

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin I  
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,  
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Sonographische Befunde von Patienten mit Budd-  
Chiari-Syndrom (BCS)**

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

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

**vorgelegt von**

**Voigtländer, Hendrik**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N.P. Malek

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. W.G. Zoller

Tag der Disputation: 27.07.2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	8
Abbildungsverzeichnis .....	11
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>12</b>
1.1 Definition des Budd-Chiari-Syndroms .....	12
1.1.1 Klassifikation des Budd-Chiari-Syndroms .....	12
1.2 Klinik des BCS .....	14
1.2.1 Ursachen des Budd-Chiari-Syndroms.....	14
1.2.1.1 Schwangerschaft .....	15
1.2.2 Folgen des BCS.....	15
1.2.2.1 Kollateralen beim BCS.....	15
1.2.2.2 Hepatozelluläres Karzinom beim BCS.....	16
1.2.2.3 Knoten beim BCS .....	16
1.3 Diagnostik des BCS .....	17
1.3.1 Sonographie des BCS .....	18
1.3.1.1 Sonographische Grundlagen – B-Bild .....	18
1.3.1.2 Dopplersonographie .....	18
1.3.1.3 Kontrastmittelsonographie .....	19
1.3.1.4 Sonographische Zeichen des BCS.....	20
1.3.2 CT des BCS.....	21
1.3.3 MRT des BCS.....	22
1.3.4 Labor.....	23
1.4 Therapie des BCS.....	23
1.5 Prognostische Kriterien des BCS.....	25

1.6 Fragestellung .....	26
<b>2. Patienten und Methodik.....</b>	<b>27</b>
2.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
2.2 Patienten.....	27
2.2.1 Demographische Daten .....	28
2.2.2 BCS spezifische Daten .....	28
2.2.3 Klinische Informationen.....	28
2.3 Diagnostik .....	29
2.3.1 Sonographie .....	29
2.3.2 Computertomographie .....	30
2.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	31
2.3.4 Venographie .....	32
2.3.5 Labor.....	32
2.4 Therapie.....	33
2.4.1 Verlauf der Therapie .....	33
2.5 Datenaufnahme.....	35
2.6 Statistik .....	35
2.7 Literaturrecherche .....	36
<b>3. Ergebnis.....</b>	<b>37</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	37
3.1.1 Aufnahme ins UKT.....	38
3.2 BCS Ätiologie / Epidemiologie .....	39
3.3 Klinische Zeichen von Patienten mit BCS .....	40
3.4 Diagnostik .....	40
3.4.1 Sonographie .....	41
3.4.1.1 Sonographische Untersuchung von BCS-Fällen .....	41

3.4.1.2 Sonographische Zeichen.....	43
3.4.2 Computertomographie .....	46
3.4.3 Magnetresonanztomographie .....	50
3.4.4 Venographie .....	51
3.4.5 Vergleich der diagnostischen Bildgebung .....	51
3.4.6 Labor.....	53
3.4.6.1 Genetik .....	55
3.5 Therapie.....	55
3.5.1 Verlauf der Therapie .....	56
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>61</b>
4.1 Epidemiologische Daten .....	61
4.2 Diagnostik des BCS .....	62
4.2.1 Bildgebende Diagnostik .....	64
4.2.2 Genetik und Labor .....	67
4.3 Therapie.....	68
4.3.1 Veränderung während der Therapie .....	70
4.4 Prognostische Kriterien .....	71
4.5 Methodik .....	71
4.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	72
4.6 Schlussfolgerung.....	73
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>74</b>
Literaturverzeichnis.....	76
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	84
Veröffentlichungen .....	85
Danksagung.....	86

## Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AC	Antikoagulantien
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCS	Budd-Chiari-Syndrom
ce	Contrast enhanced
CML	Chronische myeloische Leukämie
CT	Computertomographie
CW-Doppler	Continuous-wave-Doppler
dB	Dezibel
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ET	Essentielle Thrombozythämie
FKDS	Farbkodierte Doppelsonographie
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
HASTE	Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo
HCC	Hepatozelluläres Carcinom
ICD-10	International Classification of Diseases 10
INR	International Normalized Ratio
IQA	Interquartilabstand
JAK 2	Janus-Kinase 2
KM-Sonographie	Kontrastmittel-Sonographie
LTx	Lebertransplantation
LV	Lebervene
MCL	Medioclavicularline
MELD	Model of End Stage Liver Diseases
MHz	Megahertz

ML	Mittelline
mm	Millimeter
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
MV	Milzvene
NMH	Niedermolekulares Heparin
PI	Prognostik Index
PMF	Primäre Myelofibrose
PTFE	Polytetraflourethylen
PV	Polycythaemia vera
PW-Doppler	Pulsed-wave-Doppler,
RFA	Radiofrequenzablation
RF	Raumforderung
RI	Resistance Index
s	Sekunden
s.o.	Siehe oben
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UKT	Universitätskrankenhaus Tübingen
US	Ultraschall
VCI	Vena cava inferior
V. a.	Verdacht auf
VOD/SOS	Veno-occlusive Disease/sinusoidal obstruction syndrome S. o. S. = Lebervenenverschlusskrankheit
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
µm	Mikrometer

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Klassifikationen des Budd-Chiari Syndroms [Ludwig et al, 1990, Liver, 2016, Chaubal et al., 2006, Bansal et al., 2018, Hoffmann et al., 2021].....	13
<b>Tabelle 2</b> Darstellung des schrittweisen diagnostischen (A.) und therapeutischen (B.) Managements beim Budd-Chiari-Syndrom, Fortschreiten der Stufen bei Misserfolg der vorherigen Stufe [Janssen et al., 2003, DeLeve et al., 2009, Hoffmann et al., 2021] .....	17
<b>Tabelle 3</b> Zusammenfassung der sonographischen Untersuchungsbefunde beim Budd-Chiari-Syndrom [Chaubal et al., 2006] .....	20
<b>Tabelle 4</b> Zusammenfassung der computertomographischen Untersuchungsbefunde beim Budd-Chiari-Syndrom [Bansal et al., 2018].....	21
<b>Tabelle 5</b> Zusammenfassung der magnetresonanztomographischen Untersuchungsbefunde beim Budd-Chiari-Syndrom [Bansal et al., 2018].....	22
<b>Tabelle 6</b> Aufnahmegründe von Patienten im UKT .....	29
<b>Tabelle 7</b> Merkmale bei den Sonographie-Befunden.....	29
<b>Tabelle 8</b> Merkmale bei den CT-Befunden .....	30
<b>Tabelle 9</b> Merkmale bei den MRT-Befunden .....	31
<b>Tabelle 10</b> Laborwerte mit verwendeten Grenzwerten .....	32
<b>Tabelle 11</b> Therapieart, Veränderung in der Therapie und verwendete Antikoagulation bei Patienten mit BCS.....	33
<b>Tabelle 12</b> Parameter über den Verlauf der Erkrankung .....	34
<b>Tabelle 13</b> Geschlechter- und Altersverteilung in der BCS- und Kontrollgruppe (Control) .....	38
<b>Tabelle 14</b> Aufnahmegründe für Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und der Kontrollgruppe (Control) im UKT .....	38
<b>Tabelle 15</b> Art und Lokalisation der obstruierten Gefäße bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=25) im UKT.....	39
<b>Tabelle 16</b> Klinische Zeichen bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und der Kontrollgruppe (Control) .....	40
<b>Tabelle 17</b> Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte für die sonographischen Befunde bei Patienten mit BCS im 95% Konfidenzintervall..	41

<b>Tabelle 18</b> Sonographische Untersuchungsabläufe von Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und der Kontrollgruppe (Control) .....	41
<b>Tabelle 19</b> Sonographische Zeichen bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und der Kontrollgruppe (Control)) [Hoffmann et al., 2021] .....	45
<b>Tabelle 20</b> CT-Untersuchung bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und der Kontrollgruppe (Control) .....	46
<b>Tabelle 21</b> CT-Untersuchung bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom.....	47
<b>Tabelle 22</b> Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte für die CT-Untersuchung bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom im 95% Konfidenzintervall .....	47
<b>Tabelle 23</b> CT und Sonographie kombiniert zur bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom .....	49
<b>Tabelle 24</b> Obstruktion im CT bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und in der Kontrollgruppe (Control) .....	49
<b>Tabelle 25</b> Venographie bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und in der Kontrollgruppe (Control) .....	51
<b>Tabelle 26</b> Vergleich von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte für die Sonographie und CT für Obstruktionen beim Budd-Chiari-Syndrom.....	52
<b>Tabelle 27</b> Zeitlicher Verlauf von der Aufnahme im UKT zur sonographischen und computertomographischen Untersuchung im Vergleich .....	52
<b>Tabelle 28</b> Vergleich von CT und Sonographie der Obstruktionen beim BCS .	53
<b>Tabelle 29</b> Laborwerte mit Grenzwerten für Patienten mit und ohne BCS.....	53
<b>Tabelle 30</b> Myeloproliferative Neoplasien und Mutation bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und bei der Kontrollgruppe (Control) .....	55
<b>Tabelle 31</b> Angewendete initiale Therapie und Antikoagulantien (AC) bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=25) im UKT .....	56
<b>Tabelle 32</b> Anzahl und Zeitraum der Nachuntersuchungen (2005-2018) bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=20) im UKT .....	57
<b>Tabelle 33</b> Veränderung in der Therapie bei Patienten (n=5) mit Budd-Chiari-Syndrom.....	57

<b>Tabelle 34</b> Zunahme der Bildgebung im Beobachtungszeitraum (2005-2018) für Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=25) im UKT .....	58
<b>Tabelle 35</b> Bildgebung bei der ersten Nachuntersuchung für Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom im UKT .....	58
<b>Tabelle 36</b> Anzahl der bildgebenden Nachuntersuchungen mit Leberdarstellung im Beobachtungszeitraum (2005-2018) von Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=20).....	58
<b>Tabelle 37</b> Folgen des Budd-Chiari-Syndroms bei Patienten mit BCS im Beobachtungszeitraum (2005-2018, n=18) .....	59
<b>Tabelle 38</b> Individuelle Verläufe von Patienten des Budd-Chiari-Syndroms (n=25) im Beobachtungszeitraum (2005-2018) .....	60
<b>Tabelle 39</b> Vergleich der Sensitivität und Spezifität für die bildgebende Diagnostik zwischen Tübingen und der Literatur .....	66

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Flussdiagramm mit Aufteilung, Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten mit ICD I82.0 in BCS-Gruppe (n=25) und der Kontrollgruppe (Control, n=45) ..... 37
- Abbildung 2** Sonographische Befunde bei Patienten mit BCS. A-D: 46-jährigen Patienten mit einer partiellen Obstruktion in der linken Lebervene im Übergang zur Vena cava bei Z.n. erweiterte Hemihepatektomie bei Klatskin 4 Tumors. E-F: 30-jährige Patientin mit einer kompletten Obstruktion der rechten und mittleren Lebervene bei partieller Obstruktion der linken Lebervene. Bild A: eingeschränkte Darstellbarkeit zufließender Äste zur linken Lebervene, Bild B: Darstellung einer partiellen Obstruktion im Übergang zur VCI mittels FKDS, Bild C: Aszites um die Milz bei Splenomegalie, Bild D: Aliasing mit Obstruktion im PW-Doppler, Bild E: Darstellung eines deutlich vergrößerten Lobus caudatus, Bild F: Darstellung einer Splenomegalie [Hoffmann et al., 2021] ..... 43
- Abbildung 3** CT-Abdomen: 46-jährigen BCS-Patienten bei bekanntem Z.n. erweiterter Hemihepatektomie bei Klatskin 4 Tumor mit Obstruktion in der linken Lebervene am perivenösen Übergang zur Vena cava (siehe Abb. 2, Bild A-D für Sonographie-Befund). Bild A und B: Kontrastmittelaussparung (Thrombus) im perivenösen Übergang zur Vena cava inferior, Bild C: Kontrastmittelaussparung (Thrombus) entlang einer Lebervene. .... 48
- Abbildung 4** MRT-Leber: 53-jährigen Patienten aus dem UKT mit einer Obstruktion in der Vena cava inferior und rechten Lebervene bei bekannter Leberzirrhose bei Hepatitis C, therapieresistentem Aszites und deutlicher Hepatosplenomegalie. Bild A und B: T1 mit KM in der venösen Phase, Bild C: T2-HASTE-Sequenz (Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo) Bild D: T1-VIBE-Sequenz (Volume Interpolated Breathhold Examination) ..... 50

# 1. Einleitung

Das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) ist nach seinen Entdeckern George Budd und Hans Chiari benannt. 1845 beschrieb der englische Arzt George Budd einige Fälle von Patienten mit posthepatischem Block bei Abflussstörungen im Bereich der Venae hepaticae [Budd, 1846]. 1899 folgte der österreichische Hans Chiari mit weiteren Fällen [Chiari, 1899].

## 1.1 Definition des Budd-Chiari-Syndroms

Das BCS ist eine Obstruktion des venösen Leberausflusses [DeLeve et al., 2009, Janssen et al., 2003, Liver, 2016]. Als Obstruktion zählt dazu ein kompletter oder partieller Verschluss der Lebervenen [Liver, 2016]. Das BCS ist eine seltene Erkrankung. Inzidenzen werden von 0,01 bis 2,5 pro einer Million Personen beschrieben [Valla, 2018, Grus et al., 2017]. Die östlich/asiatischen Länder zeigen dabei höhere Inzidenzen als die westlichen Länder [Valla, 2018].

Ausgeschlossen vom BCS werden Obstruktionen, welche durch Herzerkrankungen, Perikarderkrankungen oder durch die Lebervenenverschlusskrankheit [Veno-occlusive Disease (VOD)/sinusoidal obstruction syndrome (SOS)] hervorgerufen werden [Liver, 2016, Valla and Cazals-Hatem, 2018]. Unter der Lebervenenverschlusskrankheit versteht man eine nicht thrombotische Obstruktion der Lebervenen und Lebersinusoide durch eine toxische diffuse Schädigung der zentrilobulären Zonen der Leber [DeLeve et al., 2002].

### 1.1.1 Klassifikation des Budd-Chiari-Syndroms

Das BCS wird nach vier Kategorien (Tabelle 1) eingeteilt: nach der Lokalisation der Obstruktion, der Art der Obstruktion, der Dauer und dem Schweregrad der Erkrankung. Als Lokalisation des BCS kommen die kleinen und großen Lebervenen sowie die Vena cava inferior (VCI) in Frage [Ludwig et al., 1990]. Die

Einteilung der Art der Obstruktion erfolgt nach primär und sekundär. Im Laufe der Jahre unterlag diese Definition einigen Änderungen [Janssen et al., 2003]. Früher war das primäre BCS definiert als eine Obstruktion innerhalb des venösen Gefäßsystems und das sekundäre BCS als eine Obstruktion des venösen Ausflusses durch eine außerhalb des Gefäßsystems liegende Veränderung [Okuda et al., 1998]. Nach der neuesten Definition der Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (EASL) wird das primäre BCS definiert als eine rein thrombotische Obstruktion des venösen Ausflusses, das sekundäre BCS umfasst alle anderen Formen [Liver, 2016]. Die Schwere des BCS wird nach fulminant und non-fulminant eingeteilt [Janssen et al., 2003]. Die Dauer wird nach akut, subakut und chronisch unterteilt [Chaubal et al., 2006].

**Tabelle 1** Klassifikationen des Budd-Chiari Syndroms [Ludwig et al, 1990, Liver, 2016, Chaubal et al., 2006, Bansal et al., 2018, Hoffmann et al., 2021]

	Definition
<b>Ort</b>	
<b><i>Kleine Lebervene</i></b>	Beinhaltet die Zentralvenen, Lebersinusoide und interlobularen Venen. Diese Venen können nicht im Ultraschall oder in der Venographie dargestellt werden.
<b><i>Große Lebervene</i></b>	Beinhaltet die sublobularen und segmentalen Venen. Diese können durch Ultraschall und Venographie dargestellt werden.
<b><i>VCI</i></b>	Das Segment der Vena cava inferior von der Einmündung der rechten, mittleren und linken Lebervene bis zum Eintritt ins rechte Atrium
<b><i>Kombinierte Obstruktion</i></b>	Kombination aus der Obstruktion der großen Lebervenen und der VCI
<b>Art der Obstruktion</b>	
<b><i>Primär</i></b>	Thrombotische Obstruktion in Abwesenheit von Kompression oder Invasion raumfordernder Läsionen, wie bösartiger Tumoren oder Parasiten
<b><i>sekundär</i></b>	Alle anderen
<b>Dauer und Schweregrad</b>	

<b>Fulminant</b>	Hepatische Enzephalopathie innerhalb von 8 Wochen nach Auftreten eines Ikterus
<b>Akut</b>	kurze Dauer (<1 Monat), Aszites, hepatische Nekrose ohne Anzeichen von hepatischen Kollateralen
<b>Subakut</b>	Schleichender Beginn (1-6 Monate), Aszites, minimale hepatische Nekrosen, portale und venös-hepatische Kollateralen
<b>Chronisch</b>	Symptome der subakuten Form (>6 Monate) und Komplikationen einer Leberzirrhose

VCI= Vena cava inferior

## 1.2 Klinik des BCS

Das BCS hat eine Vielzahl an unspezifischen Symptomen wie Aszites, Ödeme, Lebervergrößerung, Oberbauchschmerzen, Ikterus, Varizen. Die Spanne der Symptome ist äußerst weit. Sie reicht von asymptomatisch (bis zu 20% der Fälle) über Zeichen einer chronischen Lebererkrankung bis hin zum fulminanten Leberversagen [Boozari et al., 2008, DeLeve et al., 2009, Hadengue et al., 1994, Liver, 2016, Singh et al., 2000].

### 1.2.1 Ursachen des Budd-Chiari-Syndroms

Erkrankungen mit prothrombotische Bedingungen finden sich gehäuft bei Patienten mit BCS [Oldakowska-Jedynak et al., 2014]. Zu diesen Erkrankungen zählen die myeloproliferative Neoplasie (MPN), das Antiphospholipid-Syndrom, paroxysmale nächtliche Hämaturie, Morbus Behcet, Faktor V-Leiden-Mutation, Faktor II-Mutation, Protein C und S Defizit, Antithrombindefizit, Plasminogendefizit, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Hyperhomocysteinämie und der TT677 MTHFR Genotyp [Than and Neuberger, 2013, Oldakowska-Jedynak et al., 2014, Horton et al., 2008, Darwish Murad et al., 2009, DeLeve et al., 2009, Loomes et al., 2011]. In seltenen Fällen kann das BCS postoperativ entstehen [Assoignon et al., 2014].

### **1.2.1.1 Schwangerschaft**

Eine Schwangerschaft allein reicht nicht aus, um ein BCS zu entwickeln [Rautou et al., 2009, Aggarwal et al., 2013]. Bei bekannten prothrombotischen Bedingungen bzw. einer Hyperkoagulabilität vor der Schwangerschaft ist jedoch mit einem erhöhten Risiko einer Obstruktion zu rechnen [Schutt and Minuk, 2007, Singh et al., 2000]. Das BCS kann sich während der Schwangerschaft oder nach der Kindesgeburt manifestieren [Khuroo and Datta, 1980]. Schnelle Diagnostik und Therapiebeginn sind wichtig für ein gutes mütterliches und kindliches Outcome [Than and Neuberger, 2013]. Die Therapie entspricht dem eines normalen BCS-Patienten [Aggarwal et al., 2013]. Das Outcome bei den Frauen ist gut, das foetale Outcome wird durch die prothrombotischen Bedingungen in der Mutter negativ beeinflusst [Aggarwal et al., 2013].

### **1.2.2 Folgen des BCS**

Durch die veränderte Hämodynamik in der Leber kommt es zu Anpassungen des Körpers [Tanaka and Wanless, 1998]. Die Entstehung von Kollateralen und regenerativen Knoten sind dabei typisch [Faraoun et al., 2016, Tanaka and Wanless, 1998]. Ein Übergang zum hepatozelluläres Karzinom (HCC) wird in einzelnen Fällen berichtet [Jang et al., 2003].

#### **1.2.2.1 Kollateralen beim BCS**

Intrahepatische Kollateralen sind mit einer Sensitivität bis 90% bei einer Spezifität bis 85% ein Zeichen des BCS [Faraoun et al., 2016]. Bei den intrahepatischen Kollateralen werden zwei Verläufe beobachtet. Bei der ersten Form entstehen Kollateralen, die sich über subcapsuläre Venen zu den systemischen Gefäßen ziehen. Bei der anderen Form ziehen Kollateralen innerhalb der Leber von verschlossenen zu unverschlossenen Lebersegmenten [Cho et al., 1996].

Extrahepatische Kollateralen treten gehäuft beim BCS auf [Boozari et al., 2008]. Bei den extrahepatischen Kollateralen können vier Formen beobachtet werden.

Bei der ersten Form ziehen die Kollateralen zu den oberflächlichen Venen, bei den drei anderen Formen zu den tiefliegenden Venen: über die linke Nierenvene zur Vena hemiazygos, über die vertebrolumbalen Venen zur Vena azygos oder über die Vena phrenica inferior zur Vena pericardiophrenica [Cho et al., 1996].

### **1.2.2.2 Hepatozelluläres Karzinom beim BCS**

Ob das HCC gehäuft bei BCS auftritt ist noch nicht abschließend geklärt. Je nach Studie schwankt die Prävalenz zwischen 2-51,6% [Ren et al., 2013]. Allerdings entspricht die Inzidenz vom HCC bei BCS-Patienten eher der normalen Population [Park et al., 2012]. In einer Untersuchung aus Japan wurde über eine Untersuchungsdauer von 15 Jahren bei 6,4% der BCS-Patienten eine HCC-Entstehung beobachtet [Okuda et al., 1995]. Beim BCS assoziierten HCC wird von einem anderen Entstehungsprozess als bei HBV assoziiertem HCC ausgegangen, da die Invasivität des BCS assoziierten HCC niedriger ist als beim HBV assoziierten [Shin et al., 2004]. BCS mit nachfolgendem HCC ist ungewöhnlich [Havlioglu et al., 2003]. Für BCS-Patienten mit einem HCC ist die TACE eine effektive Behandlungsoption [Liu et al., 2013]. Ein Stenting der Obstruktion von BCS-Patienten beeinflusst nicht die Entwicklung eines HCC [Moucari et al., 2008].

### **1.2.2.3 Knoten beim BCS**

Als Reaktion auf veränderte Flussbedingungen in der Leber können multiazinäre regenerative Knoten entstehen, welche zu venoportalen oder zu venozentralen Zirrhosen führen [Tanaka and Wanless, 1998]. Die Knoten sind bis zu 3 cm groß, multipel und zu 70 % hypervaskulär. Ab einer Größe von mehr als 1 cm ist eine zentrale Narbe charakteristisch [Maetani et al., 2002, Flor et al., 2010]. Die Knoten zeigen in der Bildgebung - Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) - verschiedene morphologische Charakteristiken von regenerativen, fokal hyperplastischen und hepatozellulären

Adenomen [Brancatelli et al., 2002, Grazioli et al., 2017]. Obwohl der Blutfluss verändert und inkonstant ist, handelt es sich oftmals um regenerative Knoten [Ibarrola et al., 2004]. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Knoten maligne entarten [Brancatelli et al., 2002].

