrargues, J. P. Villeneuve, M. Deschênes, B. Bui, P. Perreault, D. Fenyves, B. Willems, D. Marleau, M. Bilodeau, M. Lafortune, and M. P.

- Dufresne. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut*, 48:390–396, Mar 2001.
- [151] R. A. Pooley. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*, 25:1087–1099, 2005.
- [152] H. Popper. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. *Am. J. Pathol.*, 87:228–264, Apr 1977.
- [153] T. Poynard, P. Calès, L. Pasta, G. Ideo, J. P. Pascal, L. Pagliaro, and D. Lebrech. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 324:1532–1538, May 1991.
- [154] R. N. Pugh, I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni, and R. Williams. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60:646–649, Aug 1973.
- [155] S. J. Punamiya. Interventional radiology in the management of portal hypertension. *Indian J Radiol Imaging*, 18:249–255, Aug 2008.
- [156] M. Rabinovitz, R. R. Schade, V. J. Dindzans, S. H. Belle, D. H. Van Thiel, and J. S. Gavaler. Colonic disease in cirrhosis. An endoscopic evaluation in 412 patients. *Gastroenterology*, 99:195–199, Jul 1990.
- [157] G. Ramadori and B. Saile. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab. Invest.*, 84:153–159, Feb 2004.
- [158] M. Ravaioli, G. L. Grazi, G. Ercolani, M. Cescon, G. Varotti, M. Del Gaudio, G. Vetrone, A. Lauro, G. Ballardini, and A. D. Pinna. Efficacy of MELD score in predicting survival after liver retransplantation. *Transplant. Proc.*, 36:2748–2749, Nov 2004.
- [159] M. Reiser, F.-P. Kuhn, and J. Debus. *Radiologie*. Thieme, Stuttgart, 2006.
- [160] G. M. Richter, G. Nöldge, M. Brado, J. Scharf, C. Simon, J. Hansmann, B. Radeleff, and G. W. Kauffmann. [TIPSS: 10 years of clinical experience]. *Rofo*, 168:307–315, Apr 1998.
- [161] J. Riehl, D. Bongartz, H. Nguyen, and H. G. Sieberth. [Spontaneous portosystemic shunt in liver cirrhosis: imaging with color-coded duplex ultrasonography]. *Ultraschall Med*, 18:272–276, Dec 1997.
- [162] F. A. Rochling and R. K. Zetterman. Management of ascites. *Drugs*, 69:1739–1760, 2009.

- [163] T. Roskams, A. Baptista, L. Bianchi, A. Burt, F. Callea, H. Denk, J. De Groote, V. Desmet, S. Hubscher, K. Ishak, R. MacSween, B. Portmann, H. Poulsson, P. Scheuer, L. Terracciano, and H. Thaler. Histopathology of portal hypertension: a practical guideline. *Histopathology*, 42:2–13, Jan 2003.
- [164] P. Rossi, F. M. Salvatori, F. Fanelli, M. Bezzi, M. Rossi, G. Marcelli, D. Pepino, O. Riggio, and R. Passariello. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology*, 231:820–830, Jun 2004.
- [165] F. F. Ruzicka and P. Rossi. Arterial portography: patterns of venous flow. *Radiology*, 92:777–787, Mar 1969.
- [166] J. Rösch, B. T. Uchida, J. S. Putnam, R. W. Buschman, R. D. Law, and A. L. Hershey. Experimental intrahepatic portacaval anastomosis: use of expandable Gianturco stents. *Radiology*, 162:481–485, Feb 1987.
- [167] M. Rössle, P. Deibert, K. Haag, A. Ochs, M. Olschewski, V. Siegerstetter, K. H. Hauenstein, R. Geiger, C. Stiepak, W. Keller, and H. E. Blum. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet*, 349:1043–1049, Apr 1997.
- [168] M. Rössle, K. Haag, A. Ochs, M. Sellinger, K. H. Hauenstein, M. Langer, and W. Gerok. [Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new method for the treatment of portal hypertonia]. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 119:31–35, Jan 1994.
- [169] M. Rössle, V. Siegerstetter, M. Huber, and A. Ochs. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver*, 18:73–89, Apr 1998.
- [170] A. J. Sanyal, C. Genning, K. R. Reddy, F. Wong, K. V. Kowdley, K. Benner, and T. McCashland. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*, 124:634–641, Mar 2003.
- [171] S. K. Sarin and D. Kapoor. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 17:526–534, May 2002.
- [172] P. Sauer, J. Hansmann, G. M. Richter, W. Stremmel, and A. Stiehl. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy*, 34:690–697, Sep 2002.
- [173] O. B. Saygili, N. C. Tarhan, T. Yildirim, E. Serin, B. Ozer, and A. M. Agildere. Value of computed tomography and magnetic resonance imaging for assessing severity of liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Eur J Radiol*, 54:400–407, Jun 2005.

