

**Verlaufs- und Therapieanalyse von Patienten mit akuter
und chronischer Pfortaderthrombose**

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

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

**Vorgelegt von:
Sliwa geb. Pajdosz Katarzyna**

-2016-

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Langer

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	5
1.1. Pfortaderthrombose	5
1.2. Pathogenese	5
1.3. Mechanismen	6
1.4. Ätiologie	8
1.4.1. Leberzirrhose	9
1.4.1.1. Symptome	10
1.4.1.2. Child-Pugh-Kriterien – Zirrhosestadien	11
1.4.2. Portale Hypertension	11
1.5. PT- Symptome	13
1.5.1. Symptome und Ausdehnung	15
1.6. Diagnostik	15
1.6.1. Labordiagnostik	15
1.6.1.1. Thrombophilie-Screening	15
1.6.2. Bildgebung	16
1.6.2.1. Farbdoppler-Sonographie	16
1.6.2.2. Kontrastmittel-CT und Kernspintomographie	17
1.7. Behandlung	18
1.7.1. Akute Pfortaderthrombose	20
1.7.2. Chronische Pfortaderthrombose	22
2. Zielsetzung	24
3. Material und Methoden	24

4. Ergebnisse	27
4.1. Patientenkollektiv-Geschlecht und Alter	27
4.2. Akute Pfortaderthrombose versus chronische Pfortaderthrombose	29
4.2.1. Ätiologie	29
4.2.2. Symptomatik	32
4.2.3. Ausdehnung	33
4.2.4. Behandlung	34
4.2.5. Verlauf und mögliche Komplikationen	36
4.2.5.1. Akute Pfortaderthrombose	37
4.2.5.2. Chronische Pfortaderthrombose	39
4.3. Leberzirrhose und Tumorerkrankungen	45
4.3.1. Tumorerkrankungen	45
4.3.1.1. Ätiologie	45
4.3.1.2. Ausdehnung	47
4.3.1.3. Behandlung	49
4.3.1.4. Verlauf und mögliche Komplikationen	50
4.3.2. Leberzirrhose	53
4.3.2.1. Ätiologie	53
4.3.2.2. Ausdehnung	56
4.3.2.3. Behandlung	57
4.3.2.4. Verlauf und mögliche Komplikationen	61
5. Diskussion	65
6. Literaturverzeichnis	78
7. Abkürzungsverzeichnis	88
8. Abbildungs-/Tabellenverzeichnis	90
9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	92
10. Danksagung	93

1. EINLEITUNG

1.1 Pfortaderthrombose

Die Pfortaderthrombose (PT) ist eine seltene Gefäßerkrankung, die kurzfristig oder langfristig schwere Komplikationen mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität verursachen kann. Diese Erkrankung wird häufig bei Patienten mit einer Leberzirrhose beschrieben. Sie kann aber auch im Rahmen einer Tumorerkrankung, einer abdominellen Inflammation oder eines Hyperkoagulationssyndroms auftreten [1]. Gelegentlich wird sie auch im Kindesalter als Komplikation einer Infektion des Nabelvenenkatheters beschrieben [2][3]. Der genaue Entstehungsmechanismus konnte bis heute nicht vollständig aufgeklärt werden [4]. Es handelt sich um einen vollständigen oder partiellen Verschluss des Pfortaderstamms durch ein Blutgerinnsel, welcher sich in die V. lienales, in die Mesenterialvenen oder in die intrahepatischen Äste ausbreiten kann [5][6]. Durch die unspezifische Symptomatik der Erkrankung wird eine subakute Manifestation der Pfortader nicht selten übersehen. Hierdurch kann es zu einer Chronifizierung der Erkrankung mit der Ausbildung einer portalen Hypertonie und weiteren Spätkomplikationen kommen [4]. In Autopsie-Berichten wird die Häufigkeit der PT zwischen 0,05 und 0,5% beschrieben [7].

1.2 Pathogenese

Die PT kann sich als ein akuter oder chronischer Verschluss des Pfortadersystems manifestieren. Es kommt zu einer kompletten oder parietalen Verlegung des Pfortaderstamms durch einen echten Thrombus. Bei Malignompatienten können die Tumorzapfen in die V. portae einbrechen und das Gefäßlumen vollständig oder partiell verlegen [8][9]. Die Ausdehnung der Thrombose kann sich bis in die intrahepatische Äste, in die V. lienales und die Mesenterialvenen ausbreiten. Von der Breite des Verschlusses hängen die Schwere und die Intensität der Symptomatik sowie der Verlauf und mögliche Komplikationen ab. Ein genauer Entstehungsmechanismus der PT ist bis jetzt nicht bekannt. In verschiedenen Studien konnte jedoch nachgewiesen werden, dass im Rahmen einer Inflammation oder tumoröser Veränderung/Infiltration im Bereich der Pfortadermündung eine deutliche Verlangsamung des Blutflusses in der V. portae (unter 15cm/s) auftreten kann [10]. Der gleiche Mechanismus wurde bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (unterschiedlicher Genese) [11] und einer portalen Hypertonie beobachtet [5]. Des Weiteren zeigte sich, dass die zirrhotische Leber wie ein erworbenes prothrombotisches Syndrom wirken kann [12]. Es kommt zu einer langsam progredienten Synthesestörung mit Aktivierung von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren und somit zu einer Disproportion mit anschließender Gleichgewichtsstörung zwischen den wichtigsten Gerinnungsfaktoren [13][14][15]. Es kommt außerdem zur Abnahme der Synthese von natürlichen antikoagulierenden Agentien (wie z. Bsp. Protein C und S, sowie Antithrombin III (ATIII)) und gleichzeitig zu einer zunehmenden Synthese der gerinnungsfördernden Faktoren (wie z.B Faktor

VIII) [16][17][18]. Dies führt zu einer Entwicklung eines sekundären Hyperkoagulationssyndroms [5][4]. Eine Übersicht über Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren (so genannte Gerinnungskaskade) ist in der Abbildung 1 dargestellt.