### 1.3 Diagnostik des BCS

Zur Diagnostik hat sich ein schrittweises Management bewährt (Tabelle 2) [Seijo et al., 2013, Wang et al., 2005, Valla, 2018]. Für die Diagnostik des BCS werden die Sonographie, CT, MRT und die Venographie verwendet [DeLeve et al., 2009]. Die Sonographie mittels Doppler ist erstes Mittel der Wahl zur Diagnostik eines BCS [Janssen et al., 2003]. Die invasive Venographie wird i.d.R. mit einer transjugulär intrahepatisch portosystemisch Shunt (TIPSS)-Anlage durchgeführt [Plessier et al., 2006].

Bei der Bildgebung des BCS werden direkte und indirekte Zeichen unterschieden. Unter direkte Zeichen fallen die Leberventhrombose und -stenose, unter indirekte Zeichen die perfusionsbedingten Veränderung der Leber, wie z.B. die Ausbildung von Kollateralen oder regenerative Knoten [Faraoun et al., 2016, DeLeve et al., 2009]. Die direkten und indirekten Zeichen können in allen bildgebenden Verfahren beobachtet werden, allerdings ist die Darstellung bei den jeweiligen Verfahren unterschiedlich [Bansal et al., 2018].

**Tabelle 2** Darstellung des schrittweisen diagnostischen (A.) und therapeutischen (B.) Managements beim Budd-Chiari-Syndrom, Fortschreiten der Stufen bei Misserfolg der vorherigen Stufe [Janssen et al., 2003, DeLeve et al., 2009, Hoffmann et al., 2021]

Schritt	A. Diagnostik	B. Therapie
1	FKDS ↓	Antikoagulation ↓
2	MRT/CT-Bildgebung ↓	Stenting / Angioplastie ↓
3	Venographie ↓	TIPSS oder chirurgischer Shunt ↓

4	Leberentnahme	Lebertransplantation
---	---------------	----------------------

FKDS= Farbkodierte Dopplersonographie, TIPSS= transjugulärer intrahepatischer Shunt

### 1.3.1 Sonographie des BCS

Das BCS kann mit Hilfe der B-Bild-Sonographie bereits vermutet und anschließend mit der Doppler- und Kontrastmittel-Sonographie bestätigt werden.

#### 1.3.1.1 Sonographische Grundlagen – B-Bild

Die Sonographie ist eine nicht invasive, kostengünstige und i.d.R. gut verfügbare Untersuchung [Fröhlich et al., 2002]. Dabei werden Schallwellen im MHz-Bereich durch piezoelektrische Kristalle aus den Schallköpfen versendet und empfangen, die empfangenen Signale werden je nach Laufzeit und Stärke in Grau-, Weiß- und Schwarztöne umgewandelt und zu einem B-Bild verarbeitet. Für die Abdomensonographie wird ein 3,5 MHz-Schallkopf verwendet. Mit diesem Schallkopf ist theoretisch eine Auflösung von Strukturen bis 0,5 mm möglich. Die Organe im Oberbauch eignen sich aufgrund ihrer anatomische Lage besonders gut für die Sonographie [Delorme and Debus, 2005, Fröhlich et al., 2002]. Selbst cavo-hepato-atriale Kollateralen können in der B-Bild-Sonographie verlässlich dargestellt werden [Gai et al., 2014].

#### 1.3.1.2 Dopplersonographie

Die Dopplersonographie wird zur Darstellung von Fluss in den Gefäßen verwendet. Dafür gibt es drei Verfahren: den Continuous-Wave- (CW-) Doppler, den Pulsed-Wave-(PW-)Doppler und die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS). Die Funktionsweise geschieht dabei ähnlich durch Senden und Empfangen, allerdings durch Messen der Frequenzverschiebung im kHz-Bereich, bedingt durch die Blutflussgeschwindigkeit. Dadurch können mithilfe des Doppler-Shifts die Flussgeschwindigkeit und Flussrichtung berechnet werden. Die Berechnung ist winkelabhängig. Um ein verlässliches Ergebnis zu erhalten, wird

ein Winkel von  $<60^\circ$ , optimal  $<30^\circ$  zum Gefäß benötigt [Delorme and Debus, 2005, Fröhlich et al., 2002]. Für die Detektion des BCS ist die Dopplersonographie ein sehr hilfreiches Tool [Hosoki et al., 1989, Ralls et al., 1992].

### **1.3.1.3 Kontrastmittelsonographie**

Bei der Kontrastmittelsonographie (KM-Sonographie) werden Mikrobubbles mit einem Durchmesser um 1-5  $\mu\text{m}$  intravenös injiziert. Dies führt zu einem verstärkten Ultraschallsignal von ca. 20-30 Dezibel (dB) [Delorme and Debus, 2005]. Das Signal wandert als Bolus mit dem Blut. In der Leber werden je nach Zeitabstand von der Injektion drei Phasen der Verteilung unterschieden. Die erste Phase ist die arterielle Phase (10-45s nach Injektion), gefolgt von der portal-venösen Phase (45-120s nach Injektion) und zum Abschluss die späte Parenchymphase ( $>120\text{s}$  bis zum Verschwinden der Blasen nach 4-6 Minuten) [Claudon et al., 2013]. Durch das Blut-Verteilungsmuster können Leberveränderungen bezüglich Art und Malignität näher beurteilt werden [Burrowes et al., 2017, Wilson and Burns, 2006, Zhang et al., 2012, Claudon et al., 2008, Correas et al., 2001]. Leberläsionen können durch KM-Sonographie bis auf eine Größe von 3 mm erkannt werden [Leoni et al., 2010]. Die diagnostische Sicherheit liegt über 90% zum Erkennen fokaler Leberläsionen [Muller-Peltzer et al., 2017]. Die KM-Sonographie ist somit ein wichtiges Instrument für die Therapieplanung und Monitoring von Leberläsionen [Bartolotta et al., 2016]. Veränderte Flüsse in Venen, welche durch Colordoppler nicht erkannt werden können, sind mittels KM-Sonographie oft darstellbar [Yan et al., 2017]. Zur Diagnostik von Läsionen der Arterien und Thrombosen nach Lebertransplantationen ist die KM-Sonographie besser geeignet als die normale Grauwert-Sonographie [Fontanilla et al., 2013]. Durch die genaue Lokalisation von Obstruktionen kann eine bessere Auswahl chirurgischer Prozeduren erfolgen [Luo et al., 2010]. Zur Überprüfung der postoperativen Wirksamkeit zeigt sich ein Nutzen der KM-Sonographie [Luo et al., 2010].

### 1.3.1.4 Sonographische Zeichen des BCS

Für die Diagnose des BCS mittels Sonographie (Tabelle 3) wird eine Sensitivität von 75-87,5% bei einer Spezifität bis 85% angegeben [Bolondi et al., 1991, Janssen et al., 2003, Miller et al., 1993]. Man unterscheidet spezifische Zeichen wie intrahepatische Kollateralen, fehlendes Dopplersignal, veränderter Fluss in den Lebervenen, Webs (Spinnennetz) in den Lebervenenostien, echoreiche Ausfüllung der Lebervenen und unspezifische Zeichen wie eine vergrößerte Leber, Inhomogenität, Aszites, Splenomegalie, Leberzirrhose, Raumforderung in der Leber und Lobus caudatus Hypertrophie [Bansal et al., 2018, DeLeve et al., 2009, Chaubal et al., 2006]. Eine Lobus caudatus Hypertrophie tritt in bis zu 67% der Fällen auf und zeigt mit anderen spezifischen sonographischen Zeichen eine Sensitivität bis zu 100% für das BCS [Boozari et al., 2008, Miller et al., 1993].

**Tabelle 3** Zusammenfassung der sonographischen Untersuchungsbefunde beim Budd-Chiari-Syndrom [Chaubal et al., 2006]

Bild Typ	Untersuchungsbefunde
<b>B-mode</b>	
<b>Leber</b>	Hepatomegalie, selektiv vergrößerter Lobus caudatus, Leberinfarkt
<b>Lebervenen</b>	Teilweise oder komplett nicht abgrenzbare Lebervenen, Stenose mit proximaler Dilatation, intraluminale Echogenität, verdickte Gefäßwände und Thrombose
<b>VCI</b>	Kompression durch den vergrößerten Lobus caudatus, lange segmentale Obstruktion ohne Assoziation zum vergrößerten Lobus caudatus oder lokale, abgegrenzte einheitliche Obstruktion durch ein Web, einen Thrombus oder durch ein Aneurysma(ungewöhnlich)
<b>Kollateralen</b>	Intrahepatische Kollateralen, die mit den systemischen Gefäßen über subkapsuläre Kollateralen von einer verschlossenen Lebervene bis zu einer nicht verschlossenen Lebervene oder zur Lobus caudatus Vene ziehen; Lebervenen, die zu einer über den hepatischen VCI Verschluss zum rechtem Atrium und zum portal venösen System ziehen
<b>Doppler</b>	
<b>Farbdoppler</b>	Kein Fluss oder Fluss in regelwidriger Richtung in allen oder in einem Teil der Lebervenen, Stenose der Lebervenen, Aliasing in den Leberostien

<b>PW-Doppler</b>	Stenose einer Lebervene mit hoher Flussgeschwindigkeit an der Seite der Stenose; phasisch kein, umgedrehter, turbulenter oder durchgängiger Fluss in der VCI, den Lebervenen oder in beiden.
-------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PW-Doppler= Pulsed-wave Doppler VCI= Vena cava inferior

### 1.3.2 CT des BCS

Die Computertomographie ist die häufigste verwendete Bildgebung zur Diagnose des BCS mit einer Die Sensitivität von 86,1% bei einer Spezifität von 97,3%[Faraoun et al., 2016, Liu et al., 2016].

Die Computertomographie kann die unspezifischen Zeichen (z.B. extrahepatische Kollateralen), morphologische Veränderungen am Gefäßsystem und Schädigungen des Gewebes gut darstellen [Cho et al., 1996, Meng et al., 2007, Faraoun et al., 2016] und bietet für die Planung einer Intervention Vorteile [Liu et al., 2016].

Spezifische Zeichen des BCS sind für die Computertomographie (Tabelle 4) teilweise schwierig bis nicht zu erkennen [Faraoun et al., 2016]. Das häufigste Zeichen für ein BCS sind die nicht darstellbaren Lebervenen beim BCS, allerdings wird dies in bis zu 50% der Fälle bei der Computertomographie falsch gedeutet [Faraoun et al., 2016, Bansal et al., 2018].

**Tabelle 4** Zusammenfassung der computertomographischen Untersuchungsbefunde beim Budd-Chiari-Syndrom [Bansal et al., 2018]

Bild Typ	Untersuchungsbefunde
<b>CT</b>	
<b>Leber</b>	Aszites, selektiv vergrößerter Lobus caudatus, ungleichmäßige Kontrastmittelanflutung des peripheren Leberparenchym bedingt durch portale und sinusoidale Stenose und starke Kontrastmittelanflutung des zentralen Leberparenchyms. Umverteilung des Lebervolumens mit knotiger Oberfläche, Kontrastmittelanflutung in der Früh-Phase im Bereich der peripheren Leber heterogen; in der Spätphase homogene Verminderung; im vergrößerten Lobus caudatus homogene Kontrastmittelaufnahme. Multiple regenerative Knoten von 0,5-4 cm Größe;

	Multiphasisches CT - Regenerative Knoten nehmen Kontrastmittel homogen auf und zeigen in der arteriellen Phase einen erhöhten Kontrast, welcher in der portalvenösen Phase persistiert.
<b>Lebervenen</b>	Verzögerte Füllung der Lebervenen durch komplette oder partielle Obstruktion
<b>VCI</b>	Kompression durch den vergrößerten Lobus caudatus, verzögerte Füllung der VCI durch komplette oder partielle Obstruktion
<b>Kollateralen</b>	Multiple Kollateralen, Durchmesservergrößerung der Arteria hepatica im Vergleich zur Arteria splenica

VCI= Vena cava inferior

### 1.3.3 MRT des BCS

Die Magnetresonanztomographen werden als zweite diagnostische Bildgebung empfohlen mit einer Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 66,7% [Janssen et al., 2003, Lu et al., 2015]. Vor allem die 3D-contrast enhanced (ce) -MRT kann Venen in der Leber, die VCI und Kollateralen extra- und intrahepatisch exakt darstellen [Wang et al., 2011]. Dadurch ist die Magnetresonanztomographie ein hilfreiches Tool für die Entscheidungsfindung, Planung und ggf. interventionellen Therapie des BCS [Wang et al., 2011, Lu et al., 2015]. Die MRT Untersuchungsbefunde (Tabelle 5) des BCS unterliegen im MRT einer Veränderung nach Dauer des BCS [Bansal et al., 2018].

**Tabelle 5** Zusammenfassung der magnetresonanztomographischen Untersuchungsbefunde beim Budd-Chiari-Syndrom [Bansal et al., 2018]

Bild Typ	Untersuchungsbefunde
<b>MRT</b>	
<b>Leber</b>	<p>T1W: Abnahme von Signal Intensität im peripheren Leberparenchym und normal bis erhöhtes Signal im zentralen Leberparenchym und dem Lobus caudatus;</p> <p>T2W: inhomogene Zunahme der Signal-Intensität im peripheren Leberparenchym und im Lobus caudatus;</p> <p>Post-Gadolinium Bild: verstärkte Kontrastmittelanflutung im Lobus caudatus in der arteriellen Phase; Kontrastmittel Signal bleibt bis in die Spätphase erhalten; Kontrastmittelanflutung im peripheren Leberparenchym ist heterogen; die Abnahme des Kontrastmittels ist verzögert bis in die Spätphase.</p>

	<p>Bei schleichendem Beginn (1-6 Monate) der Erkrankung: normales Signal im Lobus caudatus in allen Sequenzen, T1W-Bild: heterogene Abnahme der Signal-Intensität in peripheren Zonen der Leber, T2W Bild: heterogenen Zunahme der Signal-Intensität in peripheren Zone der Leber, Post-Kontrast-Bild: verminderte KM-Zunahme im Lobus caudatus mit Anpassung an die periphere Leber im Verlauf der KM-Gabe</p> <p>Nach längerer Erkrankung: Veränderung entsprechend einer Fibrosierung und chronische Leberparenchym-Erkrankung, Regenerative Knoten: T1 hell, T2, isointense bis hypointens, Post-Contrast: hypervaskulär in der arteriellen Phase, kein wash-out in der venösen Phase</p>
<b>Lebervenen</b>	Abnormale Darstellung von Lebervenen in T2W: nicht sichtbare Lebervenen, Fülldefekt von einer oder mehr Lebervenen, fokale Stenose in Lebervene
<b>VCI</b>	Äußere Kompression der VCI, Fülldefekt, nicht röntgen dicht (non-opacification)
<b>Kollateralen</b>	Venöse Kollateralen vergleichbar dem Ultraschall darstellbar

VCI= Vena cava inferior

### 1.3.4 Labor

Beim BCS findet sich ein buntes Bild verschiedener Laborkonstellationen. Eine spezifische Laborkonstellation gibt es nicht [DeLeve et al., 2009]. Bei 32-50% der BCS-Patienten liegt eine myeloproliferative Neoplasie (MPN) vor [Smalberg et al., 2012]. Die Polycythemia vera (PV) mit 52,9% ist der häufigste Vertreter der MPN bei Patienten mit BCS [Smalberg et al., 2012].

### 1.4 Therapie des BCS

Als Therapie hat sich ein schrittweises Management bewährt (Tabelle 2, s.o.) [Seijo et al., 2013, Wang et al., 2005, Valla, 2018]. Ein besonders guter Outcome hat sich gezeigt, wenn die therapeutischen Schritte auf die Vor-Therapie, von nicht-invasiv zu invasiv, und nicht auf der Schwere der Erkrankung aufbaut [Plessier et al., 2006].

Empfohlen wird, die Therapie mit niedrig fraktioniertem Heparin zu beginnen und bei ausbleibendem Erfolg dann noch mit Vitamin K Antagonisten [De Stefano and Martinelli, 2010]. Bei 25% der Patienten reicht eine Antikoagulation aus [Plessier et al., 2006, Seijo et al., 2013].

Als zweite Maßnahme wird der TIPSS empfohlen [Janssen et al., 2003]. TIPSS führen zu einer Druckentlastung in der Leber [McKusick, 2001]. Indikatoren zur Anwendung sind Aszites, Varizenblutungen und Leberinsuffizienz [Hernandez-Guerra et al., 2004]. Dabei sind Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichtete Stents den bare-metal stents beim BCS vorzuziehen. Dadurch werden sowohl Restenting wie auch die Anzahl von Krankenhausaufnahmen und Tagen im Krankenhaus minimiert [Hernandez-Guerra et al., 2004]. TIPSS zeigen gute Langzeitwirkung, allerdings ist eine weitere Einnahme von Antikoagulantien notwendig [Zhang et al., 2003]. Die TIPSS-Anlage ist bei 38,2% der Fälle nicht möglich und bei 12% technisch nicht erfolgreich [Plessier et al., 2006].

Die Lebertransplantation ist die letzte Therapieoption und häufig mit Komplikationen verbunden, da viele Patienten zusätzlich an MPN erkrankt sind oder von Haus aus prothrombotische Bedingungen liefern [Oldakowska-Jedynak et al., 2014]. Eine genaue Diagnostik ist wichtig für eine gute Patientenselektion zur Transplantation [Oliveira et al., 2010].

Durch die richtige Auswahl der chirurgischen Behandlung, je nach Lage der Obstruktion, kann die Erfolgsrate erhöht und das Wiederauftreten eines BCS verringert werden [Dang et al., 2011]. Eine minimal invasive Therapie ist offenen Operationstechniken vorzuziehen aufgrund geringerer Morbidität und Mortalität [Cura et al., 2009].

Sofern Patienten ausreichend Kollateralen entwickelt haben wird häufig keine invasive Therapie benötigt [Fu et al., 2011].

## 1.5 Prognostische Kriterien des BCS

Zur Prognose des BCS werden vier Scores verwendet: der Child-Pugh-, MELD-, Rotterdam BCS- und der BCS-TIPSS-Score. Der Rotterdam BCS-Score hat für das Überleben ohne Intervention und der BCS-TIPSS-Score für das Gesamtüberleben die exakteren Aussagen [Seijo et al., 2013].

Der Rotterdam BCS-Score von Darwish-Murad et al (2004) wird wie folgt berechnet:  $1,27 \times \text{Enzephalopathie} + 1,04 \times \text{Aszites} + 0,72 \times \text{Prothrombinzeit} + 0,004 \times \text{Bilirubin}$ . Enzephalopathie und Aszites werden, wenn vorhanden, mit 1 gewertet, wenn nicht als 0 gezählt. Die Prothrombinzeit wird bei einem INR von  $> 2,3$  als 1 gezählt, sonst als 0. Der Bilirubinwert wird in mg/dl berechnet. Die Ergebnisse werden in 3 Klassen eingeteilt. Die erste Klasse von 0-1,1 kann mit ein 5-Jahres Überleben von 89%, die zweite Klasse von 1,1 bis 1,5 kann mit ein 5-Jahres-Überleben von 74% und die dritte Klasse mit allen Werten  $> 1,5$  und kann mit einem ein 5-Jahres-Überleben von 42% rechnen [Darwish Murad et al., 2004].

Der BCS-TIPSS PI (Prognostik Index) Score wird wie folgt berechnet:  $\text{Alter in Jahren} \times 0,08 + \text{Bilirubin (mg/dl)} \times 0,16 + \text{INR} \times 0,63$  [Garcia-Pagan et al., 2008]. Ein Score unter 7 prognostiziert ein gutes Überleben [Fitsiori et al., 2014]. Bei einem Score über 7 benötigt man entweder eine neue Leber oder man verstirbt in bis zu 87,5% der Fälle [Garcia-Pagan et al., 2008].

Ein hohes Alter, Leberzirrhose und eine chronische Nierenerkrankung konnten therapieunabhängig als schlechte Prognosefaktoren bei BCS-Patienten beobachtet werden [Pavri et al., 2014].

## 1.6 Fragestellung

Das BCS ist ein seltenes Krankheitsbild. Daher wird es häufig fehl- und / oder unterdiagnostiziert [Chaubal et al., 2006]. Die Arbeit soll einen auf sonographischer Datenbasis, des UKT-Archivs, erhobenen Überblick über das komplexe Krankheitsbild des BCS geben. Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie stellt sich die Epidemiologie, Ätiologie und Klinik in Tübingen dar?
- Welche Ursachen und Folgen kommen vor und wie häufig ist deren Ausprägung?
- Wie stellt sich das BCS in den verschiedenen Bildgebungen dar? Wie häufig werden ergänzende Verfahren bei den Bildgebungen verwendet? Welches Verfahren führt zur Erstdiagnose? Wie lange dauert es von der Aufnahme bis zur Bildgebung?
- Gibt es auffällige Laborkonstellationen?
- Welche Therapie wird angewendet und welche therapeutischen Veränderungen werden im Verlauf vorgenommen? Wie häufig werden die Patienten in Tübingen nachuntersucht und mit welcher Bildgebung geschieht dies?

## **2. Patienten und Methodik**

Im Universitätskrankenhaus Tübingen (UKT) wird für jeden Patienten eine digitale Akte im Verwaltungsprogramm i.s.h.med® von SAP erstellt. Dazu erhält der Patient eine einmalig vergebene 7-stellige Patienten-ID. Diese Patienten-ID wird bei jedem Aufenthalt des Patienten im UKT mit einer einmalig vergebenen fortlaufend Fallnummer, den Diagnosen und den ICD-10 Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) verknüpft. In der digitalen Akte werden alle Arztbriefe und Befunde von Untersuchungen aus dem UKT gespeichert. Durch verschiedene Add-ons (ViewPoint von GE Healthcare®, LAURIS von Roche® usw.) vom i.s.h.med® werden die Laborwerte und die Bilder der Untersuchungen mit der digitalen Akte verbunden. Nach erfolgreichem Ethikvotum (Aktenzeichen: 877/2018BO2) dürfen im UKT die Patienten-ID und Fallnummern, nach einem bestimmten ICD-10 Code geordnet, vom Controlling ausgegeben werden. Dies ermöglicht den Zugang zu den digitalen Akten der Patienten. Die digitalen Patientenakten mit den enthaltenen Arztbriefen, Befunden und Laborberichten dienen als Grundlage für die Datenerhebung dieser Arbeit [Hoffmann et al., 2021].

### **2.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden alle Patienten mit dem ICD-10 Code I82.0 im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2018 in die Studie aufgenommen [Hoffmann et al., 2021]. Ausgeschlossen wurden alle Patienten ohne Gefäß- oder Lebererkrankung und wenn die BCS Diagnose nicht in Tübingen gestellt wurde.

### **2.2 Patienten**

Vom Controlling wurden 99 Patienten im Beobachtungszeitraum ausgegeben. Die digitalen Akten wurden nach den folgenden Punkten analysiert.

### **2.2.1 Demographische Daten**

- Patientennummer
- Geburtsdatum
- Alter bei Diagnose
- Geschlecht

### **2.2.2 BCS spezifische Daten**

Als Datum der Erst-Diagnose wurde das Datum angenommen, ab dem die Diagnose in einem Arztbrief erstmalig dokumentiert wurde. Sofern kein genauer Diagnosetag vorlag, sondern nur der Monat oder das Jahr wurde der Erste dieses Monats angenommen, bspw. wurde für 06/2012 der 1.6.2012 eingetragen. Wenn nur das Jahr angegeben wurde, wurde der erste Januar des Jahres angenommen, bspw. für 2012 der 1.1.2012. Die BCS-Klassifikationen (Tabelle 1) wurden nach Art (primär, sekundär und unbekannt) und Lokalisation (Leberve-  
nen, VCI und beides) der Obstruktion sowie der Dauer (akut, subakut und chronisch) und Schwere (fulminant und non-fulminant) vorgenommen.