- [174] F. Schaffber and H. Poper. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology*, 44:239–242, Mar 1963.
- [175] R. W. Schrier. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am. J. Med.*, 119:47–53, Jul 2006.
- [176] R. W. Schrier, V. Arroyo, M. Bernardi, M. Epstein, J. H. Henriksen, and J. Rodés. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*, 8:1151–1157, 1988.
- [177] D. Schuppan and N. H. Afdhal. Liver cirrhosis. *Lancet*, 371:838–851, Mar 2008.
- [178] R. C. Semelka, D. R. Martin, and N. C. Balci. Magnetic resonance imaging of the liver: how I do it. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 21:632–637, Apr 2006.
- [179] A. Semiz-Oysu, I. Keussen, and W. Cwikiel. Interventional radiological management of prehepatic obstruction of the splanchnic venous system. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30:688–695, 2007.
- [180] J. Serpaggi, F. Carnot, B. Nalpas, D. Canioni, J. Guéchet, P. Lebray, A. Vallet-Pichard, H. Fontaine, P. Bedossa, and S. Pol. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum. Pathol.*, 37:1519–1526, Dec 2006.
- [181] A. I. Sharara and D. C. Rockey. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 345:669–681, Aug 2001.
- [182] Y. Shiratori, F. Imazeki, M. Moriyama, M. Yano, Y. Arakawa, O. Yokosuka, T. Kuroki, S. Nishiguchi, M. Sata, G. Yamada, S. Fujiyama, H. Yoshida, and M. Omata. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann. Intern. Med.*, 132:517–524, Apr 2000.
- [183] C. C. Sieber, J. C. Lopez-Talavera, and R. J. Groszmann. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology*, 104:1750–1754, Jun 1993.
- [184] V. Silkauskaite, A. Pranculis, D. Mitraite, L. Jonaitis, V. Petrenkiene, and L. Kupcinskis. Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: a correlation with disease severity and variceal bleeding. *Medicina (Kaunas)*, 45:8–13, 2009.
- [185] M. T. Soyer, R. Ceballos, and J. S. Aldrete. Reversibility of severe hepatic damage caused by jejunoileal bypass after re-establishment of normal intestinal continuity. *Surgery*, 79:601–604, May 1976.
- [186] S. Strahl and K. P. Maier. [Risk-classification in liver cirrhosis]. *Praxis (Bern 1994)*, 95:1275–1281, Aug 2006.

- [187] B. Taouli, R. L. Ehman, and S. B. Reeder. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol*, 193:14–27, Jul 2009.
- [188] G. Tarantino, V. Citro, P. Conca, A. Riccio, M. Tarantino, D. Capone, M. Cirillo, R. Lobello, and V. Iaccarino. What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis? *BMC Gastroenterol*, 9:89, 2009.
- [189] D. Thabut, R. Moreau, and D. Lebrec. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 53:683–694, Feb 2011.
- [190] U. Thalheimer, L. Bellis, C. Puoti, and A. K. Burroughs. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as a guide for prophylaxis and therapy of bleeding and rebleeding? No. *Eur. J. Intern. Med.*, 22:5–7, Feb 2011.
- [191] W. E. Torres, L. F. Whitmire, K. Gedgudas-McClees, and M. E. Bernardino. Computed tomography of hepatic morphologic changes in cirrhosis of the liver. *J Comput Assist Tomogr*, 10:47–50, 1986.
- [192] N. Toubia and A. J. Sanyal. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med. Clin. North Am.*, 92:551–574, May 2008.
- [193] G. Treiber, A. Csepregi, and P. Malfertheiner. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis*, 23:6–10, 2005.
- [194] M. H. Tsai. Splanchnic and systemic vasodilatation: the patient. *J. Clin. Gastroenterol.*, 41 Suppl 3:S266–271, 2007.
- [195] T. Tsertsvadze, E. Dolmazashvili, A. Abutidze, L. Sharvadze, and M. Karchava. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by transient elastography among patients with chronic HBV and HCV infection in Georgia. *Georgian Med News*, pages 38–42, Dec 2008.
- [196] D. C. Valla. Primary Budd-Chiari syndrome. *J. Hepatol.*, 50:195–203, Jan 2009.
- [197] R. J. van Geuns, P. A. Wielopolski, H. G. de Bruin, B. J. Rensing, P. M. van Ooijen, M. Hulshoff, M. Oudkerk, and P. J. de Feyter. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis*, 42:149–156, 1999.
- [198] E. Vanheule, A. M. Geerts, J. Van Huysse, D. Schelfhout, M. Praet, H. Van Vlierberghe, M. De Vos, and I. Colle. An intravital microscopic study of the hepatic microcirculation in cirrhotic mice models: relationship between fibrosis and angiogenesis. *Int J Exp Pathol*, 89:419–432, Dec 2008.
- [199] A. Viallet, D. Marleau, M. Huet, F. Martin, A. Farley, J. P. Villeneuve, and P. Lavoie. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology*, 69:1297–1300, Dec 1975.