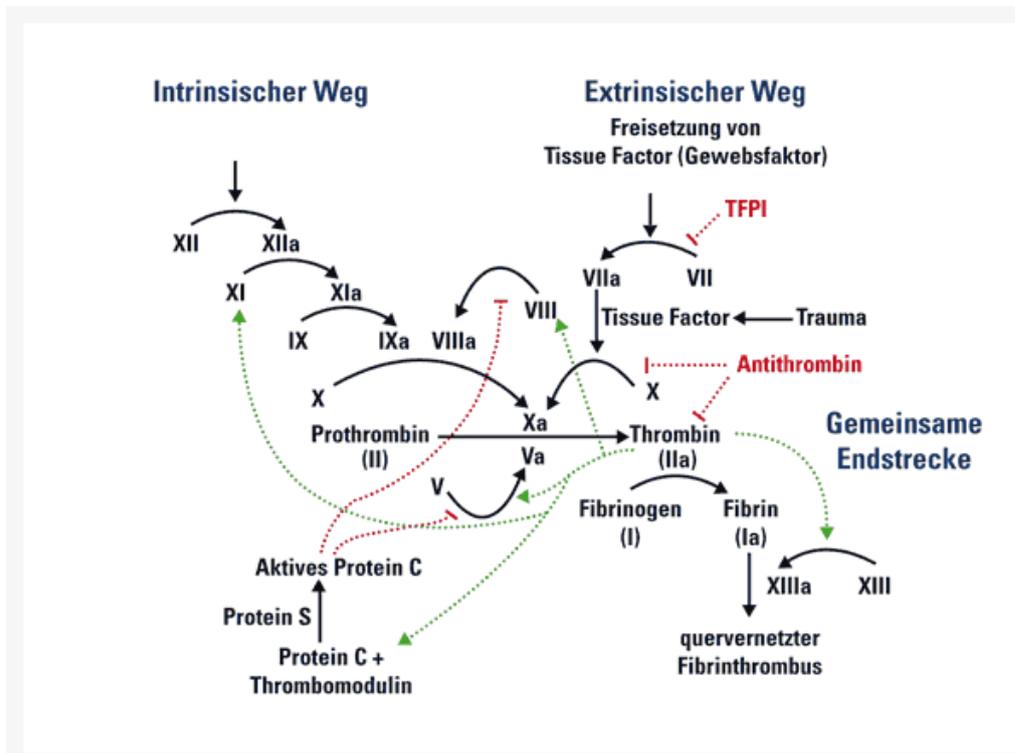


Abb. 1 Blutgerinnung: Gerinnungskaskade (Quelle ARZT & PRAXIS Verlags GmbH)

1.3 Mechanismen

Die Regulation der Leberdurchblutung wird durch zwei Gefäßsysteme gesteuert. Diese duale Durchblutung wird zu 25% arteriell (Arteria hepaticae) und in 75% portalvenös (Vena portae) versorgt. Das arterielle System ist durch den hohen Widerstand und hohen Druck gekennzeichnet. Das venöse System wird durch den niedrigen Druck und den niedrigen Widerstand charakterisiert. Die gesamte Durchblutung der Leber beträgt ca. 1500 ml/min (30% der Kreislaufförderung). Die Pfortader sammelt das Blut aus den Bauchorganen (wie Magen, Dünndarm, Dickdarm, Milz und Pankreas) und führt es der Leber zu. Im Leberhilus wird das Blut über die Sinusoide und die Leberparenchymzellen verteilt. Nach dem Durchströmen des Kapillarsystems der Leber fließt das Blut in die V. hepaticae und die untere Hohlvene ab (s. Abb.2).

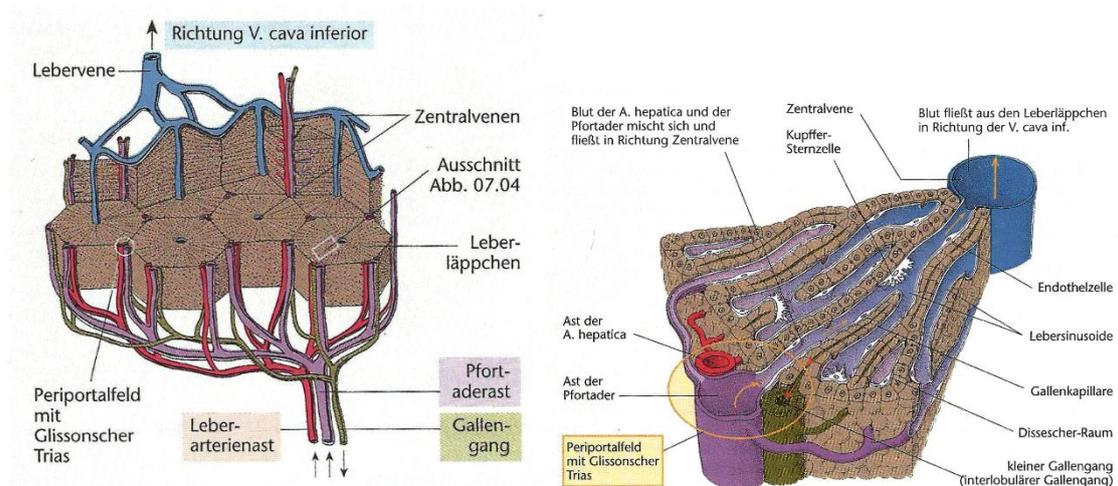


Abb. 2 Leberblutkreislauf (Leberläppchen, Lebersinusoid)

Bei der Reduktion des portalvenösen Anteils (im Rahmen einer PT) kommt es zu einem deutlichen Verlust des venösen Flusses. Um diesen Verlust zu kompensieren werden unverzüglich zwei Mechanismen aktiviert. Der erste Mechanismus-, so genannter „Arterial-rescue“ oder „Arterial Buffer Response“, ist eigentlich eine kompensatorische Vasodilatation der A. hepaticae und führt zur Aufrechterhaltung der Zirkulation. Dies bewirkt eine Verbesserung der arteriellen Leberperfusion sowie einen Anstieg des Blutflusses in den Mesenterialgefäßen. In dieser Phase (akute PT) bleiben die Patienten meist asymptomatisch. Der zweite Mechanismus so genannter „Venous-rescue“ tritt erst ein paar Tagen nach dem akuten Gefäßverschluss auf. Es kommt zu zahlreicher Kollateralbildung zwischen dem proximalen und distalen Ende des Thrombus. Diese neue Formation erlaubt einen Blutfluss um den thrombosierte Gefäßabschnitt herum und führt zur Bildung eines Pfortaderkavernoms. Der komplette Gefäßumbau dauert in der Regel fünf bis zehn Wochen. Im weiteren Verlauf bildet sich eine portale Hypertension aus [19]. Erst in dieser Phase (chronische PT) werden die betroffenen Patienten häufig symptomatisch [7].