### **2.2.3 Klinische Informationen**

Als klinische Informationen wurden die Aufnahmegründe (Tabelle 6), die Vor- und Nebendiagnosen, Thromboserisikofaktoren, Leberzirrhose und portale Hypertension notiert.

Zum Aufnahmezeitpunkt wurde nach Vorhandensein von Aszites, Schmerzen, Ikterus und Varizen geschaut, bei Varizen zusätzlich nach der Lokalisation (Bauch, Brust, Ösophagus). Beim Vorliegen von Ösophagusvarizen wurde ergänzend nach Grad 1-4 eingeteilt.

**Tabelle 6** Aufnahmegründe von Patienten im UKT

Aufnahmegrund	Differenzierung
<b>Verlegung</b>	Innerhalb des UKT / von außerhalb / außerhalb mit V.a. BCS / außerhalb zur Therapie von BCS / außerhalb zur LTx-Listung
<b>Listung LTx</b>	
<b>Verlaufskontrolle</b>	LTx-Patient / BCS-Patient
<b>Zur Stammzelltx</b>	
<b>Lebererkrankungssymptome</b>	Ikterus, Aszites, Bauchschmerzen usw.
<b>Tumorerkrankungen</b>	
<b>Weitere Gründe</b>	Elektiver Eingriff, Laparotomie usw.

LTx= Lebertransplantation, Stammzelltx= Stammzelltransplantation

## 2.3 Diagnostik

Im Abschnitt Diagnostik werden die betrachteten Kriterien für die Sonographie, CT, MRT, Venographie und Laborwerte beschrieben.

### 2.3.1 Sonographie

Die von uns analysierten Sonographie-Parameter sind in Tabelle 7 vermerkt. Zusätzlich wurde für jede B-Bild-sonographische- und jede KM-Sonographie-Erst-Untersuchung mit SonoVue® das Untersuchungsdatum notiert.

**Tabelle 7** Merkmale bei den Sonographie-Befunden

Sonographie	Differenzierung
<b>Leber</b>	Ja / nein
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Leberveränderung</b></li> </ul>	Ja / nein
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Homogenität der Leber</b></li> </ul>	Inhomogen / homogen
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Lebergröße</b></li> </ul>	Normal / vergrößert (MCL: Länge > 17cm o. Länge + Tiefe > 26cm; vergrößert als Beschreibung im Befund)
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Lobus caudatus</b></li> </ul>	Normal / vergrößert (ML: Tiefe > 6cm, vergrößert als Beschreibung im Befund)
<b>Milz</b>	Ja / nein
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Milzgröße</b></li> </ul>	Normal / vergrößert (Maße >11x7x4 cm, vergrößert als Beschreibung im Befund)
<b>Doppler</b>	Ja / nein
<b>Kontrastmittelverwendung (SonoVue®)</b>	Ja / nein
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Veränderungen</b></li> </ul>	Anflutung inhomogen, Raumforderung (RF) inhomogen, Befund-Bestätigung des Ultraschalls ja / nein
<b>Kompletter Verschluss</b>	

• <b>Eines Gefäßes</b>	Ja / nein
• <b>Lebervenen</b>	Nein / linke LV / rechte LV / mittlere LV / mittlere und linke LV / mittlere und rechte LV / linke und rechte LV / alle LV
• <b>VCI</b>	Nein / intrahepatisch / Höhe Diaphragma / subhepatisch
• <b>Milzvene</b>	Ja / nein
• <b>Weitere Lokalisationen</b>	Nein / im TIPSS / rechte Vena renalis / Pfortader / Beckenvenen
<b>Teilverschlüsse</b>	VCI / linke LV / Pfortader und MV und linke LV / mittlere LV / rechte LV / Vena lienalis / MV und VMS / VMS / Pfortader / LV-Anastomosen / alle LV
<b>Kollateralen</b>	Nein / intrahepatisch / extrahepatisch / beides
<b>Flussignal</b>	Ja / nein
• <b>in V.portae</b>	cm/s
• <b>in A. hepatica</b>	RI – ohne Einheit
<b>Raumforderung</b>	Ja / nein
• <b>Anzahl</b>	Eine / zwei / drei / vier / multiple (>4) / keine Angabe
• <b>Größe</b>	<1cm / 1-3cm / >3cm / keine Angabe
• <b>Vaskularisation</b>	Teilweise / ausgeprägt / keine Angabe
• <b>Art</b>	knotiger Umbau / Zyste/n / Metastasen / HCC / echoarme RF / echoreiche RF / Abszess / Perforation der Gallenblase / subhepatisches Serom
<b>Art des Verschlusses</b>	Thrombus / Andere
<b>Ergebnis der Sonographie</b>	kein BCS / BCS / V.a. BCS / BCS bekannt / Z.n. LTx

Für Kinder wurden für die Maße von der Milz, der Leber und vom Lobus caudatus die altersentsprechenden Werte nach [Hofmann V., 2005] verwendet; HCC= hepatozelluläres Karzinom, LTx=Lebertransplantation, LV= Lebervene, ML= Mittellinie, MCL= Medioclavicularlinie, RF= Raumforderung, RI= Resistance Index, TIPSS= transjugulärer intrahepatischer Shunt, VCI= Vena cava inferior, VMS= Vena mesenterica superior

### 2.3.2 Computertomographie

Die für die CT aufgenommenen Parameter befinden sich in der Tabelle 8. Zusätzlich wurde für jede erste CT-Untersuchung das Datum notiert.

**Tabelle 8** Merkmale bei den CT-Befunden

CT	Differenzierung
<b>Angefertigt</b>	Ja / nein
<b>KM CT</b>	Ja / nein
<b>Kompletter Verschluss</b>	
• <b>Eines Gefäßes</b>	Ja / nein
• <b>Lebervenen</b>	Nein / linke LV / rechte LV / mittlere LV / mittlere und linke LV / mittlere und rechte LV / linke und rechte LV / alle LV
• <b>VCI</b>	Nein / intrahepatisch / Höhe Diaphragma / subhepatisch / Beckenvene
• <b>Milzvene</b>	Ja / nein
• <b>Weitere Lokalisationen</b>	Nein / TIPSS / rechte Vena renalis / Pfortader / Beckenbeinvenen / linke Pfortader / rechte Pfortader / Stent / VMS / VMS mit Pfortader

<b>Teilverschlüsse</b>	VCI / VCI und rechte LV / VCI und Vena lienalis / linke LV / mittlere LV / rechte LV / Vena lienalis / VMS / Vena portae / Stent / alle LV / alle LV und Vena portae
<b>Weitere Auffälligkeiten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> <li>• Sonographie-, CT- und MR-Befund ähneln sich stark</li> <li>• MR- und CT- Befund ähneln sich stark</li> <li>• Sonographie- und CT-Befund ähneln sich stark</li> <li>• CT als Nachuntersuchung angefertigt</li> <li>• CT war die einzige bildgebende Diagnostik</li> <li>• Obstruktionen/Kollateralen werden detaillierter beschrieben als in der Sonographie</li> <li>• Obstruktionen/Kollateralen werden in der Sonographie detaillierter beschrieben</li> </ul>
<b>Bestätigung der Sonographie</b>	Ja / nein

LV= Lebervene, TIPPS= transjugulärer intrahepatischer Shunt, VCI= Vena cava inferior, VMS= Vena mesenterica superior

### 2.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die für die MRT aufgenommenen Parameter befinden sich in der Tabelle 9. Zusätzlich wurde für jede erste CT-Untersuchung das Datum notiert.

**Tabelle 9** Merkmale bei den MRT-Befunden

MRT	Differenzierung
<b>Angefertigt</b>	Ja / nein
<b>KM MR</b>	Ja / nein
<b>Kompletter Verschluss</b>	
• <b>Eines Gefäßes</b>	Ja / nein
• <b>Lebervenen</b>	Nein / linke LV / rechte LV / mittlere LV / mittlere und linke LV / mittlere und rechte LV / linke und rechte LV / alle LV
• <b>VCI</b>	Nein / intrahepatisch / höhe Diaphragma / subhepatisch / Beckenvene
• <b>Milzvene</b>	Ja / nein
• <b>Weitere Lokalisationen</b>	Nein / TIPSS / rechte Nierenvene / Pfortader / Beckenbeinvene / linke Pfortader / rechte Pfortader / Stent / VMS
•	
<b>Teilverschlüsse</b>	Nein / VCI / linke LV / mittlere LV / rechte LV / Vena lienalis / VMS / Pfortader / Stent / alle LV
<b>Weitere Auffälligkeiten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nein</li> <li>• Sonographie-, CT- und MRT-Befund ähneln sich stark</li> <li>• MRT- und CT- Befund ähneln sich stark</li> <li>• Sonographie- und MRT-Befund ähneln sich stark</li> <li>• MRT wurde nur als Nachuntersuchung angefertigt</li> <li>• MRT war die einzige bildgebende Diagnostik</li> <li>• MRT-Befund hat Kollateralen</li> <li>• Obstruktionen/Kollateralen werden detaillierter beschrieben als in der Sonographie</li> <li>• Obstruktionen/Kollateralen werden in der Sonographie detaillierter beschrieben</li> </ul>

LV= Lebervene, VCI= Vena cava inferior, VMS= Vena mesenterica superior

### 2.3.4 Venographie

Geprüft wurde, ob und wann eine Venographie durchgeführt wurde, sowie das Ergebnis der Stent-Anlage.

### 2.3.5 Labor

Die ersten Laborwerte nach der Aufnahme wurden betrachtet. Bei spezielleren Untersuchungen wie der Mutationsgenetik wurde das endgültige Ergebnis verwendet. Als Standardwerte wurden die UKT-Referenzwerttabelle (Stand 08-2017) verwendet. In Tabelle 10 sind alle aufgenommenen Laborwerte sowie deren verwendeten Grenzwerte dargestellt.

**Tabelle 10** Laborwerte mit verwendeten Grenzwerten

Laborwerte	Differenzierung	Definition
<b>Angefertigt</b>	Ja / nein	Ja: wenn mind. ein Laborparameter erhoben wurde
<b>aPTT</b>	Normal / erhöht	< 40s / > 40s
<b>Albumin</b>	Normal / erniedrigt / erhöht	Normal 3-5 g/dl
<b>Alkalische Phosphatasen</b>	Normal / mäßig erhöht / stark erhöht	Normal: ♂ 40-130 U/l; ♀ 35-105 U/l mäßig erhöht ♀ / ♂ < 200 U/l stark erhöht ♀ / ♂ > 200 U/l
<b>Bilirubin</b>	Normal / Subikterus / Ikterus	Normal < 1 mg/dl, Subikterus 1-2 mg/dl, Ikterus > 2 mg/dl
<b>eGFR</b>	Normal / erniedrigt	Erniedrigt: < 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>Genetik</b>	JAK2 positiv / MTHFR / Faktor V / Faktor II	
<b>γ-GT</b>	Normal / mäßig erhöht / stark erhöht	Normal: ♂ <60 U/l; ♀ <40 U/l mäßig erhöht ♀ / ♂ < 100U/l stark erhöht ♀ / ♂ > 100 U/l
<b>Kreatinin</b>	Normal / erhöht / erniedrigt	Erhöht: ♂ > 1,1 mg/dl ♀ > 0,8 mg/dl Erniedrigt: ♂ < 0,6 mg/dl ♀ < 0,5 mg/dl
<b>MPN</b>	PV /ET / PMF / CML / nicht klassifiziert	
<b>Transaminasen</b>	Normal / AST erhöht / ALT erhöht / beide erhöht	Normal für AST / ALT: ♂ < 50 U/l ♀ < 40 U/l
<b>Quick</b>	Erniedrigt / normal / erhöht	< 70 / 70-120 / > 120

ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Asparat-Aminotransferase, aPTT= aktivierte partielle Thromoplastinzeit, CML= chronische myeloische Leukämie, eGFR= estimated glomerular filtration rate, ET= essentielle Thrombozythämie, γ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, JAK2=

Janus-Kinase 2, MTHFR= Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase, PMF= Primäre Myelofibrose, PV= Polycythaemia Vera

## 2.4 Therapie

Unter dem Punkt „Therapie“ (Tabelle 11) wurden die verwendeten Antikoagulantien (AC), Veränderung im Verlauf der Therapie und die Therapie als Gesamtes (inklusive Veränderungen) betrachtet.

**Tabelle 11** Therapieart, Veränderung in der Therapie und verwendete Antikoagulation bei Patienten mit BCS

Therapie	Differenzierung	
<b>Gesamt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulation (AC)</li> <li>• TIPSS</li> <li>• LTx</li> <li>• Weitere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AC, TIPSS und LTx</li> <li>• AC und TIPSS</li> <li>• AC und weitere</li> <li>• AC und LTx</li> <li>• LTx und weitere</li> </ul>
<b>Veränderung der Therapie</b>	Keine Veränderungen Wechsel des AC zu Marcumar Absetzen des AC Wechsel des AC zu Enoxaprin Wechsel des AC zu Enoxaprin danach eine LTx erhalten	LTx erhalten TIPSS erhalten Hemihepatektomie erhalten LTx gelistet/ Radiofrequenzablation (RFA) erhalten LTx erhalten und danach RFA
<b>Verwendete AC</b>	Vitamin-K-Antagonist <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcumar</li> </ul> Faktor Xa-Hemmer <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroxaban</li> <li>• Apixaban</li> </ul> Heparinoide <ul style="list-style-type: none"> <li>• Danaperoid</li> <li>• Fondaparinux</li> </ul>	Heparin <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoxaprin</li> </ul> Plättchenaggregationshemmer <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS</li> </ul> Andere <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defibrotide</li> </ul> Kombinationstherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcumar mit Enoxaprin</li> </ul>

AC= Antikoagulation, ASS= Acetylsalicylsäure, LTx= Lebertransplantation, TIPSS= transjugulärer intrahepatischer Shunt, Weitere= RFA, Chemotherapie, antivirale Therapie

### 2.4.1 Verlauf der Therapie

Im Bereich der Nachuntersuchungen wurden Anzahl und Datum der Nachuntersuchungen notiert. Für die erste und letzte Nachuntersuchung wurde die jeweilige Bildgebung (Sonographie, CT, MRT und Venographie) notiert. Die Anzahl und Art aller verwendeten Bildgebungen (Sonographie, CT, MRT, Venographie)

wurden notiert. Die Veränderung im Verlauf der Therapie wurde individuell für jeden Patienten erfasst (Tabelle 12).

**Tabelle 12** Parameter über den Verlauf der Erkrankung

Parameter	Merkmal
<b>Veränderung im Verlauf der Therapie von der ersten bis zur letzten Nachuntersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Auffälligkeiten</li> <li>• keine Auffälligkeiten mit LV offen</li> <li>• TIPSS Revision</li> <li>• HCC / Metastasen entdeckt</li> <li>• Splenomegalie entwickelt</li> <li>• VOD(SOS) entwickelt</li> <li>• kurzzeitige VOD danach keine Auffälligkeiten/</li> <li>• VOD und Milzinfarkt entwickelt</li> <li>• Stenose ist verschwunden</li> <li>• Milzinfarkt bekommen</li> <li>• Interponat im Bereich der intrahepatischen VCI eingesetzt</li> <li>• TIPSS rekanalisiert</li> <li>• intra- und extrahepatische Kollateralen entwickelt</li> <li>• intra- und extrahepatische Kollateralen und eine Hepatomegalie entwickelt</li> <li>• intra- und extrahepatische Kollateralen und eine Hepatomegalie entwickelt und Revision des TIPSS</li> <li>• intra- und extrahepatische Kollateralen und eine Hepatomegalie entwickelt und beginnender TIPSS-Verschluss</li> <li>• Hepatomegalie entwickelt</li> <li>• TIPSS beginnt sich zu verschließen</li> <li>• Leberzysten entwickelt</li> <li>• LTx</li> <li>• LTx und neue Leberzysten</li> <li>• LTx und Vena portae Verschluss</li> <li>• Vena portae Verschluss</li> <li>• Vena portae Verschluss und neue Leberzysten</li> <li>• Alle Lebervenen offen</li> <li>• HCC / Metastasen bekommen und TIPSS rekanalisiert und alle Lebervenen sind offen</li> <li>• HCC / Metastasen bekommen und alle Lebervenen offen und die Vena portae verschlossen</li> <li>• fokale Läsion bekommen</li> <li>• fokale Läsion bekommen TIPSS Revision</li> <li>• LTx und fokale Läsion entwickelt</li> </ul>
<b>Auffälligkeiten der letzten Nachuntersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Auffälligkeiten bzw. keine weiteren Veränderungen</li> <li>• Hepatomegalie entwickelt</li> <li>• Hepatosplenomegalie entwickelt</li> <li>• Aszites entwickelt</li> <li>• Aszites und Hepatomegalie entwickelt</li> <li>• Follikuläre noduläre Hyperplasie (FNH) entwickelt</li> <li>• FNH und eine Hepatomegalie entwickelt</li> <li>• LTx</li> <li>• VOD (SOS)</li> <li>• Milzinfarkt gehabt</li> <li>• HCC / Metastasen bekommen</li> <li>• HCC / Metastasen und eine Hepatomegalie bekommen</li> <li>• VCI komprimiert</li> <li>• HCC / Metastasen und die VCI komprimiert</li> <li>• intra- und extrahepatische Kollateralen entwickelt</li> <li>• intra- und extrahepatische Kollateralen entwickelt und eine Leberversagen</li> <li>• TIPSS wird enger</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIPSS rekanalisiert</li> <li>• Leberversagen</li> <li>• Leberzysten entwickelt</li> <li>• Vena portae verschlossen</li> <li>• Die rechte Lebervene hat sich verschlossen.</li> <li>• Lebervenen werden als spärlich beschrieben.</li> <li>• Extrahepatische Kollateralen haben sich verschlossen.</li> </ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

HCC= hepatozelluläres Karzinom, LTx= Lebertransplantation, LV= Lebervene, TIPSS= transjugulärer intrahepatischer Shunt, VCI= Vena cava inferior, VOD= Venocclusive Disease

## 2.5 Datenaufnahme

Die aufgenommenen Daten wurden zuerst in eine Excel-Datei abgespeichert. Die statistische Auswertung erfolgte mit JMP® 14 und IBM® SPSS® Statistics 25.

## 2.6 Statistik

Zeitliche Differenzen wurden zwischen den verschiedenen Daten (s.o.) in Tagen und Jahren gebildet. Für die deskriptive Statistik wurden kategorische Variablen als Zahlen und Prozente angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnitt mit Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand (IQA) angegeben. Die Verteilungen wurden mittels Q-Q Plots und Histogrammen auf Schiefe untersucht. Die bivariate Analyse wurde zwischen der BCS- und Kontrollgruppe angewendet. Dabei wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fischer-Test (Gruppengröße  $n < 5$ ) für kategorische Variablen sachgemäß angewendet. Bei unabhängigen Stichproben wurden bei numerischen Variablen, die annäherungsweise normalverteilt waren, der t-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt, während der Mann-Whitney-Test bei nicht normalverteilten Stichproben zur Anwendung kam. Für abhängige Stichproben bei dichotomen Verteilungen bediente man sich des McNemar-Tests, bei mehr als zwei Zeitpunkten wurde der Cochran Q-Test gebraucht. Bei ordinalskalierten Variablen wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Ein  $p < 0,01$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Statistische Kontingenztafeln wurden zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiven und negativ prädiktiven Werte (Konfidenzintervall (CI) 95%) für die Sonographie und CT herangezogen. Die

statistischen Tests wurden mit IBM® SPSS® Statistics 25 durchgeführt.  
[Hoffmann et al., 2021]

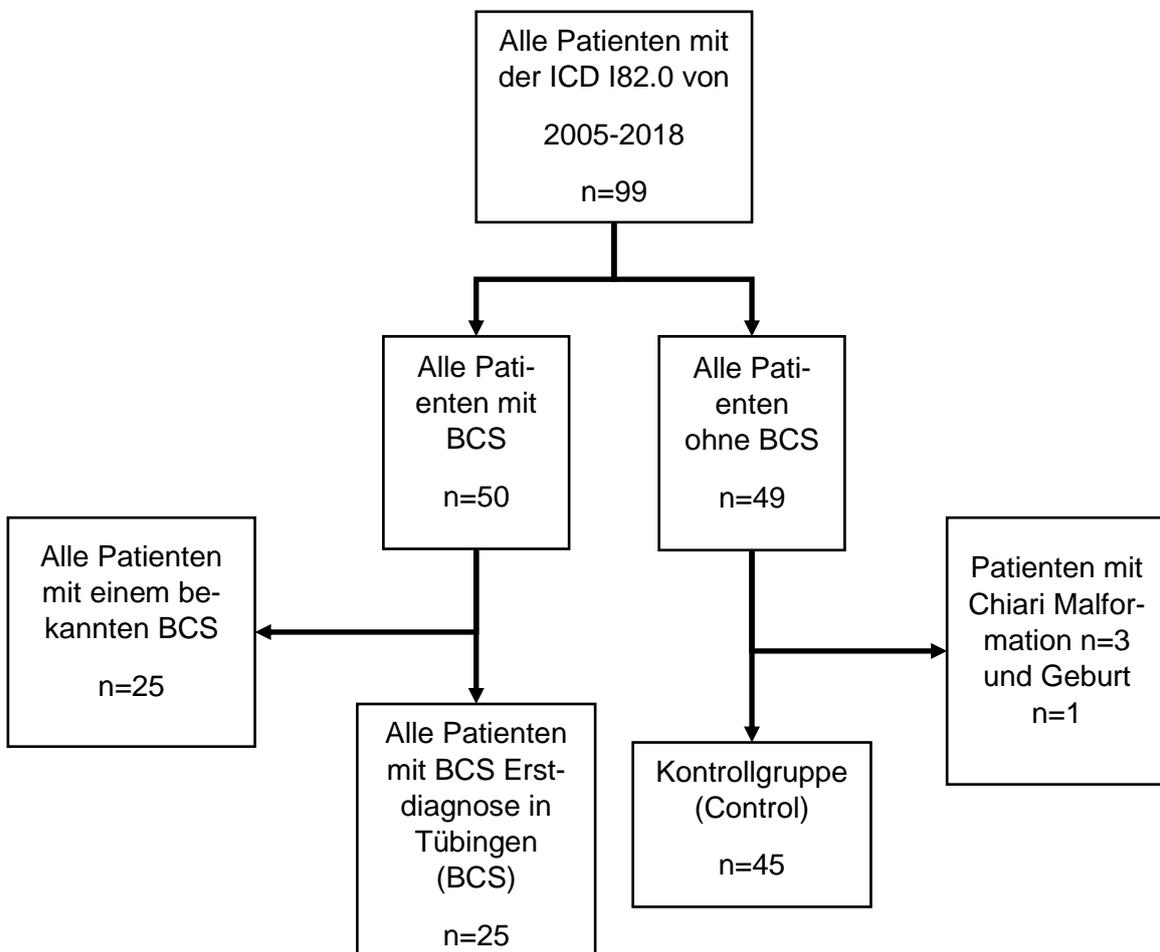
## **2.7 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe von Google Scholar und PubMed. Nach folgenden Keywords wurde gesucht: Budd-Chiari syndrome; Liver; Liver Transplantation; Hepatic outflow obstruction; Anticoagulation; TIPS; Myeloproliferative neoplasia; Inferior vena cava (IVC); ultrasonography; contrast media; Computed tomography venography; color Doppler ultrasonography; Prognosis; Hepatic; hepatic doppler sonography, Ultrasound; Thrombophilia; Thrombosis; Velocity contrast media; dynamic sonography; Magnetic resonance venography; Vena cava occlusion; vascular diseases; MR imaging; Venocclusive disease.