- [200] W. W. Vilas-Boas, A. Ribeiro-Oliveira, R. M. Pereira, R. d. a. C. Ribeiro, J. Almeida, A. P. Nadu, A. C. Simões e Silva, and R. A. dos Santos. Relationship between angiotensin-(1-7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 15:2512–2519, May 2009.
- [201] C. Villanueva and J. Balanzo. Variceal bleeding : pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs*, 68:2303–2324, 2008.
- [202] F. Vizzutti, U. Arena, R. G. Romanelli, L. Rega, M. Foschi, S. Colagrande, A. Petrarca, S. Moscarella, G. Belli, A. L. Zignego, F. Marra, G. Laffi, and M. Pinzani. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*, 45:1290–1297, May 2007.
- [203] A. von Herbay, T. Frieling, and D. Häussinger. Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound*, 28:332–339, Sep 2000.
- [204] J. Vorobioff, J. E. Bredfeldt, and R. J. Groszmann. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*, 87:1120–1126, Nov 1984.
- [205] M. Wadhawan, S. Dubey, B. C. Sharma, S. K. Sarin, and S. K. Sarin. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child's status. *Dig. Dis. Sci.*, 51:2264–2269, Dec 2006.
- [206] K. Wallace, A. D. Burt, and M. C. Wright. Liver fibrosis. *Biochem. J.*, 411:1–18, Apr 2008.
- [207] N. Watanabe, S. Takashimizu, Y. Nishizaki, S. Kojima, T. Kagawa, and S. Matsuzaki. An endothelin A receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J. Gastroenterol.*, 42:775–782, Sep 2007.
- [208] A. Weber, S. Krebs, C. Lenhardt, S. Wagenpfeil, R. M. Schmid, and E. Schulte-Frohlinde. Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.*, Jul 2009.
- [209] M. J. Wexler and L. D. MacLean. Massive spontaneous portal-systemic shunting without varices. *Arch Surg*, 110:995–1003, Aug 1975.
- [210] H. Xu, X. Kong, Y. Xiong, and X. Zhang. MR features of regenerative nodules and dysplastic nodules in the cirrhotic liver. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 25:601–603, 2005.

- [211] J. Xu, H. Cao, H. Liu, and Z. Y. Wu. Role of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in hyperdynamic splanchnic circulation of portal hypertension. *HBPD INT*, 7:503–508, Oct 2008.
- [212] Z. Yang, G. Han, Q. Wu, X. Ye, Z. Jin, Z. Yin, X. Qi, M. Bai, K. Wu, and D. Fan. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 25:1718–1725, Nov 2010.
- [213] J. L. Yeh, Y. C. Peng, C. F. Tung, G. H. Chen, W. K. Chow, C. S. Chang, H. Z. Yeh, and S. K. Poon. Clinical predictors of large esophagogastric varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig. Dis. Sci.*, 47:723–729, Apr 2002.
- [214] J. L. Yeh, Y. C. Peng, C. F. Tung, D. Y. Yang, W. H. Hu, W. K. Chow, H. Z. Yeh, and G. H. Chen. Clinical significance and prediction factors of gastric varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 50:1603–1608, 2003.
- [215] A. Zaman, T. Becker, J. Lapidus, and K. Benner. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch. Intern. Med.*, 161:2564–2570, Nov 2001.
- [216] A. Zaman, R. Hapke, K. Flora, H. R. Rosen, and K. Benner. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 94:3292–3296, Nov 1999.
- [217] E. M. Zardi, V. Uwechie, D. Caccavo, N. M. Pellegrino, F. Cacciapaglia, F. Di Matteo, A. Dobrina, V. Laghi, and A. Afeltra. Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance. *J. Gastroenterol.*, 44:76–83, 2009.
- [218] D. Zhang, J. Hao, and N. Yang. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Aug 2009.
- [219] X. P. Zhou, T. Lu, Y. G. Wei, and X. Z. Chen. Liver volume variation in patients with virus-induced cirrhosis: findings on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 189:W153–159, Sep 2007.
- [220] W. J. Zwiebel. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. *Semin. Ultrasound CT MR*, 16:34–48, Feb 1995.