1.4 Ätiologie

Folgende Erkrankungen und Risikofaktoren können die Entwicklung einer PT begünstigen: Leberzirrhose [12], Tumorerkrankungen [20][21], abdominelle Inflammation und operative Maßnahmen im Bereich der Pfortadermündung [9] sowie mehrere Hyperkoagulationssyndrome [22]. Viele lokale und systemische Faktoren könnten dabei eine große Rolle spielen [5][23] und treten nicht selten auch zusammen auf. Unter lokalen Faktoren versteht man vor allem lokale Prozesse im Bereich der Pfortadermündung. Hierfür werden hauptsächlich eine Tumorkompression- oder – Infiltration, entzündliche und infektiöse abdominelle Erkrankungen und auch operative Maßnahmen verantwortlich gemacht (s. Tabelle 1).

Tumorleiden	Inflammation im Bauch	Infektionen	Operative Maßnahmen
Pankreaskopfkarzinom	Divertikulitis	Tuberkulose	Cholezystektomie
Gallengangskarzinom	Pankreatitis	Diphtherie	Splenektomie
Hepatozelluläres Karzinom	Appendizitis	Omphalitis	Nabelvenenkatheter
Lymphom	Cholezystitis	Lymphadenitis	TIPS
Magenkarzinom	Morbus Crohn	Aktinomykose	Lebertransplantation
	Colitis Ulcerosa	Sepsis	Chemoembolisation
	Cholangiosepsis	Pylephlebitis	Peritonealdialyse

Tab.1 Lokale Faktoren der PT

Zu den systemischen Faktoren zählt man die Hyperkoagulationssyndrome, wie z. Bsp. die angeborene und erworbene Thrombophilie, myeloproliferative Erkrankungen sowie die Leberzirrhose [24]. Mehrere systemische Faktoren, die zur hämodynamischen Verlangsamung oder Unterbrechung des portalen Blutflusses führen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Kongenital	Erworben
Faktor V Leiden	Schwangerschaft
Antithrombin-III-Mutation	Orale Kontrazeptiva
Protein C und S Mangel	Myeloproliferative Erkrankung
JAK 2-Mutation	Leberzirrhose
Antiphospholipidsyndrom	
Mutation des Prothrombin-Gens	

Tab.2 Systemische Faktoren [25]

1.4.1 Leberzirrhose

Die PT wird sehr häufig bei einer Leberzirrhose diagnostiziert [26][27]. Im Stadium der kompensierten Zirrhose ist die Bildung einer PT relativ selten (ca. 1 %) zu beobachten. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung steigt die Inzidenz auf 18-20 pro 100 Patientenjahre [26][28]. Hierfür wird hauptsächlich eine Reduktion der Fließgeschwindigkeit des portalen Blutstroms verantwortlich gemacht [29][30][31]. Die Leberzirrhose ist eine chronische Erkrankung der Leber, die das gesamte Organ betrifft. Sie führt zur Zerstörung der Gefäßarchitektur und Läppchen der Leber sowie zur Bildung einer entzündlichen Organfibrose mit Ausbildung von Septen (bindegewebige Brücken) und Regenerationsknoten. Histopathologisch kann man eine mikronoduläre-, makronoduläre- sowie eine gemischt-knotige Leberzirrhose unterscheiden. Sie gilt als ein irreversibles Endstadium verschiedener Lebererkrankungen. Eine Zirrhose entwickelt sich über Jahre bis Jahrzehnte und kann zuerst völlig asymptomatisch verlaufen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Entstehung mehreren funktionellen Spätfolgen, die die Lebensqualität stark einschränken können. Zu den Spätfolgen gehören vor allem eine Leberinsuffizienz und eine portale Hypertonie mit multiplen Komplikationen.

Zu den häufigsten Ursachen der Leberzirrhose zählen der chronische Alkoholmissbrauch und chronische Virushepatitiden. Eine chronische Virushepatitis kann auf dem Boden einer Infektion mit einem Hepatitis B, C oder D- Virus entstehen. Seltener disponierende Faktoren (Auslöser) sind eine Autoimmunhepatitis, die primäre biliäre Leberzirrhose (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), oder erbliche Stoffwechselerkrankungen wie z. Bsp. die Hämochromatose, der Morbus Wilson oder der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel [32].

1.4.1.1 Symptome

Symptome einer Leberzirrhose sind im Anfangsstadium häufig uncharakteristisch und können falsch interpretiert oder sogar übersehen werden. Im fortgeschrittenen Stadium dominiert hauptsächlich eine deutliche Leistungsminderung mit Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Viele Patienten berichten über einen Druck- und Völlegefühl im Bereich des rechten Oberbauches. Nicht selten werden ein Meteorismus, deutliche Gewichtsabnahme mit zunehmender Übelkeit und Inappetenz sowie Zeichen einer Mangelernährung beobachtet. Die weiblichen Patientinnen leiden unter Menstruationsstörungen bis zu einer sekundären Amenorrhö. Die männlichen Patienten können eine Gynäkomastie, eine Hodenatrophie mit dem Verlust der Sekundärbehaarung, sowie deutliche Potenzstörung bis zur Impotenz entwickeln. Im Spätstadium kommt es dann zur Ausbildung einer portalen Hypertonie mit vielen Komplikationen (Spätfolgen) wie z.B. Aszites oder Ösophagusvarizen (häufig mit lebensbedrohlichen Blutungen). Bei vielen Betroffenen wird auch eine Splenomegalie mit konsekutivem sekundären Hypersplenismus diagnostiziert. Die portale Hypertonie führt zur Verlangsamung des Blutflusses. Zusätzlich zeigt sich bei weit fortgeschrittener Leberzirrhose eine zunehmende Gerinnungsaktivierung, die für die Ausbildung einer PT eine wichtige Rolle spielt [5][33][34].