### 3. Ergebnis

#### 3.1 Patientenkollektiv

Von den 99 eingeschlossenen Patienten hatten nach den Kriterien der EASL 50 Patienten ein BCS. Davon wurde bei n=25 die Erstdiagnose in Tübingen gestellt. Bei 49 Patienten waren die diagnostischen Kriterien des BCS nicht erfüllt. Davon wurden n=3 Patienten mit einer Chiari-Malformation und n=1 Geburt ausgenommen, da keine Gefäß- oder Leberbeteiligung vorlag. Die übrigen 45 Patienten ohne BCS dienten als Kontrollgruppe (Abbildung 1).



**Abbildung 1** Flussdiagramm mit Aufteilung, Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten mit ICD 182.0 in BCS-Gruppe (n=25) und der Kontrollgruppe (Control, n=45)

In der Stichprobe n=25 (BCS) sind 13 männliche Patienten und 12 weibliche Patientinnen enthalten. Der Altersdurchschnitt liegt bei 44,5 Jahren. In der Kontrollgruppe n=45 sind 27 Patienten und 18 Patientinnen enthalten. Der Altersdurchschnitt liegt bei 29 Jahren.

**Tabelle 13** Geschlechter- und Altersverteilung in der BCS- und Kontrollgruppe (Control)

Variablen	BCS (n=25)	Control (n=45)	P-Werte
<b>Geschlecht</b>			
• <b>Männer</b>	13 (52%)	27 (60%)	0,517*
• <b>Frauen</b>	12 (48%)	18 (40%)	
<b>Alter bei der Erstdiagnose</b> <b>Median (IQA)</b>	44,84 (31,98-54,09)	20,14 (6,57-50,35)	0,005**

\*Chi-Quadrat-Test \*\*Mann-Whitney-Test; IQA= Interquartilabstand

### 3.1.1 Aufnahme ins UKT

64,0% (16/25) der Patienten mit BCS kamen als Verlegung aus anderen Krankenhäusern nach Tübingen, davon anteilig 56,0% (9/16) mit dem Verdacht auf Budd-Chiari und anteilig 12,0% (3/16) zur Listung einer Lebertransplantation (Tabelle 14). Nur 12,0% (3/25) der BCS-Fälle wurden aufgrund von unspezifischen Symptomen wie therapieresistente Aszites von niedergelassenen Ärzten ins UKT eingewiesen.

**Tabelle 14** Aufnahmegründe für Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und der Kontrollgruppe (Control) im UKT

Aufnahmegrund	BCS (n=25)	Control (n=45)	P-Werte
<b>Verlegung von Extern</b>	16 (64,0%)	8 (17,8%)	<0,001*
<b>Verlegung innerhalb des UKT</b>	2 (8,0%)	0	
<b>Allgemeine Symptome einer Lebererkrankung</b>	3 (12,0%)	4 (8,9%)	
<b>Stammzelltherapie</b>	0	6 (13,3%)	
<b>Tumorerkrankungen</b>	0	13 (28,9%)	
<b>Weitere Gründe (explorative Laparotomie, elektive TIPSS-Anlage, geplanter Stent der VCI,</b>	4 (16,0%)	14 (31,1%)	

Verlegung auf Intensiv mit Zustand nach (Z.n.) Hemihepatektomie, Cholezystektomie und Ver- laufskontrolle nach LTx)			
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

\*exakter Fisher-Test \*\* Chi-Quadrat-Test; UKT= Universitätskrankenhaus Tübingen, VCI= Vena cava inferior, LTx= Lebertransplantation, TIPSS= transjugulärer intrahepatischer Shunt

### 3.2 BCS Ätiologie / Epidemiologie

Pro Jahr werden durchschnittlich 3,84 Patienten mit BCS im UKT behandelt, davon mit BCS erstdiagnostiziert pro Jahr durchschnittlich 1,92 Patienten. Von den 1,92 Patienten werden 0,69 Patienten jährlich mit dem Verdacht auf BCS ins UKT verlegt. Das BCS kommt 23,28-mal pro Millionen Patienten (1:43.000) im UKT vor.

Die Obstruktion durch einen Thrombus (primäre BCS) stellt mit 68,0% (17/25) die häufigste Ursache für ein BCS in Tübingen dar (Tabelle 15). Die vom BCS bedingte Obstruktion manifestiert sich zu 96,0% (24/25) in mindestens einer oder mehr Lebervenen. In 20,0% (5/25) der Fälle sind sogar die Lebervenen und die VCI betroffen. In der VCI fanden sich zu 24,0% (6/25) Obstruktionen (Tabelle 15).

**Tabelle 15** Art und Lokalisation der obstruierten Gefäße bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=25) im UKT

	n	%
<b>Art</b>		
<i>primär</i>	17	68,0
<i>sekundär</i>	8	32,0
<b>Gefäße</b>		
<i>LV</i>	19	76,0
<i>VCI</i>	1	4,0
<i>Mixed</i>	5	20,0

LV= Lebervenen, VCI= Vena cava inferior

### 3.3 Klinische Zeichen von Patienten mit BCS

In Korrelation mit dem BCS sind folgende Symptome und Erkrankungen aufgefallen (Tabelle 16). Beim BCS im UKT fanden sich Aszites (76,0%, 19/25) und Ösophagusvarizen (48,0%, 12/25) statistisch signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) als in der Kontrollgruppe. Andere Varizentypen waren nicht vertreten. Eine portale Hypertension und Leberzirrhose trat zu 36% (9/25) bei Patienten mit BCS auf. Bauchschmerzen waren bei 28,0% (7/25) der Patienten bei Aufnahme vorhanden, was nicht mit der BCS-Gruppe korreliert.

**Tabelle 16** Klinische Zeichen bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und der Kontrollgruppe (Control)

Variablen	BCS (n=25)	Control (n=45)	P-Werte
<b>Ösophagusvarizen</b>	12 (48,0%)	3 (6,7%)	<0,001*
<b>Klassifikation 1. Grad</b>	5 (20,0%)	0	<0,001*
<b>2. Grad</b>	4 (16,0%)	1 (2,2%)	
<b>3. Grad</b>	3 (12,0%)	2 (4,4%)	
<b>portale Hypertension</b>	9 (36,0%)	4 (8,9%)	0,007*
<b>Leberzirrhose</b>	9 (36,0%)	4 (8,9%)	0,007*
<b>Aszites</b>	19 (76,0%)	11 (24,4%)	<0,001**
<b>Bauchschmerzen</b>	7 (28,0)	5 (11,1%)	0,073*
<b>Lokalisation Oberbauch</b>	3 (42,9%)	2 (40,0%)	0,234*
<b>ohne genaue Angabe</b>	3 (42,9%)	3 (60,0%)	
<b>Unterbauch</b>	1 (14,3%)	0	

\*exakter Fisher-Test \*\*Chi-Quadrat-Test

### 3.4 Diagnostik

Für die folgenden statistischen Auswertungen von den Sonographie-, CT-, MRT-, Angiographie- und Laborbefunden wurde ein Betrachtungszeitraum +/- 16 Tage um die Diagnose festgelegt. Alle außerhalb dieses Zeitraums liegenden Befunde wurden zwar erfasst, aber nicht ausgewertet.

### 3.4.1 Sonographie

In beiden Stichproben wurde zu 84,0% (BCS: 21/25, Control: 38/45) eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Bei 61,9% (13/21) der BCS-Fälle wurde die BCS-Diagnose sonographisch gestellt. Auf die gesamte Stichprobe bezogen, wurde die BCS Diagnose zu 52,0% (13/25) mithilfe der Sonographie gestellt. Für die Sonographie wurde eine Sensitivität von 73,7% bei einer Spezifität von 97,4% für das UKT ermittelt.

**Tabelle 17** Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte für die sonographischen Befunde bei Patienten mit BCS im 95% Konfidenzintervall

	%	Konfidenzintervall 95%
<b>Sensitivität</b>	78,9	57,6-92,9%
<b>Spezifität</b>	97,4	88,9-99,8%
<b>Positiv prädiktiver Wert</b>	93,8	70,2-99,6%
<b>Negativ prädiktiver Wert</b>	90,1	78,8-96,9%

#### 3.4.1.1 Sonographische Untersuchung von BCS-Fällen

Jeder (21/21) mit Hilfe der Sonographie untersuchte BCS-Patient wurde mit der FKDS untersucht. Eine Kontrastmittelsonographie fand sich bei 14,3% (3/21). Eine Flusssignalmessung in der Vena portae bzw. der Resistance Index (RI) in der Arteria hepatica wurde bei 95,2% (20/21) der Patienten mit BCS durchgeführt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im sonographischen Untersuchungsablauf zwischen der Kontrollgruppe und der BCS-Gruppe beobachtet (Tabelle 18).

**Tabelle 18** Sonographische Untersuchungsabläufe von Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und der Kontrollgruppe (Control)

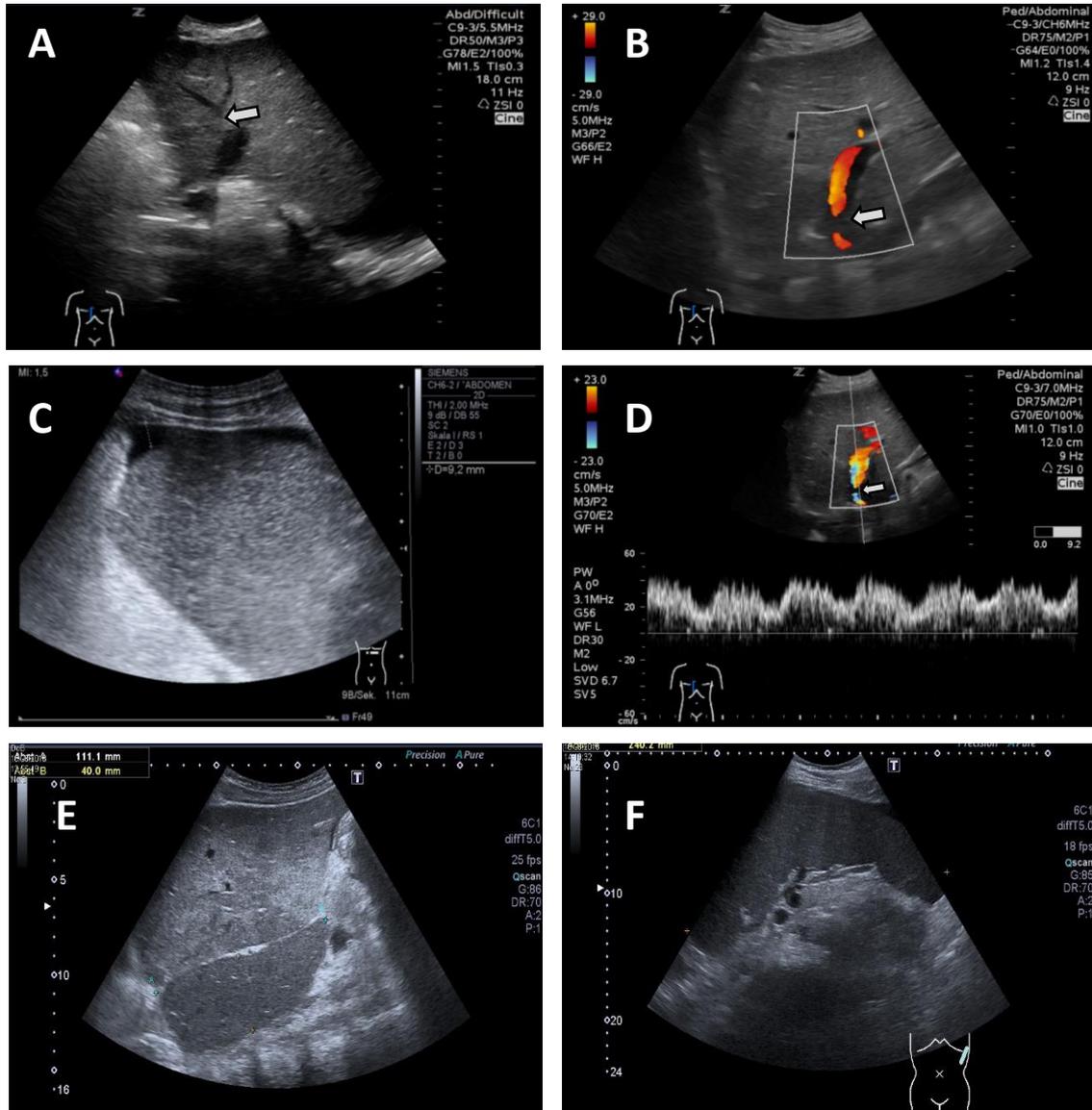
Sonographie	BCS (n=25)	Control (n=45)	P-Werte
<b>B-Bild</b>	21 (84%)	38 (84,4%)	0,960*
<b>FKDS</b>	21 (100%***)	37 (97,4%***)	0,453*
<b>PW-Doppler (Flusssignal)</b>	20 (95,2%***)	24 (63,2%***)	0,011*
<b>KM-Sonographie</b>	3 (14,3%***)	1 (2,7%***)	0,127*

\* exakter Fisher-Test \*\*Chi-Quadrat-Test \*\*\*Patienten mit Sonographie (BCS n=21, Control n=37); FKDS= Farbkodierte Dopplersonographie, KM= Kontrastmittel, PW-Doppler= Pulsed-wave Doppler

Am Aufnahmetag wurden 42% (8/21) der Patienten sonographisch untersucht. Innerhalb der ersten Woche sind es 95% (18/21) der Patienten. 10 Tage nach der Aufnahme waren alle Patienten mit BCS geschallt.

### 3.4.1.2 Sonographische Zeichen

Im UKT wurden zur Diagnosestellung die in der Einleitung (1.3.1.4, Tabelle 3) beschriebenen sonographischen Befunde zur Grundlage genommen (Abbildung 2).



**Abbildung 2** Sonographische Befunde bei Patienten mit BCS. A-D: 46-jährigen Patienten mit einer partiellen Obstruktion in der linken Lebervene im Übergang zur Vena cava bei Z.n. erweiterte Hemihepatektomie bei Klatskin 4 Tumors. E-F: 30-jährige Patientin mit einer kompletten Obstruktion der rechten und mittleren Lebervene bei partieller Obstruktion der linken Lebervene. Bild A: eingeschränkte Darstellbarkeit zufließender Äste zur linken Lebervene, Bild B: Darstellung einer partiellen Obstruktion im Übergang zur VCI mittels FKDS, Bild C: Aszites um die Milz bei Splenomegalie, Bild D: Aliasing mit Obstruktion im PW-Doppler, Bild E: Darstellung eines deutlich vergrößerten Lobus caudatus, Bild F: Darstellung einer Splenomegalie [Hoffmann et al., 2021]

In der Sonographie zeigten sich in 57,1% (12/21) Kollateralen. Diese waren zu 91,7% (11/12) intrahepatisch. Bei 33,3% (4/12) wurden Kollateralen sowohl intra- und extrahepatisch gefunden. Somit sind bei 52,4% (11/21) der BCS-Patienten in der Sonographie intrahepatische Kollateralen beobachtet wurden. In der Kontrollgruppe wurden einmalig extra- und intrahepatische Kollateralen festgestellt. Diese stammen von demselben Patienten mit dekompensierter Child C Leberzirrhose (Tabelle 19).

Obstruktionen treten bei 71,4% (15/21) der BCS-Patienten in Tübingen auf. Dabei sind überwiegend die Lebervenen betroffen. Von den 15 in der Sonographie sichtbaren Obstruktionen waren 73,3% (11/15) durch einen Thrombus bedingt. Bei 27,7 % (4/15) waren nicht Thrombus bedingte Obstruktionen [membranöses Web (n=1), Klatskintumor (n=1) und zirrhotischer Umbau der Leber (n=2)] zu beobachten. In der Kontrollgruppe wurde eine komplette und eine partielle Obstruktion festgestellt. Bei der kompletten Obstruktion wurde die Vena portae durch einen Leberabszess verschlossen. Bei der partiellen Obstruktion sind Anastomosen im Bereich um die Leber bei bekannter Heterotaxie des Patienten beeinträchtigt worden.

Ein Flusssignal wurde in 20 Untersuchungen erhoben. Der maximale Fluss in der Vena portae wurde in 60% (12/20) der Untersuchungen bestimmt, der RI Wert in der Arteria hepatica zu 25% (5/20). Bei den restlichen 15% (3/20) wurden nur unspezifische Aussagen wie „normal“ oder „ungehindert“ getroffen. Eine Korrelation konnte nicht beobachtet werden. Ein retrograder Fluss wurde bei keinem der Patienten angegeben. Leberveränderungen wurden bei allen (21/21) sonographischen Befunden bei Patienten mit BCS festgestellt. In 85,7% (18/21) der Untersuchten wurde die Leber als inhomogen beschrieben. Die Milz wurde in 71,4% (15/21) der Fälle erwähnt. Eine Splenomegalie konnte in 86,7% (13/15) der 15 (71,4%) beobachtet werden. Der Lobus caudatus wurde zu 33,3% (7/21) erwähnt. Alle beschriebenen Lobi caudati waren hypertrophiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,01$ ) wurde für die Splenomegalie, die Lobus caudatus Hypertrophie und inhomogene Leber beobachtet (Tabelle 19). Hypertrophierte Lebern wurden zu

52,3% (11/21) beschrieben. Raumforderungen waren bei 28,6% (6/21) der Patienten mit BCS vorhanden. Eine Korrelation zwischen Raumforderungen, Größe und Vaskularisation mit dem BCS wurde nicht beobachtet.

**Tabelle 19** Sonographische Zeichen bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und der Kontrollgruppe (Control)) [Hoffmann et al., 2021]

Variablen	BCS (n=21)	Control (n=38)	P-Werte
<b>Direkte Zeichen des BCS</b>			
<b>Obstruktion</b>			
<b>Komplett</b>	13 (61,9%)	1 (2,6%)	<0,001*
• <b>Lebervenen</b>	12 (57,1%)	0	<0,001*
• <b>VCI</b>	2 (9,5%)	0	0,127*
<b>Partiell</b>	8 (38,1%)	1 (2,6%)	<0,001*
• <b>Lebervenen</b>	6 (28,7%)	0	<0,001*
• <b>VCI</b>	0	0	
<b>Flüsse</b>			
<b>Vmax (cm/s) in V. portae</b>	20,5 (11,3-28) <sup>2,3</sup>	19,8 (15-22,8) <sup>2,4</sup>	0,872***
<b>RI in A. hepatica</b>	0,69 (0,57-0,715) <sup>2,5</sup>	0,78 <sup>6</sup>	
<b>Indirekte Zeichen des BCS</b>			
<b>Splenomegalie</b>	13 (86,7% <sup>1</sup> )	9 (32,1% <sup>1</sup> )	0,001**
<b>Kollateralen</b>	12 (57,1%)	1 (2,6%)	<0,001*
<b>intrahepatisch</b>	7 (33,3%)	0	<0,001*
<b>extrahepatisch</b>	1 (4,8%)	1 (2,6%)	
<b>beides</b>	4 (19,0%)	0	
<b>Leberveränderungen</b>	21 (100%)	26 (68,4%)	0,005**
<b>Lobus caudatus vergrößert</b>	7 (33,3%)	0	<0,001*
<b>Inhomogene Leber</b>	18 (85,7%)	11(28,9%)	<0,001**
<b>Raumforderung (RF)</b>	6 (28,6%)	9 (23,7%)	0,759**
• <b>Abszess</b>	1 (4,8%)	0	0,584*
• <b>Zysten</b>	2 (9,5%)	2 (5,3%)	
• <b>Echoarme RF</b>	1 (4,8%)	0	
• <b>Echoreiche RF</b>	1 (4,8%)	0	
• <b>Metastasen</b>	1 (4,8%)	2 (5,3%)	
• <b>HCC</b>	0	2 (5,3%)	
• <b>Knotiger Umbau</b>	0	1 (2,6%)	
• <b>Verletzung der Gallenblase</b>	0	2 (5,3%)	
<b>Größe der RF</b>			

• <b>&lt;1 cm</b>	1 (4,8%)	0	0,111*
• <b>1-3 cm</b>	1 (4,8%)	0	
• <b>&gt;3 cm</b>	3 (14,3%)	2 (5,3%)	
<b>Keine Angabe</b>	1 (4,8%)	7 (18,4%)	

\*exakter Fisher-Test \*\* Chi-Quadrat-Test \*\*\*Mann Whitney-Test; <sup>1</sup>Patienten mit dokumentierter Sonographie der Milz (BCS n=15, Control n=28) <sup>2</sup>Median (p25-p75) <sup>3</sup>n=12 <sup>4</sup>n=10 <sup>5</sup>n=6 <sup>6</sup>n=1; RF= Raumforderung, HCC= hepatozelluläres Karzinom, RI= Resistance Index, Vmax= maximale Flussgeschwindigkeit, VCI= Vena cava inferior

### 3.4.2 Computertomographie

Innerhalb des Beobachtungszeitraum wurden bei 17 (68,0%) Patienten und in der Kontrollgruppe bei 13 (28,9%) Patienten ein CT durchgeführt. Die Kontrastmittelgabe erfolgte in der Regel bei allen Patienten. In der BCS-Gruppe gab es einen Patienten mit KM-Allergie, der kein KM erhielt. Ein signifikanter Unterschied in der CT-Untersuchung zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gezeigt werden.

**Tabelle 20** CT-Untersuchung bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und der Kontrollgruppe (Control)

CT	BCS (n=25)	Control (n=45)	P-Werte*
<b>Angefertigt</b>	17 (81,0%)	13 (28,9%)	0,185
<b>KM</b>	16 (94,1%**)	13 (100%**)	0,374

\*Chi-Quadrat-Test \*\*Patienten mit CT (BCS n=17, Control n=13); KM= Kontrastmittel

Zu 36,0% (9/25) konnte mithilfe des CTs die Diagnose BCS gestellt werden. Von den 10 Patienten hatten 6 zuvor schon eine Sonographie erhalten. Bei 4 von den 6 Patienten waren dabei deutliche Zeichen einer BCS in der Sonographie sichtbar. In diesen 4 Fällen hat die CT-Untersuchung den Befund gesichert. In 4 anderen Fällen wurde auf eine CT Untersuchung verzichtet, da die Sonographie den Verschluss schon diagnostiziert hatte. In 10 Fällen wurde eine Obstruktion im CT gefunden. In 9 Fällen davon hat das CT die Diagnose bestätigt. Im 10. Fall war das CT unsicher und benötigte eine Sonographie zur Bestätigung. Sofern ein CT angefertigt wurde, stellte es zu 52,9% (4/17) die Diagnose.