Anhang

Tabelle zur Bilddatenerhebung

Datum	Reader			
Patienten-Name	Geburtsdatum	Datum Bildgebung	Art der Bildgebung	Datum TIPSS

CT & MRT

Leber

Lebergröße [cm]	Länge		Breite	Coronare Tiefe [cm]
Größe linker Leberlappen	Länge	Breite	Relation Leber zu linkem Leberlappen [cm/cm]	
linker Lappen bikonvex?	j/n			
Größe des Lobus Caudatus [cm]		Länge	Breite	
	im axialen Schnitt			
	im coronaren Schnitt			
Zirrhosetyp	grobknotig	feinknotig	wellige Oberfläche	
Regeneratknoten	j/n	< 5	5 - 10	> 10

MRT

Signalalteration Regeneratknoten	T1	Ausprägung (visuell)	T2	
		Hypointens		
		Isointens		
		hyperintens		

CT

Erscheinungsbild Regeneratknoten	hypodens	hyperdens

CT & MRT**Gefäße**

PfortaderØ [cm] vor der Bifurkation			
Pfortaderthrombose	rechts	links	beidseits Vor Bifurkation
A. hepatica	maximaler Ø [cm]		
V. umbilicalis	Ø [cm]	Rekanalisation?	
Aorta	Ø am Abgang des Tr. coeliacus [cm]		
Relation Ø V. portae zu Ø Aorta [cm/cm]			
Relation Ø A. hepatica zu Ø Hauptstamm V. portae [cm/cm]			
Relation Ø V. umbilicalis zu Ø Hauptstamm V. portae [cm/cm]			

Fundusvarizen	j/n	Anzahl		
		gering		
		mäßig		
		ausgeprägt		
Ösophagusvarizen	j/n	Anzahl		
		gering		
		mäßig		
		ausgeprägt		
Spleno-gastrale Kollateralen	j/n	Anzahl		
		gering		
		mäßig		
		ausgeprägt		
Spleno-renale Kollateralen	j/n	Anzahl		
		gering		
		mäßig		
		ausgeprägt		
Aszites	j/n	Quadranten	Quantifikation [wenig, mittel, viel]	Kurzachse [cm]
		oben rechts 1		perihepatisch
		oben links 2		perilienal
		unten rechts 3		-----
		unten links 4		-----

Milz

Milzgröße [cm]	Länge	Breite	Coronare Tiefe
Spleno-hepatischer Quotient [cm/cm]			

gastrointestinale Stauungsödeme

Gallenblase	
Dünndarm	
Dickdarm	

Pleura

Pleuraerguss	Quantifikation			
		nichts	< 500 ml	≥ 500 ml
	rechts			
	links			
	beidseits			

Besonderheiten

--

6 Dank

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Privatdozent Dr. C. König für die Übernahme der Doktorvaterschaft, das Engagement und den hohen Zeitaufwand für die Readingsitzungen und die hilfreichen Verbesserungsvorschläge und Anregungen bedanken.

Ebenso herzlich gilt mein Dank Herrn Dr. B. Wiesinger, der die Arbeit zeitaufwändig mit Engagement betreut hat und mir bei allen Fragen zur Seite stand.

Auch Herrn Dr. Kramer und Herrn Dr. Schmehl möchte ich herzlich danken, die durch die Readingsitzungen großen Zeitaufwand auf sich genommen und dadurch ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei dieser Arbeit wurde die statistische Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Herrn C. Meisner herzlich bedanken.

Meine Familie hat mich in allen Lebensabschnitten bedingungslos unterstützt, ihr gilt besonderer Dank.