1.4.1.2 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score dient der Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose und wird anhand von fünf Kriterien erstellt. Durch die Einteilung des Schweregrades wird eine Therapieanpassung sowie bessere Prognoseeinschätzung ermöglicht (s. Tabelle 3).

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0
Albumin i.S (g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Quick (%)	>70	40-70	<40
Aszites (Sonographie)	Keiner	leicht	mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I–II	Stadium III–IV

Tab.3 Child-Pugh-Kriterien [106]

- Bei PBC oder PSC gelten andere Referenzbereiche für das Bilirubin, 1 Punkt: Bilirubin < 4,0 mg/dl; 2 Punkte: 4–10 mg/dl; 3 Punkte > 10,0 mg/dl.

1.4.2 Portale Hypertension

Portale Hypertension (PH) bezeichnet man als länger bestehende Steigerung des Blutdrucks im Bereich der Pfortader. Der normale Druck liegt zwischen 7 und 12 mmHg. Aussagekräftiger hingegen ist ein transhepatischer Druckgradient, der zwischen der Pfortader und unterer Hohlvene gemessen wird. Dieser beträgt zwischen 4-8 mmHg und hängt von der Körperlage, dem intraabdominellen Druck sowie der Atemphase ab [35]. Die Messung des Pfortaderdrucks kann direkt oder indirekt durchgeführt werden. Die direkte Messung wird als die perkutan-transhepatische oder transjugulär-transvenöse Punktion der Pfortader durchgeführt. Diese Methode wird wegen hoher Komplikationsanfälligkeit (starke Blutungen) relativ selten benutzt. Stattdessen wird eine indirekte Messung, so genannter Lebervenengradient (LVGD), empfohlen. Der abgeleitete Druck errechnet sich aus der Differenz zwischen dem geblockten (BLVD) und dem freien (FLVD) Lebervenenendruck und entspricht dem Druck in den hepatischen Sinusoiden. Diese Untersuchung wird mittels Einführen (meinst transjugulär) eines Messkatheters in die Lebervene durchgeführt. Der Katheter wird bis in die periphere Lebervene eingebracht. Zuerst wird der freie Lebervenenendruck und danach der Lebervenenverschlussdruck (bei vollständig ausgefüllter Lebervene) gemessen [36][37][38]. Bei Patienten mit einer PT (prähepatisch lokalisierte Ursache der PH) bleibt der LVGD nicht selten im Normbereich.

Ferner können weitere indirekten Kriterien der PH wie z. Bsp. eine Splenomegalie, Ösophagusvarizen sowie eine Aszitesbildung zur klinischen Diagnosestellung verwendet werden [39].

Zur Bildung einer PH kommt es im Rahmen einer Erhöhung des Widerstands in dem portalvenösen Gefäßband oder einer Zunahme des portalvenösen Blutflusses [40][19]. Nicht selten treten beide Faktoren in einer Kombination auf, es können jedoch noch weitere Faktoren eine Rolle spielen [41].

- Prähepatische Lokalisation:
In dieser Lokalisation wird hauptsächlich eine PT verantwortlich gemacht.
- Intrahepatische Lokalisation:
Hierfür können mehrere Erkrankungen wie z. Bsp. eine PBC, eine myeloproliferative Erkrankung, eine Sarkoidose, unterschiedliche Kollagenosen, multiple Lebermetastasen, eine Leberzirrhose oder toxische Parenchymschäden durch Zytostatika verantwortlich gemacht werden.
- Posthepatische Lokalisation:
Bei dieser Lokalisation können ebenso mehrere Krankheitsbilder wie z. Bsp. eine schwere Herzinsuffizienz mit Zeichen eines Rechtsherzversagens, eine ausgeprägte Kompression der Lebervene oder das Budd-Chiari-Syndrom genannt werden.

Folgen der portalen Hypertonie:

Bei Patienten mit nachgewiesener PH können schwere und lebensbedrohliche Komplikationen und Veränderungen auftreten [42][43].

- Gastrointestinale Blutungen aus Ösophagus- und Fundusvarizen
- Splenomegalie mit Hypersplenismus (hier Panzytopenie)
- Metabolische Folgen:
Einschränkung von Entgiftungsfunktionen, Hormon-, Fremdstoff- und Arzneimittelmetabolisierung
- Hepatische Enzephalopathie:
Dies ist eine potentiell reversible funktionelle Gehirnstörung mit komplexen neurologischen und psychischen Symptomen. Es ist eine ziemlich häufige Komplikation der Leberzirrhose, die durch Retention neurotoxischer Stoffe auf Grund mangelnder Eliminierung von endogenen Neurotoxinen durch die erkrankte Leber entsteht [33].

- Aszites:

Sie ist die häufigste Komplikation der fortgeschrittenen Leberzirrhose. Die PH führt zur lokalen Produktion von Vasodilatoren. Kompensatorisch zeigen sich eine vermehrte Aktivierung des RAAS, des sympathischen Nervensystems und eine vermehrte Sekretion von ADH. Durch die renale Natrium- und Wasserretention kommt es zu einer Erhöhung des Plasmavolumens. Bei weiterem Anstieg der PH geht die passagere Aktivierung der Regulationssysteme in eine permanente über. Dies führt zu einer Erhöhung des Drucks im Bereich der intestinalen Blutkapillaren und somit zu einer Aszitesbildung [38].

- Kollateralebildung:

Entsteht durch die Ausbildung eines portosystemischen Blutflusses (Verbindung zwischen dem Pfortadersystems und dem System der oberen und unteren Hohlvene).