**Tabelle 21** CT-Untersuchung bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom

CT	n	%
<b>Diagnose-Sicherung</b>	9	36,0*
<b>Sonographie (inkl. FKDS) zuvor</b>	6	66,7**
<b>Bedingt durch Unsicherheit in der Sonographie</b>	4	66,7***

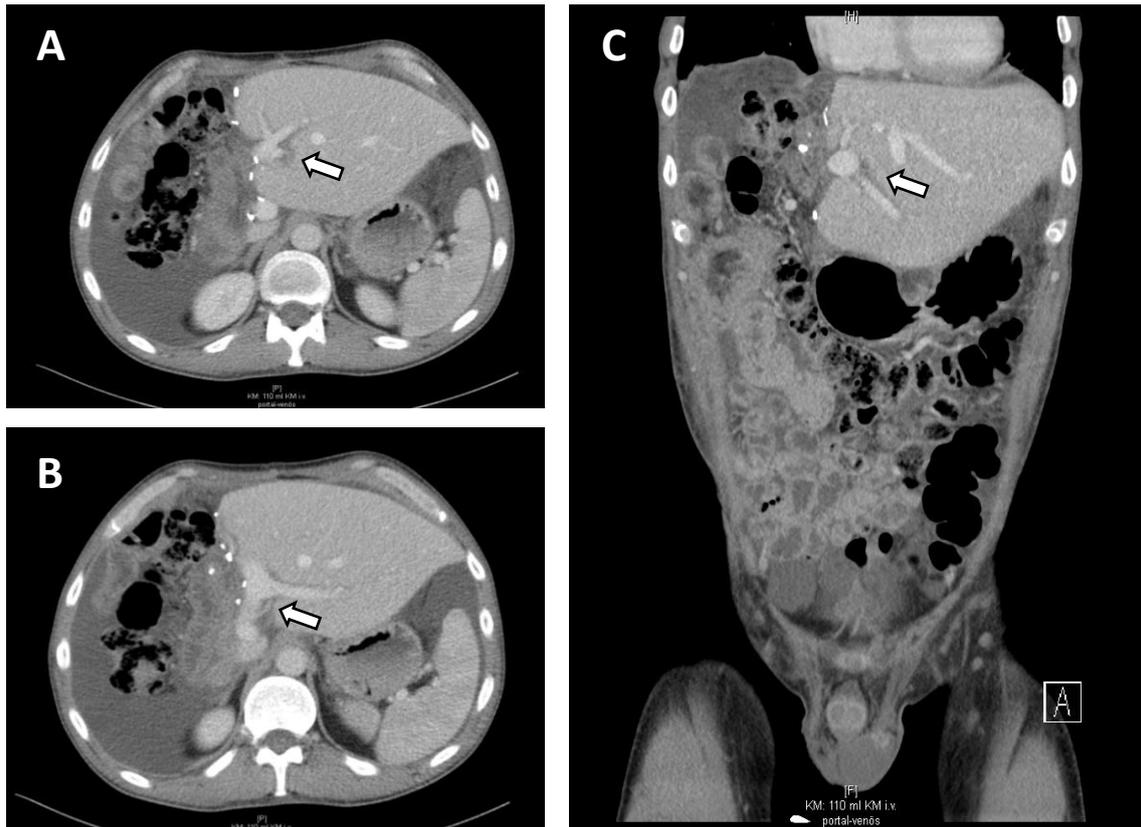
\*n=25 \*\* n=9 \*\*\* n=6; FKDS= farbkodierte Dopplersonographie

Für die Computertomographie wurde eine Sensitivität von 66,7% bei einer Spezifität von 92,3% berechnet.

**Tabelle 22** Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte für die CT-Untersuchung bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom im 95% Konfidenzintervall

	%	Konfidenzintervall 95%
<b>Sensitivität</b>	66,7	41,5-86,5%
<b>Spezifität</b>	92,3	70,3-99,5%
<b>Positiv prädiktiver Wert</b>	90,9	65,7-99,5%
<b>Negativ prädiktiver Wert</b>	70,6	47,1-88,3%

Die beschriebenen Befunde aus 3.4.2/Tabelle 4 eines BCS konnten auch in den CT-Befunden bestätigt werden (Abbildung 3).



**Abbildung 3** CT-Abdomen: 46-jährigen BCS-Patienten bei bekanntem Z.n. erweiterter Hemihepatektomie bei Klatskin 4 Tumor mit Obstruktion in der linken Lebervene am perivenösen Übergang zur Vena cava (siehe Abb. 2, Bild A-D für Sonographie-Befund). Bild A und B: Kontrastmittelaussparung (Thrombus) im perivenösen Übergang zur Vena cava inferior, Bild C: Kontrastmittelaussparung (Thrombus) entlang einer Lebervene.

Am Aufnahmetag erhielten 53,3% (8/15) der Patienten mit Verdacht auf BCS ein CT. Innerhalb der ersten Woche waren 93,3% (14/15) und nach 12 Tagen waren alle Patienten computertomographisch untersucht. Zwei (11,8%, 2/17) Patienten wurden vor der Aufnahme untersucht, beide waren Verlegungen aus der Psychiatrie des UKT.

Die Computertomographie wird oft ergänzend zur Sonographie verwendet (Tabelle 23). Bei nur vier Patienten war die CT Untersuchung die einzige diagnostische Bildgebung.

**Tabelle 23** CT und Sonographie kombiniert zur bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom

	n	%*
<b>CT + Sonographie</b>	13	76,5
<b>Nur CT</b>	4	23,5

\*n=17

Bei 76,5% (13/17) der Patienten mit BCS und bei 46,1% (6/13) der Kontrollgruppe wurden Obstruktionen beobachtet. Die Obstruktionen in der Kontrollgruppe sind zu 100% (5/5) durch einen Thrombus bedingt, zu 83,3% (5/6) komplett und nicht in der Leber lokalisiert. Bei den partiellen Lebervenenobstruktionen in der Kontrollgruppe handelte es sich um eine Fehldiagnose, die mittels Sonographie berichtigt wurde. In der BCS Gruppe sind 72,7% (8/11) der Verschlüsse Thrombus bedingt, 27,3% (3/11) auf andere Ursachen zurückzuführen. Für das BCS sind komplette Obstruktionen in den Lebervenen statistisch signifikant (Tabelle 24).

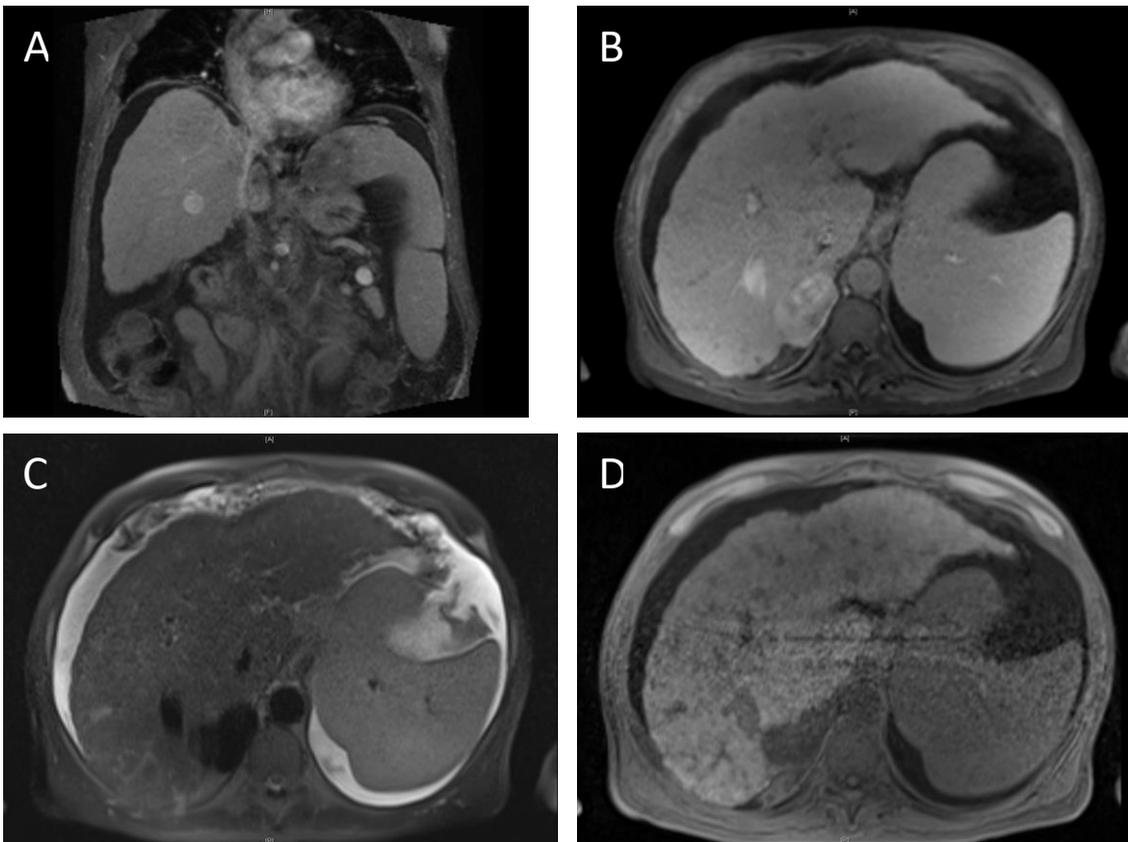
**Tabelle 24** Obstruktion im CT bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und in der Kontrollgruppe (Control)

Obstruktion	BCS (n=17)	Control (n=13)	P-Werte*
<b>Komplett</b>	11 (64,7%)	5 (38,5%)	0,246
• <b>Lebervenen</b>	8 (58,8%)	0	0,001
• <b>VCI</b>	4 (23,5%)	0	0,222
<b>Partiell</b>	2 (11,8%)	1 (7,7%)	0,999
• <b>Lebervenen</b>	2 (11,8%)	1 (7,7%)	0,999
• <b>VCI</b>	0	0	

\*exakter Fisher-Test; VCI= Vena cava inferior

### 3.4.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchung wurde in beiden Gruppen bei jeweils acht (BCS: 32,0%, 8/25, Control: 17,8%. 8/45) Patienten durchgeführt, in der BCS-Gruppe in drei Fällen (12,0%, 3/25) im Beobachtungszeitraum. Bei einem Patienten wurde die Diagnose BCS mit der MRT-Untersuchung bestätigt. Das entspricht 4,0% (1/25) der BCS-Fälle. Der Patient hatte einen kompletten Verschluss der VCI und aller Lebervenen. Bei der Untersuchung wurde Kontrastmittel gegeben. Kontrastmittel wurde bei allen (100%) MRT-Untersuchungen (gilt für Control und BCS) gegeben. Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität sowie weitere Vergleiche zu den anderen Bildgebungen sind aufgrund geringer Patientenzahl nicht möglich.



**Abbildung 4** MRT-Leber: 53-jährigen Patienten aus dem UKT mit einer Obstruktion in der Vena cava inferior und rechten Lebervene bei bekannter Leberzirrhose bei Hepatitis C, therapieresistentem Aszites und deutlicher Hepatosplenomegalie. Bild A und B: T1 mit KM in der venösen Phase, Bild C: T2-HASTE-Sequenz (Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo) Bild D: T1-VIBE-Sequenz (Volume Interpolated Breathhold Examination)

### 3.4.4 Venographie

Für die Auswertung der Venographie wurde der Beobachtungszeitraum verlängert, da die Venographie in der Regel mit einer TIPSS-Anlage bzw. einem TIPSS-Anlage-Versuch verbunden ist. Insgesamt wurde bei 48,0% (12/25) der BCS-Patienten eine Venographie durchgeführt. Zu 83,3% (10/12) war die Venographie mit einer erfolgreichen TIPSS Anlage (50,0%, 5/10) oder dem Versuch einer TIPSS-Anlage (50,0%, 5/10) verbunden. In zwei (16,7%, 2/12) Fällen wurde die Venographie zur Diagnostik verwendet. Bei diesen 2 Patienten wurde die Venographie mit der Fragestellung „TIPSS-Anlage“ durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden nur zwei Patienten (4,4%, 2/45) mit der Venographie untersucht bzw. behandelt.

**Tabelle 25** Venographie bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) und in der Kontrollgruppe (Control)

	BCS (n=25)	Control (n=45)	P-Werte*
<b>Venographie</b>	12 (48,0%)	2 (4,4%)	<0,001
• <b>Zur Diagnostik</b>	2 (16,7%**)	1 (50,0%**)	0,066
• <b>Erfolgreiche TIPSS-Anlage</b>	5 (41,7%**)	0**	
• <b>Nicht erfolgreiche TIPSS-Anlage</b>	5 (41,7%**)	0**	
• <b>Sonstige Therapie</b>	0**	1 (50,0%**)	

\*exakter Fisher-Test, \*\*Patienten mit Venographie (BCS n=12, Control n=2); TIPSS= tranjugulärer intrahepatischer Shunt

### 3.4.5 Vergleich der diagnostischen Bildgebung

Sofern die Sonographie (B-Bild und FKDS) eine dem BCS entsprechende Obstruktion darstellte, galt die Diagnose BCS zu 86,7% (13/15) als bestätigt. In den anderen 13,3% (2/15) wurde zusätzlich ein CT angefertigt. Im CT wurde zu 90,0% (9/10) die Diagnose BCS bestätigt. In einem Fall (10,0%, 1/10) wurde eine Sonographie zur Absicherung angefordert.

**Tabelle 26** Vergleich von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte für die Sonographie und CT für Obstruktionen beim Budd-Chiari-Syndrom

	Sonographie	CT
<b>Sensitivität</b>	78,9 (CI 95% 57,6-92,9%)	66,7 % (CI 95% 41,5-86,5%)
<b>Spezifität</b>	97,4 (CI 95% 88,9-99,8%)	92,3 (CI 95% 70,3-99,5%)
<b>Positiv prädiktiver Wert</b>	93,8 (CI 95% 75,3-99,6%)	90,9 (CI 95% 65,7-99,5%)
<b>Negativ prädiktiver Wert</b>	90,2 (CI 95% 78,8-96,9%)	70,6 (CI 95% 47,1-88,3%)

Die CT-Untersuchung wurde bei weniger Patienten (n=17) durchgeführt als die Sonographie (n=21). Nach der Aufnahme im UKT wurde die CT-Untersuchung in den ersten Tagen nach der Aufnahme schneller durchgeführt als die Sonographie (Tabelle 27).

**Tabelle 27** Zeitlicher Verlauf von der Aufnahme im UKT zur sonographischen und computertomographischen Untersuchung im Vergleich

	Sonographie (n=19)	CT (n=15)
<b>Am Aufnahmetag</b>	8 (42,1%)	8 (53,3%)
<b>Innerhalb von 3 Tagen</b>	12 (63,2%)	12 (80,0%)
<b>Innerhalb von 7 Tagen</b>	18 (94,7%)	14 (93,3%)

Bei 9 Patienten wurde im Beobachtungszeitraum eine Sonographie und ein CT angefertigt. Bei den anderen Patienten gab es entweder eine CT, MRT oder eine sonographische Untersuchung und ggf. außerhalb des Beobachtungszeitraumes weitere Untersuchungen. Ein Unterschied in der Verteilung der kompletten Obstruktionen konnte nicht gezeigt werden (Tabelle 28). Es fällt auf – wenn auch nicht statistisch signifikant –, dass mehr komplette Obstruktionen in der VCI im CT beobachtet wurden. Sofern man beide diagnostischen Bildgebungen (n=16) erhalten hat, zeigten die Befunde zu 81,3% (13/16) viele Übereinstimmungen. In 12,5% (2/16) waren die CT-Befunde und in 6,3% (1/16) der sonographische Befund exakter formuliert.

**Tabelle 28** Vergleich von CT und Sonographie der Obstruktionen beim BCS

Variablen	US (n=9)	CT (n=9)	P-Werte
<b>Obstruktionen</b>			
• Rechte Lebervene	7 (77,8%)	7 (77,8%)	0,999*
• Mittlere Lebervene	8 (88,9%)	5 (62,5%)	0,375*
• Linke Lebervene	7 (77,8%)	7 (77,8%)	0,999*
• VCI	1 (11,1%)	3 (33,3%)	0,500*
<b>Anzahl der Obstruktion</b>			
• 1	1 (11,1%)	0	0,763**
• 2	3 (33,3%)	2 (22,2%)	
• 3	4 (44,4%)	2 (22,2%)	
• 4	1 (11,1%)	3 (33,3%)	

\*McNemar-Test, \*\*Wilcoxon-Test; VCI= Vena cava inferior

### 3.4.6 Labor

Die Labordiagnostik wird im UKT schnell in die Wege geleitet. In der BCS-Gruppe erhielt jeder Patient (100%, 25/25) am Aufnahmetag eine Laboruntersuchung. In der Kontrollgruppe erhielten 95,5% (43/45) am Aufnahmetag eine Laboruntersuchung.

Ein erhöhter  $\gamma$ -GT-Wert ist bei den BCS-Patienten auffällig geworden ( $p < 0,001$ ). Besonders stark erhöhte Werte ( $> 100$  U/l) wurden häufig (78,4% ,18/23) beobachtet (Tabelle 29). Die Erhöhung des  $\gamma$ -GTs war in 34,8% (8/23) unabhängig von den Transaminasen, bei 21,7% (5/23) mit Erhöhung einer und in 43,5% (10/23) mit Erhöhung beider Transaminasen verbunden.

Sonst war kein anderer Laborparameter auffällig (Tabelle 29). Eine Veränderung der Transaminasen wurde bei 36,0% (9/25) BCS-Patienten beobachtet.

**Tabelle 29** Laborwerte mit Grenzwerten für Patienten mit und ohne BCS

Variable	n	BCS (n=25)	n	Control (n=45)	P-Werte
<b>aPTT</b>	24		28		
<b>Normal</b> $< 40s$		20 (83,3%)		17 (60,7%)	0,124*
<b>Erhöht</b> $> 40s$		4 (16,7%)		11 (39,3%)	

<b>Albumin</b>	8		17		
<b>Erniedrigt</b> < 3g/dl		3 (37,5%)		4 (23,5%)	0,640*
<b>Normal</b> 3-5g/dl		5 (62,5%)		13 (76,5%)	
<b>Erhöht</b> > 3 g/dl		0		0	
<b>Alk. Phosphatase</b>	20		34		
<b>Normal</b> ♂ 40-130 U/l; ♀ 35-105 U/l		5 (25,0%)		13 (38,2%)	0,049**
<b>Mäßig erhöht</b> ♀/♂ < 200 U/l		9 (45,0%)		5 (14,7%)	
<b>Stark erhöht</b> ♀/♂ > 200 U/l		6 (30,0%)		16 (47,1%)	
<b>Bilirubin</b>	21		25		
<b>Normal</b> < 1 mg		10 (47,6%)		21 (55,3%)	0,673*
<b>Subikterus</b> 1-2 mg		7 (33,3%)		8 (21,1%)	
<b>Subikterus und Ikterus</b> >1mg		11 (52,4%)		17 (44,7%)	
<b>Ikterus</b> > 2 mg		4 (19,0%)		9 (23,7%)	0,573**
<b>eGFR</b>	20		12		
<b>&lt;90</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>		8 (40,0%)		7 (58,3%)	0,467**
<b>&gt;90</b> ml/min/1,73m <sup>2</sup>		12 (60,0%)		5 (41,7%)	
<b>γ-GT</b>	23		35		
<b>Normal</b> ♂ < 60 U/l; ♀ < 40 U/l		0		18 (51,4%)	<0,001*
<b>Mäßig erhöht</b> ♀/♂ < 100U/l		5 (21,7%)		3 (8,6%)	
<b>Stark erhöht</b> ♀/♂ > 100 U/l		18 (78,4%)		14 (40,0%)	
<b>Kreatinin</b>	21		39		
<b>Erniedrigt</b> ♂ < 0,6 mg/dl ♀ < 0,5 mg/dl		2 (9,5%)		4 (10,3%)	0,915*
<b>Normal</b>		13 (61,9%)		26 (66,7%)	
<b>Erhöht</b> ♂ >1,1 mg/dl ♀ > 0,8 mg/dl		6 (28,6%)		9 (23,1%)	
<b>Transaminasen</b>	24		41		
<b>Normal AST/ALT</b> ♂ < 50 U/l ♀ < 40 U/l		10 (41,7%)		16 (39,0%)	0,693*
<b>Erhöhte AST/ALT</b>		9 (37,5%)		17 (41,5%)	
<b>ALT erhöht</b>		3 (12,5%)		2 (4,9%)	
<b>AST erhöht</b>		2 (8,3%)		6 (14,6%)	
<b>Quick</b>	23		31		
<b>Erniedrigt</b> < 70		14 (60,9%)		12 (38,7%)	0,168**
<b>Normal</b> 70-120		9 (39,1%)		19 (61,3%)	
<b>Erhöht</b> > 120		0		0	

\*exakter Fisher-Test \*\*Chi-Quadrat-Test; ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Asparat-Aminotransferase, aPTT= aktivierte partielle Thromoplastinzeit, eGFR= estimated glomerular filtration rate, GGT= Gamma-Glutamyltransferase

### 3.4.6.1 Genetik

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) treten zu 40,0% (10/25) bei BCS-Patienten auf. Davon sind die PV und ET mit jeweils 40,0% (4/10) und die CML mit 10,0% (1/10) vertreten. Bei einem (10,0%, 1/10) Patienten wurde keine weitere Klassifizierung (unklassifiziert) vorgenommen. Im Auftreten von MPN unterscheiden sich die BCS- und die Kontrollgruppe.

Bei 32,0% (8/25) der BCS-Patienten wurde eine positive JAK2-V617F-Mutation beobachtet. Insgesamt zeigten 40,0% (10/25) der BCS-Fälle eine Mutation. Die 8 positiven JAK2-V617F-Mutationen wurden bei den vier ET-Patienten, dem CML-Patienten, dem unklassifizierten-Patienten und bei zwei der PV-Patienten beobachtet.

**Tabelle 30** Myeloproliferative Neoplasien und Mutation bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und bei der Kontrollgruppe (Control)

Variable	BCS (n=25)	Control (n=45)	P-Werte*
<b>Myeloproliferative Neoplasie</b>	10 (40,0%)	4 (8,9%)	0,004
• <b>CML</b>	1 (4,0%)	2 (4,4%)	<0,001
• <b>PV</b>	4 (16,0%)	0	
• <b>ET</b>	4 (16,0%)	0	
• <b>unklassifiziert</b>	1 (4,0%)	2 (4,4%)	
<b>Mutation</b>	10 (40,0%)	1 (2,2%)	<0,001
• <b>JAK2-V617F positiv</b>	8 (32,0%)	0	<0,001
• <b>MTHFR</b>	1 (4,0%)	0	
• <b>Faktor V Leiden (heterozygot)</b>	1 (4,0%)	1 (2,2%)	

\*exakter Fisher-Test; CML= chronische myeloische Leukämie, ET= essentielle Thrombozythämie, JAK2= Janus-Kinase 2, MTHFR= Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase, PMF= Primäre Myelofibrose, PV= Polycythaemia Vera

### 3.5 Therapie

Zu 72,0% (18/25) wurde eine Therapie mit Antikoagulantien (AC) angewendet. In 47,1% (8/17) wurden die AC in Kombinationen mit anderen Therapien verwendet. In 52,9 % (9/17) reichte eine alleinige AC-Gabe zur Behandlung des BCS aus. Das am häufigsten verwendete AC war Heparin mit 76,4% (13/17).

Bei einem (4,0%, 1/25) Patient wurde direkt eine Lebertransplantation vorgenommen. Danach erhielt der Patient keine AC. Ein Patient mit AC-Monotherapie wurde im Verlauf der Erkrankung zur LTx gelistet und bei zwei Patienten wurde die Antikoagulation von niedermolekularem Heparin (NMH) zu Marcumar gewechselt.