Die Kollateralen treten auf:

- Im Bereich von Nieren und Milz (linorenal Shunt).
- Im Bereich von Retroperitoneum und Zwerchfell (Sappey-Vernon).
- In den Venen der Bauchwand mit der Wiedereröffnung der Vena umbilicalis
- In der Submucosa des Rektums.
- In der Submucosa des unteren Ösophagus und des Magenfundus
- In der Submucosa des Mastdarms

1.5 PT- Symptome

Die PT kann akut oder chronisch auftreten. Je nach Lage und Ausbreitung des Verschlusses kann sich die Erkrankung mit unspezifischen Symptomen manifestieren oder völlig unbemerkt verlaufen. Die Beschwerden werden oft ignoriert oder bei atypischen Verläufen übersehen [5][40][6]. In einer retrospektiven Analyse (Studie: Amitrano et al. [44]) von insgesamt 79 Patienten mit einer Leberzirrhose und dem Nachweis einer PT, blieben insgesamt 43% der Patienten am Tag der Diagnosestellung völlig asymptomatisch. Bei 39% zeigte sich eine obere GI-Blutung im Rahmen einer portalen Gastropathie als erste Anzeichen der Erkrankung. Bei 18% führten starke abdominelle Schmerzen im Sinne eines akuten Abdomens (davon 70% mit dem Nachweis einer Darminfarzierung) zu einer Diagnosesicherung [44].

Eine akute PT wird häufig nicht erkannt und nicht selten zuerst in einem chronischen Stadium diagnostiziert. Die Symptome und Klinik hängen von der Ausdehnung des jeweiligen Verschlusses ab.

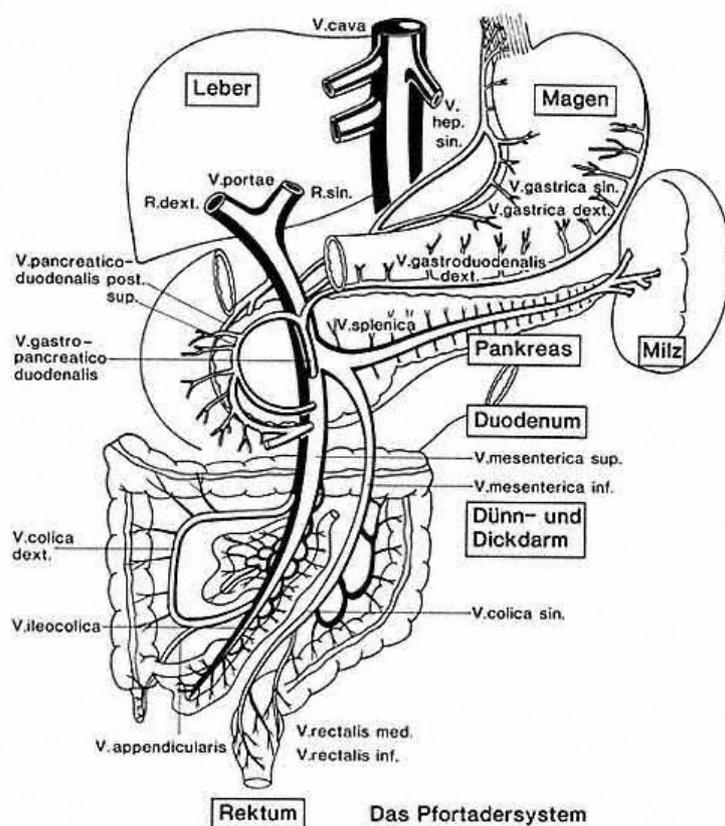


Abb. 3 Das Pfortadersystem - IMC International Medical College

Eine akute PT liegt vor, wenn die Beschwerden weniger als sechzig Tage bestehen. Die häufigsten Symptome sind vor allem diffuse abdominelle Schmerzen, Übelkeit mit Erbrechen und Hämatemesis sowie das Fieber [7][29]. Bei ausgedehnter Thrombose mit dem Befall der V. mesenterica superior und/oder der V. lienales kann das klinische Bild sehr dramatisch verlaufen. Eine chronische und hauptsächlich lebernahe PT sowie eine chronische Milzvenenthrombose verlaufen oft unbemerkt. Durch die Kollateralisierung bleiben die Patienten häufig über mehrere Jahre völlig asymptomatisch. Die ersten Symptome, die zu einer Diagnosesicherung führen, sind vor allem gehäufte Varizenblutungen (meistens Ösophagus- und Fundusvarizen). Nicht selten tritt die Varizenblutung ektop auf (Dünndarm, Darmanastomose, Anus praeter) [7][29]. Weitere Beschwerden und Erkrankungen, die auf eine chronische PT hinweisen können, sind vor allem ein Hypersplenismus mit Panzytopenie sowie eine Aszitesbildung [32]. Zusätzlich kommt es durch das wachsende Kavernom zur zunehmenden Kompression der extrahepatischen Gallenwege (dieses Phänomen kann im Verlauf der Erkrankung bei circa 80% Patienten mit chronischer PT nachgewiesen werden). Diese Kompression von außen sowie ischämische Veränderungen der Gallenwege infolge einer PT führen im Verlauf zur Entwicklung einer biliären Cholangiopathie.

1.5.1 Symptome und Ausdehnung

Akute, isolierte Thrombosen der Pfortader verlaufen oft symptomarm und können im Anfangsstadium gut therapiert werden. Bei akutem Verschluss der Mesenterialvenen zeigt sich häufig klinisch ein Bild eines akuten Abdomens mit der Gefahr eines hämorrhagischen Mesenterialinfarkts. Die Patienten entwickeln massive abdominelle Schmerzen mit dem klinischen Bild eines paralytischen Ileus. Im schlimmsten Fall kommt es zur Bildung einer ischämischen Nekrose mit Zeichen einer metabolischen Azidose [8]. Komplikativ kann es zu starker Darmblutung und im weiteren Verlauf zur Entwicklung eines Multiorganversagens kommen. Diese Lokalisation ist mit sehr schlechten Überlebenschance und hoher Mortalität verbunden. Die überlebte, chronische Thrombosierung der Mesenterialvenen führt zur chronischen Dünndarmstrikturen [8][7]. Ein akuter Verschluss der Milzvene (V. lienales) tritt in der Regel sehr selten auf und ist mit starkem Schmerz im Bereich des linken Oberbauchs verbunden. Die chronischen Verschlüsse in diesem Bereich führen zur Entstehung einer Splenomegalie. Etwa 50% aller Patienten mit chronischer Milzvenenthrombose entwickeln mit der Zeit gastroösophageale Varizen und neigen zu starken Blutungen. Eine frühzeitige Splenektomie kann somit die Ausbildung von Ösophagusvarizen und eines Hyperspleniesyndroms verhindern [8][7][33]. Patienten mit dem akuten Verschluss der intrahepatischen Äste entwickeln in der Regel einen akuten Aszites mit abdominellen Schmerzen sowie eine mittelgradige Splenomegalie, welche mit einer schlechten Prognose einhergeht.

1.6 Diagnostik

1.6.1 Labordiagnostik

Eine PT ist laborchemisch sehr schwer nachzuweisen. Es wurden bis jetzt keine für die PT charakteristischen Laborwerte entdeckt [8]. Bei Patienten mit akuter PT ohne vorbestehende Leberzirrhose bleiben die Laborwerte häufig im Normbereich [5]. In manchen Fällen kann jedoch eine beginnende Störung der Lebersynthese festgestellt werden. Bei septischer oder entzündlicher Genese der PT zeigten sich vor allem die unspezifischen Entzündungsparameter. Bei Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung oder Zeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose können die für diese Krankheitsbilder typischen Befunde nachgewiesen werden. Aus diesem Grund kann die PT bei fehlendem typischem Screening-Parameter fast nur mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert werden [7].

1.6.1.1 Thrombophilie-Screening

Es wurde beobachtet, dass manche Menschen eine deutlich erhöhte Disposition zur Entwicklung einer Thrombose oder Lungenarterienembolie zeigen. Diese Tendenz wird als so genannte Thrombophilie bezeichnet [45].

Es handelt sich um eine genetisch bedingte oder erworbene Überfunktion der Blutgerinnung (Hyperkoagulation). Bei diesen Patienten zeigen sich verschiedene Veränderungen der Blutzellen mit konsekutiv gesteigerter Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation. Dazu gehören eine erhöhte Blutviskosität, eine Veränderung der Gefäßwand [46], eine Gleichgewichtstörung zwischen den gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren sowie eine Störung der Fibrinolyse [33]. Im Rahmen eines Thrombophilie-Screenings wird bislang nur die molekularbiologische Diagnostik angeboten, die auf eine Störung der plasmatischen Gerinnung hinweisen kann [47]. In etwa sechzig Prozent aller venösen Thrombosen kann das Auftreten eines Verschlusses im Zusammenhang mit spezifischen laboranalytischen Parameter nachgewiesen werden.

Die wichtigsten angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren, die zum Thrombophilie-Screening gehören sind unten aufgelistet:

- APC-Resistenz
- Faktor-V-Leiden-Mutation
- Punktmutation im Prothrombin-Gen an Position (G-20210-A)
- Protein C Mangel[17]
- Protein S Mangel
- Antithrombin Mangel[7]

Zum Ausschluss einer erworbenen Thrombophilie sollte auch ein Antiphospholipid-Syndrom ausgeschlossen werden [48].

1.6.2 Bildgebung

Bei klinischem Verdacht auf eine PT spielen bildgebende Verfahren eine führende Rolle. Hierzu werden eine Farbduplexsonographie, eine Computertomographie (CT) sowie eine Kernspintomographie (MRT) als Standardverfahren eingesetzt [8][49].

1.6.2.1 Farbdoppler-Sonographie

Zur Diagnosesicherung wird hauptsächlich eine Farbduplexsonographie benutzt, deren Sensitivität und Spezifität bei 90% liegt [50]. Durch diese Untersuchung kann eine partielle oder vollständige Obliteration des Pfortaderlumens durch das thrombotische Material nachgewiesen werden. Der Thrombus zeigt sich im B-Modus als ein hyperechogenes Echomuster. Bei frischer PT kann das Echomuster in manchen Fällen hypoechogen oder sogar anechogen bleiben [5]. Mittels Farbsonographie und Doppleruntersuchung können das Fehlen des Blutflusses sowie die Konturen des thrombotischen Materials im Gefäßlumen dargestellt werden. Bei sehr langsamem Blutfluss zeigt sich gelegentlich in dem Farbdoppler ein falsch negatives Ergebnis [51].

In solchen Fällen sollte eine Kontrastmittelsonographie durchgeführt werden [52]. Das Kavernom, als Zeichen einer chronischen PT, kann dopplersonographisch ebenso mit ausreichender Qualität demonstriert werden. Diese Veränderungen werden als Strang anechogener (nicht reflektierender, echoloser) tubulärer Strukturen im Bereich des Leberhilus beschrieben [7].

1.6.2.2 Kontrastmittel-CT und Kernspintomographie (MRT)

Mittels Kontrastmittel-CT und MRT kann die genaue Lokalisation und die vollständige Ausdehnung der Thrombose mit dem Befall der Mesenterialvenen, der V. lienales und der hepatischen Ästen dargestellt werden [53][54]. Überdies kann das gesamte Abdomen auf die lokalen Ursachen der PT wie z.Bsp. eine Pankreatitis, eine Cholangitis, ein Abdominalabszess, unterschiedliche Tumore und auf die Komplikationen, wie eine Darm- und Organischämie untersucht werden [5]. Somit können das Ausmaß der Thrombose und deren Ursache bzw. Komplikationen gleichzeitig identifiziert werden [55].