**Tabelle 31** Angewendete initale Therapie und Antikoagulantien (AC) bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=25) im UKT

Therapie	n	%
<b>AC</b>	9	36,0
<b>AC + TIPSS</b>	4	16,0
<b>AC + Listung LTx</b>	1	4,0
<b>AC + LTx</b>	1	4,0
<b>AC + Weitere*</b>	3	12,0
<b>LTx</b>	1	4,0
<b>Weitere*</b>	4	16,0
<b>Keine</b>	2	8,0
<b>Art der AC-Therapie</b>		
• <b>Keine AC</b>	7	28,0
• <b>Marcumar</b>	4	16,0
• <b>NMH</b>	12	48,0
• <b>NMH + Marcumar</b>	1	4,0
• <b>Rivaroxaban</b>	1	4,0

\*Weitere= RFA, Chemotherapie, antivirale Therapie, weitere Tumorthherapie; AC= Antikoagulation, LTx= Lebertransplantation, TIPSS= transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt;

### 3.5.1 Verlauf der Therapie

Es wurden 80,0% (20/25) der Patienten in Tübingen nachbeobachtet (Tabelle 36), in zwei (10,0%, 2/20) Fällen genau einmal und in einem (5,0%, 1/20) genau zweimal. Die anderen 17 (85,0%, 17/20) Patienten wurden häufiger als zweimal nachbeobachtet.

Bis zur ersten Nachuntersuchung dauerte es durchschnittlich 13,85 Tage und bis zur letzten Nachuntersuchung 3,85 Jahre.

**Tabelle 32** Anzahl und Zeitraum der Nachuntersuchungen (2005-2018) bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=20) im UKT

Nachuntersuchungen		n	%
<b>Anzahl</b>			
<b>1</b>		2	10,0
<b>2</b>		1	5,0
<b>&gt;2</b>		17	85,0
<b>Insgesamt</b>		20	80,0*
<b>Zeitraum</b>			
	<b>Mean</b>	<b>Median (p25-p75)</b>	<b>Minimum-Maximum</b>
<b>Bis zur ersten Kontrolle (Tage)</b>	13,85	10 (5,25-23,5)	1-35
<b>Bis zur letzten Kontrolle (Jahre)</b>	3,58	2,43 (0,27-5,89)	0,016-13,18

\*n=25 alle Patienten mit BCS; p25= 25. Perzentil, p75= 75. Perzentil

Bei 35,0% (5/20) der nachuntersuchten Patienten kam es zu Therapieveränderungen. Bei vier Patienten (80,0%, 4/5) wurde in Antikoagulans gewechselt und ein Patient (20,0%, 1/5) wurde zur LTx gelistet.

**Tabelle 33** Veränderung in der Therapie bei Patienten (n=5) mit Budd-Chiari-Syndrom

Veränderung in der Therapie	n	%
<b>Wechsel der Antikoagulation</b>	4	26,7*
• Von NMH zu Marcumar	3	20,0*
• Von Marcumar zu NMH	1	6,7*
<b>Listung LTx</b>	1	5,6*

\*anteilig an allen nachbeobachteten Patienten mit AC Therapie n=15 \*\*anteilig an allen nachbeobachteten Patienten ohne Lebertransplantation im Verlauf n=18; NMH= Niedermolekulares Heparin, LTx= Lebertransplantation

Im Verlauf der Erkrankung wurden bei einigen Patienten bildgebende Diagnostik und Laborwerte durchgeführt, worauf bei der initialen Diagnostik verzichtet wurde. Bezogen auf alle 25 Patienten wurde bei 20 nachbeobachteten Patienten eine Erhöhung der Gesamtanzahl aller diagnostischen Bildgebungen festgestellt (Tabelle 34). Den größten Zuwachs konnte die MRT verbuchen mit 167% (+5).

**Tabelle 34** Zunahme der Bildgebung im Beobachtungszeitraum (2005-2018) für Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=25) im UKT

Bildgebung	n-Aufnahme	Veränderung	n-letzte Nachuntersuchung	P-Werte*
<b>Sonographie</b>	21 (84,0%)	+2 (9,5%)	23 (92,0%)	0,157
<b>CT</b>	17 (68,0%)	+4 (23,5%)	21 (84,0%)	0,046
<b>MRT</b>	3 (12,0%)	+5 (167%)	8 (32,0%)	0,025

\*Cochran-Q-Test

Zu 85% (17/20) wurde bei der ersten Nachuntersuchung die Sonographie verwendet, bei einem Patienten sowohl die CT als auch die Sonographie (Tabelle 35).

**Tabelle 35** Bildgebung bei der ersten Nachuntersuchung für Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom im UKT

Bildgebung	n	%*
<b>Sonographie</b>	17	85,0
<b>CT</b>	2	10,0
<b>CT und Sonographie</b>	1	5,0

\*n=20 im UKT nachuntersuchte Patienten

Insgesamt wurden bei den 18 Patienten, die mehr als eine Nachuntersuchung erhalten haben, 179 Untersuchungen mittels Sonographie, CT, MRT und Angiographie durchgeführt (Tabelle 36).

**Tabelle 36** Anzahl der bildgebenden Nachuntersuchungen mit Leberdarstellung im Beobachtungszeitraum (2005-2018) von Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (n=20)

Bildgebung	n (%)	Median	p25	p75
<b>Sonographie</b>	133 (74,3%)	5	2,75	14,25
<b>CT</b>	14 (7,8%)	0	0	1
<b>MRT</b>	29 (16,2%)	0	0	1,5
<b>Venographie</b>	3 (1,7%)	0	0	0
<b>Gesamtanzahl</b>	179 (100%)			

p25= 25. Perzentil, p75= 75. Perzentil

Von den 18 Patienten hat ein Patient (5,6%, 1/18) zusätzlich eine intrahepatische Kollaterale entwickelt. Bei zwei Patienten (11,1%, 2/18) ist im Verlauf ein HCC entstanden. Ein HCC-Patient hatte davor bereits eine fokale Läsion in der Leber. Zwei Patienten (11,1%, 2/18) haben Zysten in der Leber entwickelt, zwei

Patienten (11,1%, 2/18) fokale Läsionen. Nach Lebertransplantation waren die Patienten in der BCS-Gruppe unauffällig (Tabelle 37).

**Tabelle 37** Folgen des Budd-Chiari-Syndroms bei Patienten mit BCS im Beobachtungszeitraum (2005-2018, n=18)

	n-Anfang	Veränderung	n-Ende	P-Werte*
<b>Hepatomegalie</b>	7 (38,9%)	+5 (71%)	12 (66,7%)	0,022
<b>Kollateralen</b>	11 (61,1%)	+1 (9%)	12 (66,7%)	0,368
<b>HCC</b>	0	+2 (200%)	2 (11,1%)	0,223
<b>Metastasen</b>	1 (5,6%)	0	1 (5,6%)	0,999
<b>Fokale Läsion/FNH</b>	1 (5,6%)	+2 (200%)	3 (16,7%)	0,223
<b>Zysten</b>	1 (5,6%)	+2 (200%)	3 (16,7%)	0,223

\*Cochran-Q-Test; FNH= fokale noduläre Hyperplasie, HCC= hepatozelluläres Karzinom

Die Verläufe der Therapie variieren stark. Jeder BCS-Patient hat seine individuelle Entwicklung, siehe Tabelle 38.

**Tabelle 38** Individuelle Verläufe von Patienten des Budd-Chiari-Syndroms (n=25) im Beobachtungszeitraum (2005-2018)

Patient	Erste Nachuntersuchung	Zwischen erster und letzter Nachuntersuchung	Letzte Nachuntersuchung
1	Keine Auffälligkeit	Kollateralen, Hepatomegalie	Keine Veränderung
2	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung
3	Keine Auffälligkeit	Keine Auffälligkeit	Keine Auffälligkeit
4	Keine Auffälligkeit	Zysten	Aszites, Hepatomegalie
5	TIPSS frei	Kollateralen, Hepatomegalie und beginnender Verschluss des TIPSS	Leberversagen
6	Keine Auffälligkeit	Beginnender Verschluss des TIPSS und TIPSS Rekanalisierung	FNH, Hepatomegalie
7	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung
8	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung
9	Keine Auffälligkeit	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung
10	Keine Auffälligkeit	Interponat eingesetzt	Zysten
11	Keine Auffälligkeit	Keine Auffälligkeit	Keine Auffälligkeit
12	TIPSS frei	LV offen	Rechte LV verschlossen
13	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung
14	Eine LV mehr offen	Keine Auffälligkeit	LV spärlich offen
15	Keine Auffälligkeit	Keine Auffälligkeit	Keine Auffälligkeit
16	Keine Auffälligkeit	Fokale Läsion	Keine Veränderung
17	Keine Auffälligkeit	Z. n. LTx	Keine Auffälligkeit
18	Verminderte Vmax in V. portae	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung
19	Z.n. LTx	Keine Auffälligkeiten, LV offen	Keine Auffälligkeit
20	TIPSS frei	Kollateralen, beginnender Verschluss des TIPSS und TIPSS Revision	Keine Auffälligkeit
21	Keine Auffälligkeit	Kollateralen	Kollateralenverschluss
22	Keine Auffälligkeit	HCC	HCC, Hepatomegalie
23	Keine Auffälligkeit	Keine Untersuchung	Keine Auffälligkeit
24	Beginnender LV Verschluss	Fokale Läsion	HCC, VCI komprimiert
25	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung	Keine Untersuchung

FNH= Fokale noduläre Hyperplasie, HCC= hepatozelluläres Karzinom, LTx= Lebertransplantation, LV= Lebervene, TIPSS= transjugulärer intrahepatischer Shunt, VCI= Vena cava inferior, Vmax= maximale Flussgeschwindigkeit

## 4. Diskussion

### 4.1 Epidemiologische Daten

Für Deutschland liegen keine aktuellen Zahlen für die Inzidenz und Prävalenz des BCS vor. In aktuellen Arbeiten aus dem europäischen Raum werden für Schweden eine Inzidenz von 0,8 pro Millionen Einwohner pro Jahr und eine Prävalenz von 1,4 pro Millionen Einwohner beschrieben [Rajani et al., 2009]. In Frankreich wird die Inzidenz mit 0,45 pro Millionen pro Jahr und die Prävalenz mit 2,87 pro Millionen Einwohner angegeben [Allaire et al., 2015].

Die überwiegende Anzahl von Patienten, welche in Tübingen neu mit BCS diagnostiziert wurden, kamen als externe Verlegung ins UKT (64,0%, 16/25), davon bestanden bereits bei 56,0% (9/16) der Verdacht auf BCS. Dies zeigt die Sonderfunktion der Universitätsklinik als Anlaufstation für schwierige und seltene Krankheiten. Umliegende Krankenhäuser wirken somit als Filter. Dies bestätigt auch die deutlich erhöhte Inzidenz mit 23,28 BCS Fällen pro 1 Million Patienten (1:43.000) und durchschnittlich 1,92 neuen Fällen pro Jahr im UKT.

In Tübingen trat überwiegend das primäre BCS (68,0%, 17/25) auf. In 96,0% (24/25) der Fälle war mindestens eine Lebervene betroffen. Somit konnte ein typisches Bild von der westlichen Form des BCS beobachtet werden, bei der es zu einer Obstruktion in den Lebervenen durch prothrombotische Bedingungen kam [Denninger et al., 2000].

Die Einteilung nach Schweregrad und Dauer des BCS wurde aus zwei Gründen nicht ausgewertet: Erstens hat diese Information weder prognostische noch therapeutische Konsequenzen und zweitens wurde diese Einteilung im UKT bis auf Ausnahmefälle nicht vorgenommen [Janssen et al., 2003, Seijo et al., 2013].

Die Verteilung der Geschlechter ist in beiden Stichproben ähnlich. Der Altersdurchschnitt in der BCS-Gruppe liegt bei 44,5 Jahren. Bei der westlichen Form des BCS sind normalerweise vor allem junge Frauen von der Krankheit betroffen während bei asiatischen/östlichen Form eher die VCI und beide

Geschlechter im mittleren Alter betroffen sind [Dang et al., 2011, Liver, 2016, Valla, 2018, Valla and Cazals-Hatem, 2018]. Die Geschlechter- und Altersverteilung bei Patienten mit BCS in Tübingen bestätigt einen neuen Trend in Europa, bei dem sich die Geschlechter- und Altersverteilung dem asiatischen Typ annähert [Seijo et al., 2013]. Dennoch ist die westliche Form des BCS von der asiatischen abzugrenzen, da die Obstruktionen weiterhin in den Lebervenen vorkommen. Für die Verschiebung der Geschlechter- und Altersverteilung ist bis jetzt keine abschließende Erklärung gefunden worden [Valla, 2018]. In China wurde beobachtet, dass Umwelt und Lebensraum die Häufigkeit des BCS beeinflussen [Zhang et al., 2015b]. In Indien spielte der sozioökonomische Status eine wichtige Rolle für die Lokalisation der Obstruktion beim BCS [Shukla et al., 2015]. Daher wird für die Veränderung in Europa ein Zusammenspiel aus mehreren soziokulturellen Faktoren angenommen [Valla, 2018].

In der Tübinger Kontrollgruppe lag der Altersdurchschnitt bei 29 Jahren und unterschied sich somit deutlich von der BCS-Gruppe. In der Kontrollgruppe wurde bei 31,1% (14/45) Kinder im Alter von 0-10 Jahren und bei 22,2% (10/45) junge Patienten (10-25 Jahren) mit VOD nach Stammzelltherapie beobachtet.

#### **4.2 Diagnostik des BCS**

Lebervenenobstruktion, Kollateralen (intra- und extrahepatisch), Splenomegalie, inhomogene Leber, hypertropher Lobus caudatus, Ösophagusvarizen, portale Hypertension, Leberzirrhose und Aszites (Tabelle 19) fielen im Rahmen des BCS auf ( $p < 0,01$ ).

Obstruktionen in den Lebervenen sind ein direktes Zeichen für das BCS [Faraoun et al., 2016]. Kollateralen sind ein indirektes Zeichen, treten aber häufig im Zusammenhang mit dem BCS auf [Boozari et al., 2008, Faraoun et al., 2016]. Kollateralen entwickeln sich aufgrund des veränderten Flusses in der Leber [Tanaka and Wanless, 1998]. Die inhomogene Leber und der hypertrophe Lobus caudatus werden auch als indirekte Zeichen in der Literatur beschrieben [Faraoun et al., 2016].

Eine Sonderrolle nimmt der Lobus caudatus ein. In Tübingen konnte bei 28,0% (7/25) der Patienten ein hypertropher Lobus caudatus beobachtet werden. In der Kontrollgruppe wurde kein hypertropher Lobus caudatus festgestellt. Damit hat der hypertrophe Lobus caudatus in Tübingen eine Spezifität von 100% [Hoffmann et al., 2021]. Die Tübinger Daten bestätigen somit, dass, wie von Boozari et al., 2008 beobachtet, eine Hypertrophie des Lobus caudatus zusammen mit Kollateralen als Leitsymptom zur Diagnose des BCS mit hohem prädikativem Wert herangezogen werden kann [Boozari et al., 2008]. In der Literatur wird sogar ein hypertropher Lobus caudatus bei 67-75% der BCS-Patienten angegeben [Boozari et al., 2008, Darwish Murad et al., 2009, DeLeve et al., 2009].

Aszites tritt in Tübingen bei 76,0% (19/25) der BCS-Patienten auf. In einer multizentrischen Studie von der EASL wird Aszites bei 83% der BCS-Patienten aufgeführt [Darwish Murad et al., 2009]. Dabei variieren die Ausprägungen der Symptome von Zentrum zu Zentrum. Somit fügt sich der Befund aus Tübingen gut in die bereits bekannte Studienlage ein.

Obwohl die Obstruktion der VCI im Bereich der Leber und des Diaphragmas zur Definition des BCS gehört, wird dies nicht als direktes Zeichen des BCS in der Bildgebung beschrieben [Liver, 2016, Faraoun et al., 2016]. In den Guidelines der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften hat die Obstruktion der VCI einen geringen Stellenwert beim BCS [DeLeve et al., 2009, Liver, 2016]. VCI-Obstruktionen kommen bei der asiatischen/östlichen Form des BCS häufig vor [Dang et al., 2011, Fu et al., 2011, Zhang et al., 2015b]. In Tübingen konnten bei 4,0% (1/25) der BCS-Fälle eine isolierte VCI-Obstruktion beobachtet werden, in 20,0% (5/25) der Fälle eine VCI-Obstruktion mit Lebervenenbeteiligung. Ein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der BCS-Gruppe konnte bei der VCI-Obstruktion nicht gefunden werden [Hoffmann et al., 2021]. Das liegt wahrscheinlich daran, dass die Fallzahlen gering und Verschlüsse in der VCI bei der Kontrollgruppe vorhanden waren. Diese Verschlüsse erfüllten nicht die Bedingungen des BCS, da diese unterhalb der Einmündung der Lebervenen in die VCI lagen.

Auch Bauchschmerzen werden bei bis zu 61% der BCS-Patienten beschrieben [Darwish Murad et al., 2009]. In Tübingen zeigten sich bei 28% (7/25) der Patienten Bauchschmerzen. Ein Unterschied zur Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden. Somit können Bauchschmerzen nicht zu den typischen Symptomen des BCS gezählt werden.

Ein veränderter Fluss in der Vena portae und in der Arteria hepatica konnte bei Patienten mit BCS in Tübingen nicht beobachtet werden (Tabelle 20), d.h. der Stau in den Lebervenen bzw. der VCI sorgte nicht für einen Rückstau des Blutes bis hin zu den heranführenden Lebergefäßen. Dadurch ist eine Unterscheidung zum VOD möglich [Hoffmann et al., 2021]. In Tübingen zeigten sich bei den VODs ein verminderter bis teilweise retrograder Fluss in der Vena portae.

In Tübingen wurde in Übereinstimmung mit der Literatur (bis 20%) ein asymptomatischer Verlauf (4,0%, 1/25) beobachtet [Boozari et al., 2008, DeLeve et al., 2009, Hadengue et al., 1994, Liver, 2016, Singh et al., 2000].

#### **4.2.1 Bildgebende Diagnostik**

Die in der Literatur beschriebenen Zeichen der Bildgebung zeigen sich auch in Tübingen (Abbildung 2-4). Es gibt keinen Unterschied bei der Durchführung der Untersuchungen zwischen der Kontrollgruppe und der BCS-Gruppe (Tabelle 18 und 20).

Die Sonographie konnte in Tübingen mit einer Sensitivität von 78,9% und Spezifität von 97,4% Obstruktionen des BCS bei einem positiv prädiktiven Wert von 93,8% und einem negativ prädiktiven Wert von 90,2% detektieren. In der Literatur werden Sensitivitäten von 87,5% und Spezifitäten von 85% angegeben (Tabelle 40) [Bolondi et al., 1991, Miller et al., 1993]. Diese Abweichung lässt sich durch mehrere Faktoren erklären. In der Studie wurde eine kleine Fallzahl herangezogen. Jeder Patient hat somit eine stärkere Gewichtung auf das Ergebnis. Dies wird deutlich im 95%-Konfidenzintervall. Auch ist die Sonographie eine stark untersucherabhängige diagnostische Maßnahme, was die Unterschiede in

der Sensitivität und Spezifität erklären kann. Die hohen prädiktiven Werte sprechen für die exakten Aussagen, die mittels der Sonographie getroffen werden können.

Die KM-Sonographie wird in Tübingen, obwohl es selten Kontraindikationen gibt, kaum für Patienten (14,3%, 3/21) mit BCS angewendet [Greis, 2004]. Auch wurde die KM-Sonographie im Verlauf der Erkrankung oder bei der Nachuntersuchung von Patienten mit BCS in Tübingen nicht eingesetzt. Bei den Patienten ohne BCS war die KM-Sonographie selten in Verwendung (1/38, 2,63%). Ein Vorteil der KM-Sonographie ist die schnelle Verfügbarkeit und Durchführbarkeit. Außerdem sind die Patienten keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass sie sich zur Lokalisierung der Obstruktion und für die Planung von interventionellen Maßnahmen eignet [Luo et al., 2010]. Es ergänzt die B-Bild-Sonographie und verringert ihre Schwächen [Yan et al., 2017]. Es konnte beobachtet werden, dass in sechs Fällen bei der Diagnostik mittels FKDS in Tübingen unsicher war, ob eine Obstruktion vorhanden war. Deswegen wurde eine CT-Untersuchung durchgeführt, die dann zur Diagnose führte. Über die Gründe, weshalb vor der CT-Untersuchung keine KM-Sonographie durchgeführt worden war, kann nur spekuliert werden, wie z.B. fehlende Schulung des Personals, hoher Personalaufwand, bessere Abrechenbarkeit der CT-Untersuchung bei der Krankenkasse usw. Eine abschließende Antwort kann nicht gegeben werden. Aufgrund der oben genannten Argumente kann dennoch empfohlen werden, die KM-Sonographie vor der CT-Untersuchung durchzuführen.

Die Diagnostik mittels CT zeigte in Tübingen eine Sensitivität von 66,7% und eine Spezifität von 92,3% bei einem positiv prädiktiven Wert von 90,9% und einem negativ prädiktiven Wert von 70,6%. In der Literatur wird eine Sensitivität von 86,1% und eine Spezifität von 97,3% aufgeführt (Tabelle 39) [Liu et al., 2016]. Die niedrige Sensitivität lässt sich durch die schwierige Abgrenzbarkeit von Obstruktionen in den Lebervenen im CT begründen [Bansal et al., 2018, Faraoun et al., 2016]. Des Weiteren handelt es sich um eine kleine Stichprobe mit 17 Patienten. Eine größere Auswertung bzw. multizentrische Analysen

könnten präzisere Aussagen zur Sensitivität, Spezifität sowie den positiv und negativ prädiktiven Werten machen.

Die Magnetresonanztomographie wurde dreimal (12,0%, 3/25) in Tübingen zur Erstdiagnostik für Patienten mit BCS verwendet. In der Literatur wird für das MRT eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 66,7% beschrieben (Tabelle 39) [Lu et al., 2015]. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann in dieser Arbeit keine Aussage zur Sensitivität, Spezifität sowie den positiv und negativ prädiktiven Werte beim MRT getroffen werden. Das MRT wird als Zweitdiagnostikum empfohlen [Janssen et al., 2003]. In Tübingen kommt es zur Diagnostik bei Patienten mit BCS wenig zum Einsatz. Vermutlich liegt es an der schwierigen Verfügbarkeit und hohen Auslastung der Untersuchungsgeräte.

**Tabelle 39** Vergleich der Sensitivität und Spezifität für die bildgebende Diagnostik zwischen Tübingen und der Literatur

	Tübingen (%)	Literatur (%)
<b>Sonographie (FDKS)</b>		[Miller et al., 1993, Bolondi et al., 1991]
Sensitivität	78,9	87,5
Spezifität	97,4	85,0
<b>CT</b>		[Liu et al., 2016]
Sensitivität	66,7	86,1
Spezifität	92,3	97,3
<b>MRT</b>		[Lu et al., 2015]
Sensitivität	k. A.	100
Spezifität	k. A.	66,7

k. A. = keine Angabe

Es erhalten mehr Patienten eine Sonographie (84%, n=21) als eine CT-Untersuchung (68%, n=17). Ein kritischer Umgang mit der Verwendung des CT in Tübingen scheint daher gegeben zu sein. In der Literatur wird das CT als die häufigste Methode zum Nachweis eine BCS angeführt [Faraoun et al., 2016]. In Tübingen wurde bei vier Fällen ausschließlich ein CT zur Erstdiagnostik verwendet, obwohl in der Literatur beschrieben wird, dass die Sonographie dem CT in der Diagnostik von membranösen und thrombotischen Verschlüssen überlegen ist [Zhang et al., 2015a].

Im Vergleich der Detektion von kompletten Obstruktionen zwischen Sonographie und CT sind beide bildgebenden Verfahren gleichwertig (Tabelle 29). Auffällig ist, dass im CT öfter komplette Verschlüsse und weniger partielle Obstruktionen bei einem Patienten beobachtet wurden. Diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant und daher wenig aussagekräftig (Tabelle 28). Häufig wird die CT-Untersuchung nach einer Sonographie vorgenommen, um fragliche Befunde aus der Sonographie, zu eruieren und ggf. zu bestätigen (siehe 3.4.2).

Für die Nachuntersuchung stellt die Sonographie mit anteilig 74,3% (133/176) den wichtigsten Pfeiler dar. Zur ersten Nachuntersuchung des Patienten wird die Sonographie bevorzugt (85,0%, 17/20). Dies liegt an der guten Verfügbarkeit und der Unbedenklichkeit der Untersuchung. Über den Verlauf der Erkrankung wird die Vielfalt der verwendeten bildgebenden Diagnostik erhöht (Tabelle 34). Vor allem schwerzugängliche (MRT +162%, +5) und strahlendbelastende CT (+23,5%, +4) Untersuchungen konnten eine deutliche Erhöhung verbuchen. Ein Unterschied von  $p < 0,05$  konnte beobachtet werden, allerdings kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ). Das spricht für eine gezieltere Auswahl der Untersuchungen, um die Ressourcen und den Patienten zu schonen.

#### **4.2.2 Genetik und Labor**

Die in der Literatur beschriebenen Auffälligkeiten von Laborbefunden und genetischen Veränderungen konnten in Tübingen bestätigt werden. Die MPN kommt häufig beim BCS vor [Smalberg et al., 2012]. In Tübingen zeigte sich die MPN bei 40% (10/25) der Patienten mit BCS. In der Literatur werden Werte von 32%-50% angegeben [Smalberg et al., 2012]. Die häufigste Form ist dabei die PV mit 45,2-63,4% ( $\varnothing$ 52,9%), gefolgt von der ET mit 18,0-32,5% ( $\varnothing$ 24,6%) und den unklassifizierten MPNs mit 9,8-27,9% ( $\varnothing$ 17,0%) [Smalberg et al., 2012]. In Tübingen zeigten sich weniger PV-Fälle mit 40% (4/10). Dafür gab es mehr ET-Fälle mit 40% (4/10). Die CML und unklassifizierte MPNs betrug in Tübingen jeweils 10% (1/10). Die BCS-Patienten mit MPN hatten zu 80% (8/10) eine positive JAK2 V617F Mutation. In der Literatur wird dies mit 63,5-90,5% ( $\varnothing$ 80,3%)

beschrieben [Smalberg et al., 2012]. Das Faktor V-Leiden (heterozygot) wurde nur bei einem Patienten (4%, 1/25) mit BCS gefunden. In der Literatur werden diesbezüglich Werte bis 25% angegeben [Horton et al., 2008]. In Tübingen korreliert das Faktor V-Leiden mit dem BCS ( $p < 0,001$ ). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Ergebnisse aus Tübingen gut in den bereits bekannten Forschungsstand aus der Literatur einfügen. Die geringe Abweichung ist eine Folge der kleinen Stichprobe.

Alle BCS-Patienten, bei denen  $\gamma$ -GT-Werte (92,0% 23/25) bestimmt wurden, zeigten einen erhöhten Wert ( $p < 0,001$ ). Beim BCS werden unspezifische Erhöhungen sämtlicher Leberwerte (AP, Bilirubin, Albumin, ALT, AST,  $\gamma$ -GT) beschrieben. Vor allem können die Serum Transferasen (ALT, AST,  $\gamma$ -GT) bis über das Fünffache ihres Grenzwertes steigen [Aydinli and Bayraktar, 2007]. In dieser Arbeit konnte eine  $\gamma$ -GT-Erhöhung ohne Anstieg der anderen Transferasen bei 34,8% (8/23) der Patienten beobachtet werden. Eine Erhöhung des  $\gamma$ -GT ist ein Zeichen für erhöhten oxidativen Stress in der Leber und systemische Entzündungen [Lee et al., 2003, Nakanishi et al., 2004]. Eine zusätzliche Erhöhung der Transaminasen lässt sich durch die veränderten Fluss- und Druckverhältnisse erklären [Arslan et al., 2013, Ritchie and Willisroft, 2006]. Eine abschließende Erklärung der isolierten Erhöhung des  $\gamma$ -GT kann nicht gegeben werden [Hoffmann et al., 2021]. Allerdings wurden auch keine weiteren Analysen der Laborparameter durchgeführt, um Zusammenhänge und Ursachen der Laborwertkonstellationen deuten zu können. Als man die einzelnen  $\gamma$ -GT-Werte mithilfe des Mann-Whitney-Test verglich, ergab sich ein p-Wert von  $p = 0,0011$ . Aufgrund der nicht-normalverteilten Werte beim Mittelwert von 230,2 mit einer Standardabweichung von 236,3 sowie vielen Ausreißern wird dem keine Aussagekraft zugesprochen.

### **4.3 Therapie**

Als Therapie wird in der Literatur ein Stufenschema von nicht invasiven zu invasiven Maßnahmen empfohlen [Plessier et al., 2006]. Dieses wird in Tübingen

umgesetzt. Die erste Therapiestufe ist die Gabe von Antikoagulantien. In Tübingen erhalten 40,0% (10/25) ein Antikoagulans als Monotherapie. In der Literatur werden 25% der Patienten als Vergleichswert genannt [Plessier et al., 2006, Seijo et al., 2013]. Eine Monotherapie mit Antikoagulans wird durch eine ausreichende Versorgung der Leber mit Kollateralen ermöglicht. Durch ausreichende Kollateralen kann teilweise auf invasive Maßnahmen verzichtet werden [Fu et al., 2011]. In Tübingen waren bereits bei der Erstdiagnose bei 12 Patienten (12/25) Kollateralen vorhanden, welche diesen Umstand begünstigten. In der Antikoagulansmonotherapie werden NMH und Marcumar gleich häufig verwendet.

In Kombination mit anderen Therapieoptionen wie beispielsweise der TIPSS wird bei 9 Patienten NMH (insgesamt bei 48,0%, 9/25) und bei 6 Patienten Marcumar (insgesamt bei 24,0%, 6/25) verwendet.

Die Antikoagulanstherapie wird in 12 Fällen (12/18) mit Heparin gestartet. Im Verlauf wurde in 3 Fällen (25% 3/12) auf Marcumar eskaliert (Tabelle 33). Dies entspricht den Empfehlungen der Literatur [De Stefano and Martinelli, 2010].

Die TIPSS-Anlage ist ein weiterer Schritt auf der therapeutischen Leiter. Sie war zu 50% (5/10) bei den Anlagenversuchen im UKT nicht durchführbar. In der Literatur werden Werte von 6% bis 38,2% für frustrane TIPSS-Anlagen angegeben [Plessier et al., 2006, Rossle et al., 2004]. Von den 5 TIPSS in Tübingen waren alle (100%) technisch erfolgreich. In der Literatur werden bei durchgeführten TIPSS-Anlagen 88% als technisch erfolgreich beschrieben [Plessier et al., 2006]. Für die TIPSS-Anlage wird der Leberveneingang mit dem Katheter aufgesucht. Bei BCS-Patienten ist dieser Vorgang schwierig, da die Lebervenen oft am Übergang zur VCI obstruieren. Dies wird durch die hohe Anzahl der gescheiterten Anlageversuche (50%) bewiesen. Die hohe technische Erfolgsrate in Tübingen (100%) spricht für eine gute Auswahl der Patienten und Durchführung der Prozedur.

#### 4.3.1 Veränderung während der Therapie

Bei 11,1% (2/18) der Patienten aus der BCS Gruppe entstand im Verlauf ein HCC. Damit ist die Inzidenz für HCC-Fälle bei BCS-Patienten in Tübingen höher als in der Literatur (6,4%) beschrieben [Okuda et al., 1998]. Die Entwicklung des HCC bei BCS unterscheidet sich von der Hepatitis assoziierten HCC [Shin et al., 2004]. Dass das BCS die Entwicklung eines HCC verursacht, ist nicht belegt [Park et al., 2012]. Die in der Literatur angegebene Inzidenz von BCS-Patienten, die ein HCC entwickeln, liegt mit 6,4% im Bereich der von der EASL angegebenen Inzidenz für die Entwicklung eines HCC in Westeuropa (0,25-7,6%) [Galle et al., 2018]. Bei einem Patienten aus der BCS-Gruppe in Tübingen, welcher ein HCC entwickelt hatte, ging bereits eine Leberzirrhose voraus, beim zweiten Patienten hingegen nicht. Die Inzidenz von Patienten mit einer Zirrhose und einem HCC liegt zwischen 1-8% [Ioannou et al., 2007]. Daher ist es fraglich, welche Schädigung das HCC ausgelöst hat. Des Weiteren handelt es sich um eine kleine Stichprobe. Daher hat schon ein Patient ein großes Gewicht. Festzuhalten ist, dass sich die Risikofaktoren für HCC und BCS deutlich überschneiden [Moucari et al., 2008].

Hepatomegalie und Kollateralen haben bei den Patienten mit BCS wie zu erwarten zu genommen. Das Blut sucht sich einen anderen Weg für den Abfluss aus der Leber [Cho et al., 1996]. Dies führt zu einer vergrößerten Stauungsleber mit Entstehung von Kollateralen. Am Ende des Beobachtungszeitraum hatten von den weiter zu beobachtenden Patienten 66,7% (12/18) eine Hepatomegalie und Kollateralen entwickelt.

Die Entwicklung einer Hepatomegalie ist innerhalb der nachbeobachteten BCS-Gruppe auffällig gewesen ( $p=0,022$ ). Hingegen ist die Entwicklung von Kollateralen innerhalb der nachbeobachteten BCS-Gruppe nicht auffällig ( $p=0,368$ ) gewesen. Das liegt wahrscheinlich daran, dass 61,1% (11/18) der nachbeobachteten Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt Kollateralen hatten und nur ein Patient neue Kollateralen entwickelt hat. Die Entstehung von Hepatomegalie ist ein zu erwartender Vorgang beim BCS. Durch die veränderten Flussbedingungen kommt es zum Umbau des Parenchyms [Tanaka and Wanless, 1998].

In Tübingen konnte bei 11,1% (2/18) der nachbeobachteten Patienten die Entstehung regenerativer Knoten beobachtet werden. Bei einem Patienten (5,6%, 1/18) entstanden Kollateralen und regenerative Knoten parallel. Eine Korrelation zwischen regenerativen Knoten und BCS konnte nicht gesichert werden. Regenerative Knoten werden bei bis zu 100% der BCS-Patienten beschrieben [Maetani et al., 2002]. Knoten und letztlich Zirrhosen entstehen durch den veränderten Blutfluss als Reaktion auf die Mangelversorgung des Leberparenchyms [Maetani et al., 2002, Tanaka and Wanless, 1998].

Aufgrund fehlender Regeneratknoten und Leberzirrhose kann auf eine ausreichende Therapie und Adaption des Körpers geschlossen werden. Für die Adaption spricht die hohe Anzahl von Kollateralen (61,1%, 11/18) bei Therapiebeginn sowie die häufig erfolgreiche Verwendung der Antikoagulansmonotherapie (33,3% 6/18) bei den nachbeobachteten Patienten.

Allerdings bleibt festzuhalten, dass bei einer kleinen Stichprobe (n=25 bzw. n=20 für nachbeobachtete Patienten) viele individuelle Verläufe zu beobachten waren (Tabelle 39).

#### **4.4 Prognostische Kriterien**

Mit dem Rotterdam-BCS-Score und dem BCS-TIPSS PI sind mittlerweile fundierte Aussagen zum Überleben mit und ohne Intervention möglich [Seijo et al., 2013]. Diese Scores werden in Tübingen in der Regel nicht zur Beschreibung des BCS herangezogen. Teilweise sind die nötigen Informationen, um die Scores zu berechnen, nicht vollständig vorhanden. Daher wurden diese Scores nicht in dieser Arbeit thematisiert.

#### **4.5 Methodik**

Es handelt sich um eine retrospektive Arbeit. Dadurch ist eine Kontrolle von Einflussfaktoren (Bias) nur eingeschränkt möglich. Die Arbeit war abhängig von

der Dokumentation und suffizienten Kodierung. Die verwendeten Falldaten wurden vom Controlling ausgegeben. Es wurden nicht alle Patienten mit BCS in Tübingen weiterbeobachtet. Daher konnten für den Verlauf der Erkrankung nur die lückenhaften vorhandenen Daten verwendet werden. Die Befunde aus den Bildgebungen wurden nicht reevaluiert, es wurden die vorhandenen Befunde aus dem SAP-System verwendet. Deswegen konnte bei 8% (2/25) der Patienten nicht nachvollzogen werden, welche Bildgebung zur Diagnose geführt hat. Als Kontrollgruppe wurden die falsch positiven mit der ICD-Kodierung I82.0 verwendet. Dadurch konnten Aussagen zur Sensitivität und Spezifität der Diagnostik getroffen werden.

#### **4.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden gewählt, um eine möglichst hohe Anzahl an korrekten, vollständigen und überprüfbaren Datensätzen mit Diagnosen und bildgebenden Befunden zu erhalten. Dafür wurde die im UKT gestellte Erstdiagnose BCS gewählt. Dadurch ist die Diagnostik nachvollziehbar und überprüfbar. Sofern die Diagnose nicht im UKT gestellt wurde, war die Vollständigkeit und Überprüfbarkeit der Daten und bildgebenden Befunde nicht gegeben. Im Fall, dass die Diagnose vor einem längeren Zeitraum gestellt worden war, waren die Patienten häufig schon austerapiert (Lebertransplantation) und die Daten sowie bildgebende Befunde innerhalb des Beobachtungszeitraums 2005-2018 unvollständig. Bei bereits therapierten Patienten aus anderen Krankenhäusern innerhalb oder außerhalb Europas fehlten häufig Daten. Eine Überprüfbarkeit war ebenfalls nicht gegeben. Bezogen auf die Fragestellung sind diese Kriterien unabdingbar. Um herauszufinden, welche Konstellation an Symptomen und Bildgebungen zur Diagnose geführt hat, wurde ein 16-tägiger Zeitraum zur Auswertung der Diagnostik (3.4. Diagnostik) festgelegt. Auffallend ist, dass 50,5% (50/99) der mit ICD-Code I82.0 kodierten Patienten kein BCS hatten, sondern andere Erkrankungen, unter anderem auch eine Geburt (Abbildung 1).

#### **4.6 Schlussfolgerung**

Der Wandel der Alters- und Geschlechterstruktur beim BCS in Europa von jungen Frauen zu einem Patientenkollektiv im mittleren Alter, bei dem beide Geschlechter gleichmäßig vertreten sind, konnte bestätigt werden. Sofern intrahepatische Kollateralen und ein hypertropher Lobus caudatus diagnostiziert werden, sollte die Differentialdiagnose BCS in Betracht gezogen werden. Die Duplex-Sonographie als Goldstandard zur Sicherung und Verlaufskontrolle der Diagnose werden durch unsere Zahlen bekräftigt. Aufgrund der verbesserten Darstellung von Gefäßen und Weichteilen wäre eine KM-Sonographie und MRT zur weiteren Diagnostik zu empfehlen. Auf eine CT-Untersuchung könnte dann ggf. vollständig verzichtet werden. Das CT und die Sonographie zeigten sich in Tübingen in der Bildgebung für das BCS als gleichwertig (Tabelle 26 und 28). Schlüsselsymptome sind im UKT die Obstruktion (68,0%, 17/25 Thrombus assoziiert -Tabelle 15) der Lebervene, VCI oder in beiden, Hypertrophie des Lobus caudatus, inhomogene Leber, intrahepatische Kollateralen und Hypervaskularisierung der Leber und ein erhöhter  $\gamma$ -GT-Wert. Trotz des erhöhten Vorkommens im UKT ist das Budd-Chiari-Syndrom eine seltene und schwierig zu stellende Diagnose. Therapeutisch und diagnostisch sollte in Stufen vorgegangen werden, beginnend bei nicht invasiven bis hin zu invasiven Maßnahmen wie dem TIPSS oder der Lebertransplantation. Für die Diagnostik und Therapie ist ein Teamwork verschiedener medizinischer Disziplinen notwendig.

Weiter ist ungeklärt, wieweit das HCC aus einem BCS entsteht, die FNH mit dem BCS verbunden ist, wie sich die Laborkonstellationen und das G-GT beim BCS verhalten und zu welchem Zeitpunkt die Kollateralen beim BCS entstehen.

## 5. Zusammenfassung

In Tübingen kann der Wandel im Krankheitsbild BCS nachvollzogen werden vom typisch westlichen Bild mit einem thrombotischen Verschluss von Lebervenen bei jungen Frauen hin zum asiatischen/östlichen Typ, bei dem beide Geschlechter im mittleren Alter (44,5 Jahre) und die VCI betroffen sind. Allerdings bleibt die Obstruktion beim westlichen Typ weiterhin in den Lebervenen und kann deswegen vom östlichen Typen abgegrenzt werden. Gründe für diese Entwicklung sind noch nicht vollständig geklärt. In der wissenschaftlichen Debatte werden momentan der sozioökonomische Status und das räumliche Lebensumfeld diskutiert.

Die Inzidenz in Europa liegt zwischen 0,45 bis 0,8 pro Millionen Einwohner pro Jahr. Für Deutschland liegen keine aktuellen Zahlen vor. In Tübingen werden jährlich 1,92 Patienten (1:43.000) mit BCS diagnostiziert. Zu 64,0% (16/25) kommen die Patienten als Verlegung von anderen Krankenhäuser nach Tübingen. Davon wird zu 56,0% (9/16) ein BCS als Verdachtsdiagnose geäußert.

Als Zeichen des BCS haben sich Obstruktionen in den Lebervenen (68,0%, 17/25 thrombotisch), Ausbildung von Kollateralen (zu 91,7%, 11/12 intrahepatisch) und ein erhöhter  $\gamma$ -GT-Wert (92,0%, 23/25) gezeigt. Eine inhomogene Leber und ein hypertrophierter Lobus caudatus treten gehäuft beim BCS auf. Der hypertrophierte Lobus caudatus wurde ausschließlich beim BCS beobachtet, wohingegen man eine inhomogene Leber im geringen Maß in der Kontrollgruppe erkennen konnte. Ösophagusvarizen, portale Hypertension, Leberzirrhose und Aszites sind unspezifische Zeichen eines BCS und sollten daher diagnostisch abgeklärt werden. Obwohl die Obstruktion in der VCI zur Definition des BCS zählt, gibt es in dieser Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahlen kein signifikantes Ergebnis dazu.

Die Sonographie wird als häufigste Bildgebung zur Erstdiagnose (84,0%, 21/25) und zur Nachuntersuchung (74,3%, 133/176) des BCS in Tübingen angewendet und hat dabei eine Sensitivität von 73,7% bei einer Spezifität von 97,4%. Die CT-Diagnostik wird zu 68,0% (17/25) zur Erstdiagnose mit einer Sensitivität von

66,7% und Spezifität von 92,3% verwendet. Die MRT-Diagnostik (12,0%, 3/25) wurde wenig, die KM-Sonographie wurde nicht (0,0%, 0/3) bei Patienten zur Erstdiagnostik des BCS durchgeführt. Der bekannte Zusammenhang zwischen MPN und BCS konnte in Tübingen mit 40,0% (10/25) bestätigt werden. Dabei sind PV und ET jeweils zu 40,0% (4/10) anzutreffen.

Die Therapie von BCS-Fällen erfolgte in Tübingen nach dem empfohlenen Stufenschema. Dabei reichte in 40,0% (10/25) eine Antikoagulation (AC) als Monotherapie aus. Ein TIPSS wurde zusätzlich erfolgreich bei 20,0% (5/25) verwendet. Eine LTx war in 8,0% (2/25) notwendig. Als AC wurden größtenteils Heparine (48,0%, 9/25) und Marcumar (24,0% 6/25) verwendet.

Die Nachuntersuchung von BCS-Patienten wurde größtenteils mithilfe der Sonographie (74,3%) durchgeführt. Eine leicht erhöhte Inzidenz (11,1%, 2/18) für das HCC und die Entwicklung einer Hepatomegalie sind bei den Nachuntersuchungen aufgefallen. Zu klären bleibt, ob ein BCS ein HCC verursacht, ob eine FNH im Verlauf beim BCS entstehen kann und wann sich die Kollateralen beim BCS bilden.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Diagnose BCS weiterhin eine seltene und schwierige Diagnose bleibt, welche die Zusammenarbeit verschiedenen medizinischer Disziplinen erfordert.

**Keywords:** Budd-Chiari syndrome; Liver; ultrasonography; Anticoagulation; TIPSS; Myeloproliferative disease

## Literaturverzeichnis

1. AGGARWAL, N., SURI, V., CHOPRA, S., SIKKA, P., DHIMAN, R. K. & CHAWLA, Y. K. 2013. Pregnancy outcome in Budd Chiari Syndrome--a tertiary care centre experience. *Arch Gynecol Obstet*, 288, 949-52.
2. ALLAIRE, M., OLLIVIER-HOURMAND, I., MORELLO, R., CHAGNEAU-DERRODE, C., DUMORTIE JR., O. & GANNE CARRIE, N. 2015. Epidémiologie et caractéristiques du syndrome de Budd–Chiari en France en 2010. <http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/JFHOD/livre-resumes-jfhod2015.pdf>. Accessed 17 June 2017.
3. ARSLAN, G., GEMICI, A. A., YIRGIN, I. K., GULSEN, E. & INCI, E. 2013. Liver trauma grading and biochemistry tests. *Emerg Radiol*, 20, 379-84.
4. ASSOIGNON, M. P., CHRISTIAENS, P. & LALEMAN, W. 2014. Correction of the Scimitar syndrome, a rare cardiac venous anomaly, leading to Budd-Chiari syndrome: a case report. *J Med Case Rep*, 8, 273.
5. AYDINLI, M. & BAYRAKTAR, Y. 2007. Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol*, 13, 2693-6.
6. BANSAL, V., GUPTA, P., SINHA, S., DHAKA, N., KALRA, N., VIJAYVERGIYA, R., DUTTA, U. & KOCHHAR, R. 2018. Budd-Chiari syndrome: imaging review. *Br J Radiol*, 91, 20180441.
7. BARTOLOTTA, T. V., VERNUCCIO, F., TAIBBI, A. & LAGALLA, R. 2016. Contrast-Enhanced Ultrasound in Focal Liver Lesions: Where Do We Stand? *Semin Ultrasound CT MR*, 37, 573-586.
8. BOLONDI, L., GAIANI, S., LI BASSI, S., ZIRONI, G., BONINO, F., BRUNETTO, M. & BARBARA, L. 1991. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology*, 100, 1324-31.
9. BOOZARI, B., BAHR, M. J., KUBICKA, S., KLEMPNAUER, J., MANNS, M. P. & GEBEL, M. 2008. Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome: diagnostic signs and prognostic implications. *J Hepatol*, 49, 572-80.
10. BRANCATELLI, G., FEDERLE, M. P., GRAZIOLI, L., GOLFIERI, R. & LENCIONI, R. 2002. Large regenerative nodules in Budd-Chiari syndrome and other vascular disorders of the liver: CT and MR imaging findings with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 178, 877-83.
11. BUDD, G. 1846. On diseases of the liver. *Lea and Blanchard*.
12. BURROWES, D. P., MEDELLIN, A., HARRIS, A. C., MILOT, L. & WILSON, S. R. 2017. Contrast-enhanced US Approach to the Diagnosis of Focal Liver Masses. *Radiographics*, 37, 1388-1400.
13. CHAUBAL, N., DIGHE, M., HANCHATE, V., THAKKAR, H., DESHMUKH, H. & RATHOD, K. 2006. Sonography in Budd-Chiari syndrome. *J Ultrasound Med*, 25, 373-9.