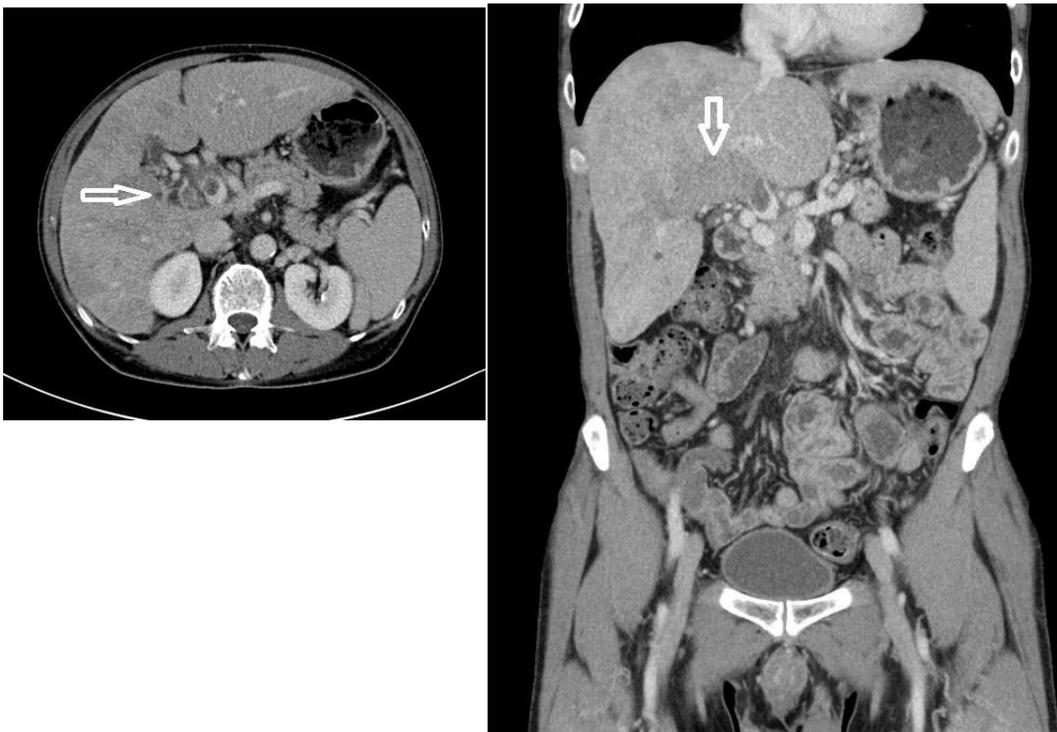


Abb. 4 Siemens MS CT Bilder in pv Kontrastierungsphase nach Gabe 100 ml Ultravist 370. Patient mit einem HCC und einer PT sowie einer tumorbedingte PT Infiltration

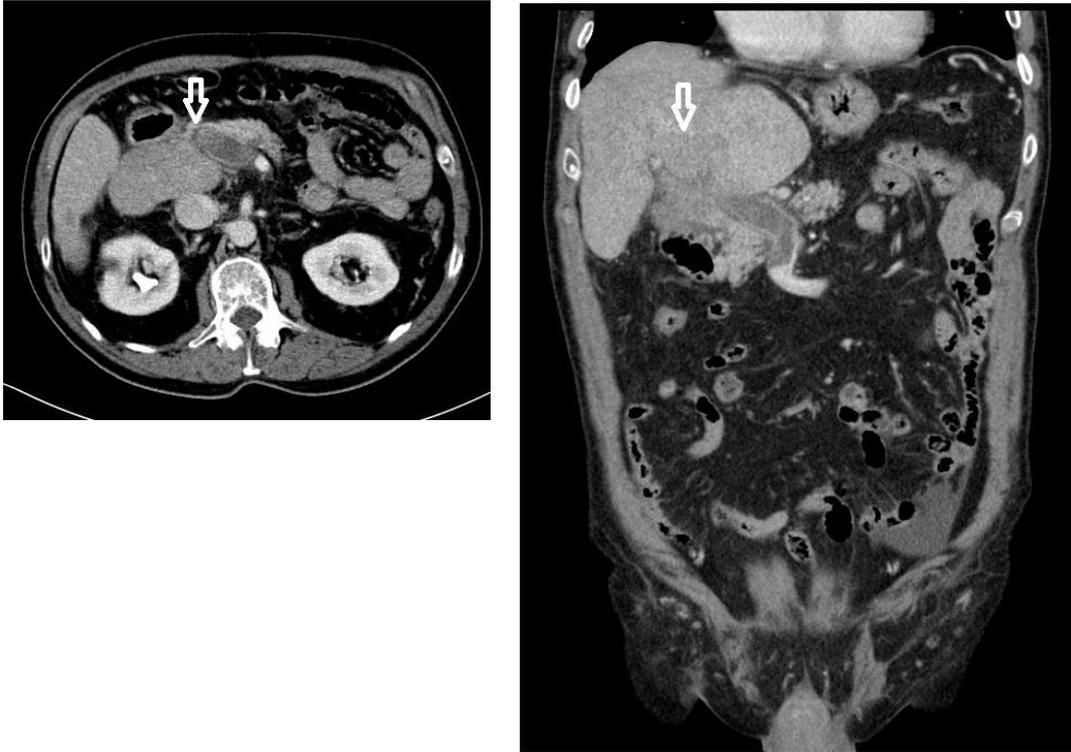


Abb. 5 Siemens MS CT Bilder in pv Kontrastierungsphase nach Gabe 100 ml Ultravist 370. Patient mit einem HCC und reiner langerstreckigen Thrombose ohne CA Infiltration.

1.7 Behandlung

Ziel der Behandlung ist die kausalen Faktoren zu eliminieren, die Ausbreitung der Thrombose zu vermeiden und den Fluss in der Pfortader zu verbessern und ggfs. wiederherzustellen [56].

In der akuten oder subakuten Phase der PT zeigt sich eine Antikoagulation mit NMH (niedermolekulares Heparin) als Therapie der Wahl. Bei Patienten ohne bekannte Lebererkrankung sollte die Behandlung (aggressive Antikoagulation) unverzüglich nach der Diagnosestellung begonnen werden [57]. Empfohlen wird ein NMH in therapeutischer Dosierung überlappend mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) [58][59]. Bei Patienten mit vorbestehender, chronischer Lebererkrankung (z.Bsp. eine Leberzirrhose) sollten zuerst Ösophagusvarizen ausgeschlossen und ggf. endoskopisch versorgt werden [41][60][61]. Als Therapie der Wahl wird ebenso eine Antikoagulation mit NMH empfohlen [62][63][64]. Die genaue Dosierung und ein optimales Regime der Behandlung konnten bis jetzt nicht festgelegt werden [65][66] und sollten auch abhängig von den Gerinnungs- und Nierenwerten sowie dem Verlauf der Erkrankung individuell angepasst werden [67][68]. Die orale Antikoagulation mit VKA wird in diesem Fall bei engem therapeutischen Fenster und schlechten Überwachungsmöglichkeiten (sehr problematisch bei Zirrhosepatienten mit initial erhöhtem INR-Wert) nicht

empfohlen [69]. Laut Senzolo et al. gibt es genug Beweise dafür, dass die Behandlung und die Prävention von der PT mit NMH bei Zirrhosepatienten zu einer Resorption der frischen Thrombose und einer seltenen Bildung neuer Blutgerinnsel führen kann [70][71]. Weitere Studien (randomisierte kontrollierte Studie) [72] deuten darauf hin, dass eine prophylaktische Antikoagulationstherapie mit NMH bei Leberzirrhosepatienten mit hohem Thromboserisiko zu geringerem Auftreten der PT, seltener hepatischen Dekompensation und verbesserten Überlebenschancen führen kann [62][73][74].