15. CHIARI, H. 1899. Ueber die selbständige Phlebitis Obliterans der Hauptstamme der Venae hepaticae als Todesursache. *Beitr. path. Anat*, 26.
16. CHO, O. K., KOO, J. H., KIM, Y. S., RHIM, H. C., KOH, B. H. & SEO, H. S. 1996. Collateral pathways in Budd-Chiari syndrome: CT and venographic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 167, 1163-7.
17. CLAUDON, M., COSGROVE, D., ALBRECHT, T., BOLONDI, L., BOSIO, M., CALLIADA, F., CORREAS, J. M., DARGE, K., DIETRICH, C., D'ONOFRIO, M., EVANS, D. H., FILICE, C., GREINER, L., JAGER, K., JONG, N., LEEN, E., LENCIONI, R., LINDSELL, D., MARTEGANI, A., MEAIRS, S., NOLSOE, C., PISCAGLIA, F., RICCI, P., SEIDEL, G., SKJOLDBYE, B., SOLBIATI, L., THORELIUS, L., TRANQUART, F., WESKOTT, H. P. & WHITTINGHAM, T. 2008. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med*, 29, 28-44.
18. CLAUDON, M., DIETRICH, C. F., CHOI, B. I., COSGROVE, D. O., KUDO, M., NOLSOE, C. P., PISCAGLIA, F., WILSON, S. R., BARR, R. G., CHAMMAS, M. C., CHAUBAL, N. G., CHEN, M. H., CLEVERT, D. A., CORREAS, J. M., DING, H., FORSBERG, F., FOWLKES, J. B., GIBSON, R. N., GOLDBERG, B. B., LASSAU, N., LEEN, E. L., MATTREY, R. F., MORIYASU, F., SOLBIATI, L., WESKOTT, H. P. & XU, H. X. 2013. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*, 39, 187-210.
19. CORREAS, J. M., BRIDAL, L., LESAVRE, A., MEJEAN, A., CLAUDON, M. & HELENON, O. 2001. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol*, 11, 1316-28.
20. CURA, M., HASKAL, Z. & LOPERA, J. 2009. Diagnostic and interventional radiology for Budd-Chiari syndrome. *Radiographics*, 29, 669-81.
21. DANG, X. W., XU, P. Q., MA, X. X., XU, D. Q., ZHU, Y. J. & ZHANG, Y. S. 2011. Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome: analysis of 221 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 10, 435-8.
22. DARWISH MURAD, S., PLESSIER, A., HERNANDEZ-GUERRA, M., FABRIS, F., EAPEN, C. E., BAHR, M. J., TREBICKA, J., MORARD, I., LASSER, L., HELLER, J., HADENGUE, A., LANGLET, P., MIRANDA, H., PRIMIGNANI, M., ELIAS, E., LEEBEEK, F. W., ROSENDAAL, F. R., GARCIA-PAGAN, J. C., VALLA, D. C. & JANSSEN, H. L. 2009. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med*, 151, 167-75.
23. DARWISH MURAD, S., VALLA, D. C., DE GROEN, P. C., ZEITOUN, G., HOPMANS, J. A., HAAGSMA, E. B., VAN HOEK, B., HANSEN, B. E., ROSENDAAL, F. R. & JANSSEN, H. L. 2004. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*, 39, 500-8.

24. DE STEFANO, V. & MARTINELLI, I. 2010. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med*, 5, 487-94.
25. DELEVE, L. D., SHULMAN, H. M. & MCDONALD, G. B. 2002. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*, 22, 27-42.
26. DELEVE, L. D., VALLA, D. C. & GARCIA-TSAO, G. 2009. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*, 49, 1729-64.
27. DELORME, S. & DEBUS, J. 2005. *Duale Reihe - Sonographie*.
28. DENNINGER, M. H., CHAIT, Y., CASADEVALL, N., HILLAIRE, S., GUILLIN, M. C., BEZEAUD, A., ERLINGER, S., BRIERE, J. & VALLA, D. 2000. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*, 31, 587-91.
29. FARAOUN, S. A., BOUDJELLA MEL, A., DEBZI, N., BENIDIR, N., AFREDJ, N., GUERRACHE, Y., BENTABAK, K., SOYER, P. & BENDIB, S. E. 2016. Budd-Chiari syndrome: an update on imaging features. *Clin Imaging*, 40, 637-46.
30. FITSIORI, K., TSITSKARI, M., KELEKIS, A., FILIPPIADIS, D., TRIANTAFYLLOU, K. & BROUNTZOS, E. 2014. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of Budd-Chiari syndrome patients: results from a single center. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 37, 691-7.
31. FLOR, N., ZUIN, M., BROVELLI, F., MAGGIONI, M., TENTORI, A., SARDANELLI, F. & CORNALBA, G. P. 2010. Regenerative nodules in patients with chronic Budd-Chiari syndrome: a longitudinal study using multiphase contrast-enhanced multidetector CT. *Eur J Radiol*, 73, 588-93.
32. FONTANILLA, T., NOBLEJAS, A., CORTES, C., MINAYA, J., MENDEZ, S., VAN DEN BRULE, E., HERNANDO, C. G., ALFAGEME, M., BANOS, I. & AGUIRRE, E. 2013. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions related to arterial thrombosis in adult liver transplantation. *J Clin Ultrasound*, 41, 493-500.
33. FRÖHLICH, E., WILD, K. & STRUNK, H. 2002. *Klinikleitfaden Sonographie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
34. FU, Y., SUN, Y. L., MA, X. X., XU, P. Q., FENG, L. S., TANG, Z., GUAN, S., WANG, Z. W. & LUO, C. H. 2011. Necessity and indications of invasive treatment for Budd-Chiari syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 10, 254-60.
35. GAI, Y. H., CAI, S. F., FAN, H. L. & LIU, Q. W. 2014. Diagnosis of the cavo-hepato-atrial pathway in Budd-Chiari syndrome by ultrasonography. *Exp Ther Med*, 8, 793-796.
36. GALLE, P. R., FORNER, A., LLOVET, J. M., MAZZAFERRO, V., PISCAGLIA, F., RAOUL, J.-L., SCHIRMACHER, P. & VILGRAIN, V. 2018. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 69, 182-236.
37. GARCIA-PAGAN, J. C., HEYDTMANN, M., RAFFA, S., PLESSIER, A., MURAD, S., FABRIS, F., VIZZINI, G., GONZALES ABRALDES, J., OLLIFF, S., NICOLINI, A., LUCA, A., PRIMIGNANI, M., JANSSEN, H. L.,

- VALLA, D., ELIAS, E. & BOSCH, J. 2008. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostics factors in 124 patients. *Gastroenterology*, 135, 808-15.
38. GRAZIOLI, L., AMBROSINI, R., FRITTOLE, B., GRAZIOLI, M. & MORONE, M. 2017. Primary benign liver lesions. *Eur J Radiol*, 95, 378-398.
39. GREIS, C. 2004. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol*, 14 Suppl 8, P11-5.
40. GRUS, T., LAMBERT, L., GRUSOVA, G., BANERJEE, R. & BURGETOVA, A. 2017. Budd-Chiari Syndrome. *Prague Med Rep*, 118, 69-80.
41. HADENGUE, A., POLIQUIN, M., VILGRAIN, V., BELGHITI, J., DEGOTT, C., ERLINGER, S. & BENHAMOU, J. P. 1994. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology*, 106, 1042-7.
42. HAVLIOGLU, N., BRUNT, E. M. & BACON, B. R. 2003. Budd-Chiari syndrome and hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 98, 201-4.
43. HERNANDEZ-GUERRA, M., TURNES, J., RUBINSTEIN, P., OLLIFF, S., ELIAS, E., BOSCH, J. & GARCIA-PAGAN, J. C. 2004. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*, 40, 1197-202.
44. HOFFMANN, T., VOIGTLÄNDER, H., FRÖHLICH, E., DEBOVE, I. & PAULUSCHKE-FRÖHLICH, J. 2021. Single-center study: evaluation of sonography in Budd-Chiari syndrome. *Z Gastroenterol*.
45. HOFMANN V., D. K.-H., HOYER P.F. 2005. Ultraschall Diagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie.
46. HORTON, J. D., SAN MIGUEL, F. L., MEMBRENO, F., WRIGHT, F., PAIMA, J., FOSTER, P. & ORTIZ, J. A. 2008. Budd-Chiari syndrome: illustrated review of current management. *Liver Int*, 28, 455-66.
47. HOSOKI, T., KURODA, C., TOKUNAGA, K., MARUKAWA, T., MASUIKE, M. & KOZUKA, T. 1989. Hepatic venous outflow obstruction: evaluation with pulsed duplex sonography. *Radiology*, 170, 733-7.
48. IBARROLA, C., CASTELLANO, V. M. & COLINA, F. 2004. Focal hyperplastic hepatocellular nodules in hepatic venous outflow obstruction: a clinicopathological study of four patients and 24 nodules. *Histopathology*, 44, 172-9.
49. IOANNOU, G. N., SPLAN, M. F., WEISS, N. S., MCDONALD, G. B., BERETTA, L. & LEE, S. P. 2007. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5, 938-45, 945.e1-4.
50. JANG, J. W., YOON, S. K., BAE, S. H., CHOI, J. Y., CHUNG, K. W. & SUN, H. S. 2003. Rapidly progressing Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med*, 18, 191-5.
51. JANSSEN, H. L., GARCIA-PAGAN, J. C., ELIAS, E., MENTHA, G., HADENGUE, A. & VALLA, D. C. 2003. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol*, 38, 364-71.

52. KHUROO, M. S. & DATTA, D. V. 1980. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am J Med*, 68, 113-21.
53. LEE, D. H., JACOBS, D. R., JR., GROSS, M., KIEFE, C. I., ROSEMAN, J., LEWIS, C. E. & STEFFES, M. 2003. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem*, 49, 1358-66.
54. LEONI, S., PISCAGLIA, F., GOLFIERI, R., CAMAGGI, V., VIDILI, G., PINI, P. & BOLONDI, L. 2010. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol*, 105, 599-609.
55. LIU, F. Y., WANG, M. Q., DUAN, F., FAN, Q. S., SONG, P. & WANG, Y. 2013. Hepatocellular carcinoma associated with Budd-Chiari syndrome: imaging features and transcatheter arterial chemoembolization. *BMC Gastroenterol*, 13, 105.
56. LIU, S. Y., XIAO, P., CAO, H. C., JIANG, H. S. & LI, T. X. 2016. Accuracy of computed tomographic angiography in the diagnosis of patients with inferior vena cava partial obstruction in Budd-Chiari syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 31, 1933-1939.
57. LIVER, E. A. F. T. S. O. T. 2016. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of hepatology*, 64, 179.
58. LOOMES, D. E., CHANG, A., WEBBER, D., SCUDAMORE, C. H. & YOSHIDA, E. M. 2011. Acute Budd-Chiari syndrome. *Can J Gastroenterol*, 25, 302-3.
59. LU, X., YANG, C., XU, K., RONG, Y. T., LI, S. D., LI, J. S., HU, C. F., SONG, Q., MA, P., ZHANG, Q. Q., XU, H. & ZU, M. H. 2015. Magnetic resonance venography in the diagnosis of inferior vena cava obstruction in Budd-Chiari syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19, 256-64.
60. LUDWIG, J., HASHIMOTO, E., MCGILL, D. B. & VAN HEERDEN, J. A. 1990. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc*, 65, 51-5.
61. LUO, Y. K., LI, J. L., WANG, Y. X., WANG, Z. L., XU, J. H., TANG, J. & WANG, M. Q. 2010. [Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava obstruction]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 32, 470-2.
62. MAETANI, Y., ITOH, K., EGAWA, H., HAGA, H., SAKURAI, T., NISHIDA, N., AMETANI, F., SHIBATA, T., KUBO, T., TANAKA, K. & KONISHI, J. 2002. Benign hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: radiologic-pathologic correlation with emphasis on the central scar. *AJR Am J Roentgenol*, 178, 869-75.
63. MCKUSICK, M. A. 2001. Imaging findings in Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl*, 7, 743-4.
64. MENG, X. C., ZHU, K. S., QIN, J., ZHANG, J. S., WANG, X. H., ZOU, Y., ZHANG, Y. Q. & SHAN, H. 2007. Clinical significance of multislice spiral CT scans in hepatic veins occlusion in Budd-Chiari syndrome. *Chin Med J (Engl)*, 120, 100-5.

65. MILLER, W. J., FEDERLE, M. P., STRAUB, W. H. & DAVIS, P. L. 1993. Budd-Chiari syndrome: imaging with pathologic correlation. *Abdom Imaging*, 18, 329-35.
66. MOUCARI, R., RAUTOU, P. E., CAZALS-HATEM, D., GEARA, A., BUREAU, C., CONSIGNY, Y., FRANCOZ, C., DENNINGER, M. H., VILGRAIN, V., BELGHITI, J., DURAND, F., VALLA, D. & PLESSIER, A. 2008. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut*, 57, 828-35.
67. MULLER-PELTZER, K., RUBENTHALER, J., REISER, M. & CLEVERT, D. A. 2017. [Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the liver : Critical evaluation of use in clinical routine diagnostics]. *Radiologe*, 57, 348-355.
68. NAKANISHI, N., SUZUKI, K. & TATARA, K. 2004. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*, 27, 1427-32.
69. OKUDA, H., YAMAGATA, H., OBATA, H., IWATA, H., SASAKI, R., IMAI, F., OKUDAIRA, M., OHBU, M. & OKUDA, K. 1995. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatol*, 22, 1-9.
70. OKUDA, K., KAGE, M. & SHRESTHA, S. M. 1998. Proposal of a new nomenclature for Budd-Chiari syndrome: hepatic vein thrombosis versus thrombosis of the inferior vena cava at its hepatic portion. *Hepatology*, 28, 1191-8.
71. OLDAKOWSKA-JEDYNAK, U., ZIARKIEWICZ, M., ZIARKIEWICZ-WROBLEWSKA, B., DWILEWICZ-TROJACZEK, J., GORNICKA, B., NYCKOWSKI, P., PALUSZKIEWICZ, R., WROBLEWSKI, T., ZIENIEWICZ, K., PATKOWSKI, W., PACZEK, L., JEDRZEJCZAK, W. W. & KRAWCZYK, M. 2014. Myeloproliferative neoplasms and recurrent thrombotic events in patients undergoing liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a single-center experience. *Ann Transplant*, 19, 591-7.
72. OLIVEIRA, E. C., DUARTE, A. G., BOIN, I. F., ALMEIDA, J. R. & ESCANHOELA, C. A. 2010. Large benign hepatocellular nodules in cirrhosis due to chronic venous outflow obstruction: diagnostic confusion with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*, 42, 4116-8.
73. PARK, H., YOON, J. Y., PARK, K. H., KIM, D. Y., AHN, S. H., HAN, K. H., CHON, C. Y. & PARK, J. Y. 2012. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: a single center experience with long-term follow-up in South Korea. *World J Gastroenterol*, 18, 1946-52.
74. PAVRI, T. M., HERBST, A., REDDY, R. & FORDE, K. A. 2014. Budd-Chiari syndrome: a single-center experience. *World J Gastroenterol*, 20, 16236-44.
75. PLESSIER, A., SIBERT, A., CONSIGNY, Y., HAKIME, A., ZAPPA, M., DENNINGER, M. H., CONDAT, B., FARGES, O., CHAGNEAU, C., DE LEDINGHEN, V., FRANCOZ, C., SAUVANET, A., VILGRAIN, V., BELGHITI, J., DURAND, F. & VALLA, D. 2006. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*, 44, 1308-16.
76. RAJANI, R., MELIN, T., BJORNSSON, E., BROOME, U., SANGFELT, P., DANIELSSON, A., GUSTAVSSON, A., GRIP, O., SVENSSON, H., LOOF, L., WALLERSTEDT, S. & ALMER, S. H. 2009. Budd-Chiari

- syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. *Liver Int*, 29, 253-9.
77. RALLS, P. W., JOHNSON, M. B., RADIN, D. R., BOSWELL, W. D., JR., LEE, K. P. & HALLS, J. M. 1992. Budd-Chiari syndrome: detection with color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 159, 113-6.
  78. RAUTOU, P. E., PLESSIER, A., BERNUAU, J., DENNINGER, M. H., MOUCARI, R. & VALLA, D. 2009. Pregnancy: a risk factor for Budd-Chiari syndrome? *Gut*, 58, 606-8.
  79. REN, W., QI, X., YANG, Z., HAN, G. & FAN, D. 2013. Prevalence and risk factors of hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25, 830-41.
  80. RITCHIE, A. H. & WILLISCROFT, D. M. 2006. Elevated liver enzymes as a predictor of liver injury in stable blunt abdominal trauma patients: case report and systematic review of the literature. *Can J Rural Med*, 11, 283-7.
  81. ROSSLE, M., OLSCHESKI, M., SIEGERSTETTER, V., BERGER, E., KURZ, K. & GRANDT, D. 2004. The Budd-Chiari syndrome: outcome after treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Surgery*, 135, 394-403.
  82. SCHUTT, V. A. & MINUK, G. Y. 2007. Liver diseases unique to pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 21, 771-92.
  83. SEIJO, S., PLESSIER, A., HOEKSTRA, J., DELL'ERA, A., MANDAIR, D., RIFAI, K., TREBICKA, J., MORARD, I., LASSER, L., ABRALDES, J. G., DARWISH MURAD, S., HELLER, J., HADENGUE, A., PRIMIGNANI, M., ELIAS, E., JANSSEN, H. L., VALLA, D. C. & GARCIA-PAGAN, J. C. 2013. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology*, 57, 1962-8.
  84. SHIN, S. H., CHUNG, Y. H., SUH, D. D., SHIN, J. W., JANG, M. K., RYU, S. H., PARK, N. H., LEE, H. C., LEE, Y. S. & SUH, D. J. 2004. Characteristic clinical features of hepatocellular carcinoma associated with Budd-Chiari syndrome: evidence of different carcinogenic process from hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16, 319-24.
  85. SHUKLA, A., PARIKH, H., MODI, T., ABRAHAM, P., KAMBLE, S., MAJUMDER, D. & BHATIA, S. 2015. Hepatic vein obstruction is the most common type of hepatic venous outflow obstruction regardless of socioeconomic status. *Ann Gastroenterol*, 28, 130-134.
  86. SINGH, V., SINHA, S. K., NAIN, C. K., BAMBERY, P., KAUR, U., VERMA, S., CHAWLA, Y. K. & SINGH, K. 2000. Budd-Chiari syndrome: our experience of 71 patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 15, 550-4.
  87. SMALBERG, J. H., ARENDS, L. R., VALLA, D. C., KILADJIAN, J. J., JANSSEN, H. L. & LEEBEEK, F. W. 2012. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*, 120, 4921-8.
  88. TANAKA, M. & WANLESS, I. R. 1998. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology*, 27, 488-96.

89. THAN, N. N. & NEUBERGER, J. 2013. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 27, 565-75.
90. VALLA, D. C. 2018. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int*, 12, 168-180.
91. VALLA, D. C. & CAZALS-HATEM, D. 2018. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch*, 473, 3-13.
92. WANG, L., LU, J. P., WANG, F., LIU, Q. & WANG, J. 2011. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome: three-dimensional dynamic contrast enhanced magnetic resonance angiography. *Abdom Imaging*, 36, 399-406.
93. WANG, Z. G., ZHANG, F. J., YI, M. Q. & QIANG, L. X. 2005. Evolution of management for Budd-Chiari syndrome: a team's view from 2564 patients. *ANZ J Surg*, 75, 55-63.
94. WILSON, S. R. & BURNS, P. N. 2006. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 186, 1401-12.
95. YAN, J. P., LI, W. Q., WANG, Z. F. & GUO, B. L. 2017. Application of contrast-enhanced ultrasound before inferior vena cava filter recovery. *Int Angiol*, 36, 474-481.
96. ZHANG, C. Q., FU, L. N., XU, L., ZHANG, G. Q., JIA, T., LIU, J. Y., QIN, C. Y. & ZHU, J. R. 2003. Long-term effect of stent placement in 115 patients with Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol*, 9, 2587-91.
97. ZHANG, L. M., ZHANG, G. Y., LIU, Y. L., WU, J., CHENG, J. & WANG, Y. 2015a. Ultrasonography and computed tomography diagnostic evaluation of Budd-Chiari syndrome based on radical resection exploration results. *Ultrasound Q*, 31, 124-9.
98. ZHANG, R., QIN, S., ZHOU, Y., SONG, Y. & SUN, L. 2012. Comparison of imaging characteristics between hepatic benign regenerative nodules and hepatocellular carcinomas associated with Budd-Chiari syndrome by contrast enhanced ultrasound. *Eur J Radiol*, 81, 2984-9.
99. ZHANG, W., QI, X., ZHANG, X., SU, H., ZHONG, H., SHI, J. & XU, K. 2015b. Budd-Chiari Syndrome in China: A Systematic Analysis of Epidemiological Features Based on the Chinese Literature Survey. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 738548.

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Abteilung Innere Medizin 1 unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. N.P. Malek durchgeführt.

Die Konzeption und Umsetzung der Studie erfolgten in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. E. Fröhlich als Mentor.

Sämtliche Auswertungen sowie die Aktendurchsicht wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung und Überprüfung von Frau Serna-Higuera durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch PD Dr. Fröhlich verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 07.01.2020



Voigtländer, Hendrik

## Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

HOFFMANN, T., VOIGTLÄNDER, H., FRÖHLICH, E., DEBOVE, I. & PAULUSCHKE-FRÖHLICH, J. 2021. Single-center study: evaluation of sonography in Budd-Chiari syndrome. *Z Gastroenterol.*

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. N.P. Malek für die Betreuung bei dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Fröhlich. Ohne ihn wäre die Arbeit und Durchführung nicht möglich gewesen. Er stand jederzeit für Fragen und Rat zur Seite.

Für die Bereitstellung des verwendeten Bildmaterials möchte ich der radiologischen Abteilung unter der Leitung von Prof. Dr. med. Nikolaou und der Abteilung der Inneren Medizin 1 unter der Leitung von Prof. Dr. med. N.P. Malek des Universitätskrankenhauses Tübingen danken.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung dabei möchte ich mich vor allem bei Frau Serna-Higuera herzlich bedanken.

Auch danke ich meinen Freunden und meiner Familie, die immer ein offenes Ohr für mich gehabt haben, besonders Frau Dr. phil. E. Voigtländer für das Korrekturlesen dieser Arbeit.