Eine Behandlung mit systematischer Lysetherapie oder chirurgischer Thrombektomie wird aufgrund von vielen Kontraindikationen und hoher Komplikationsrate (wie z. Bsp. systemische Blutung, lokale Nachblutungen, ausgeprägte lokale Infektionen, eine Gefäßwandverletzung, eine Verschleppung des Thrombus) grundsätzlich nicht empfohlen und sehr selten durchgeführt.

Seit Anfang November 2013 werden mehrere randomisierte Studien über die Behandlung der akuten Venenthrombose mit neuen oralen Antikoagulanzen (NOAC) durchgeführt. Eingeschlossen wurden Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran [75]. Man hat die Wirksamkeit und Sicherheit von NOAC (die Mortalität, rezidivierende Thrombosen oder schwere Blutungen) verglichen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die NOAC nicht nur effektiver sondern auch sicherer im Hinblick auf die Blutungen (im Vergleich mit VKA) in der Behandlung der akuten Thrombose wirken [76][77][78].

Der Stellenwert einer Antikoagulationstherapie bei Tumorpatienten mit akuter PT ist nicht eindeutig geklärt. Die Behandlung der akuten PT bei Krebspatienten ist aufgrund eines hohen Risikos von Thrombose-Rezidiv und Blutungskomplikationen eine Herausforderung [76][68]. Als Therapie der Wahl wird auch in diesem Fall ein NMH empfohlen (deutlich höhere Wirksamkeit und geringeres Blutungsrisiko als bei VKA) [76][79]. Die optimale Dauer der gerinnungshemmenden Therapie zur Behandlung und Prävention von rezidivierenden Thrombosen bei Tumorpatienten wurde bisher nicht genau untersucht [80]. Im Durchschnitt wird die Behandlung zwischen drei und sechs Monate durchgeführt [81]. Manche Autoren empfehlen eine langfristige Therapie (über sechs Monate) bei Patienten mit nachgewiesener Tumor-Aktivität. Allerdings soll die Therapie individuell bei jedem Patienten im Hinblick auf das Nutzen/Risiko-Verhältnis angepasst werden [82][83]. Bei Patienten in einer Remission und ohne weiteren Risikofaktoren kann die Antikoagulationstherapie in der Regel nach maximal sechs Monaten beendet werden [80][84]. In manchen Fällen wird eine langfristige Therapie mit VKA [85], hauptsächlich bei Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung und nachgewiesener JAK-2-Mutation empfohlen.

In der chronischen Phase ist der Nutzen der Antikoagulation nicht belegt, soll aber in einzelnen Fällen diskutiert werden. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose oder weit fortgeschrittener Tumorerkrankung ist die Indikation zu einer Antikoagulationstherapie (als Behandlung) noch nicht gesichert [5]. Manche Autoren empfehlen jedoch bei bereits

vorbestehenden kavernösen Transformation und bei Patienten mit erhöhter Thrombogenität eine prophylaktische Therapie mit NMH [86][87]. Diese soll die weitere Ausdehnung des Thrombus (und den Einbruch in die V. mesenterica superior) minimieren [88][73]. Es ist auch nicht klar ob asymptomatische Leberzirrhosepatienten mit chronischem Verschluss der V. portae überhaupt behandelt werden sollen und wenn ja mit welcher Therapiekombination um das beste Nutzen/Risiko-Verhältnis zu finden [89]. Jede Art von Therapie sollte bei den Patienten immer individuell angepasst werden [5][90].

1.7.1 Akute PT

➤ Basistherapie = Antikoagulation Therapie

In der akuten Phase der PT ist die Antikoagulation mit NMH eine Therapie der Wahl. Es konnte nachgewiesen werden, dass die frühzeitige Einleitung der Therapie mit deutlich verbessertem Ansprechen und geringerem Blutungsrisiko verbunden ist [91][92]. Laut Ponziani et al. zeigte sich bei Patienten mit akuter PT bereits nach 6-monatiger Behandlung in 50% aller Fälle eine komplette und in 40% eine partielle Rekanalisation des Thrombus. Bei 10% war die Thrombose therapierefraktär [7]. Eine unverzügliche Einleitung der Behandlung (innerhalb der ersten Tage nach der Diagnosesicherung) spielte dabei eine wichtige Rolle. Ein frühzeitiger Beginn der Antikoagulation (innerhalb der ersten Tage) kann die Rekanalisationsrate der PT deutlich erhöhen (69% von allen diagnostizierten PT). Eine verzögerte Einleitung der Therapie (ab der zweiten Wochen) kann zu schlechteren Ergebnissen führen (Rekanalisationsrate lag bei nur 25%) [10].

In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die frühzeitige Einleitung der Antikoagulationstherapie bei Patienten mit dem Verschluss der Vena portae und der Mesenterialvene zu einer signifikanten Abnahme von Komplikationen, wie eine Peritonitis, Darmnekrosen oder eine Entwicklung von Ösophagusvarizen führt. Eine beginnende Rekanalisation der Thrombose konnte bereits nach ca. 4-monatiger Behandlung erreicht werden [7].

Die Antikoagulation soll mit Heparin in einem therapeutischen Dosierungsbereich begonnen werden. Für diesen Zweck kann entweder ein niedermolekulares (NMH) oder ein unfraktioniertes Heparin (UFH) verwendet werden. Das NMH ist erstes Mittel der Wahl und wird als sicheres und wirksames Medikament in Behandlung der akuten PT beschrieben [93][94]. Im Vergleich zum UFH können unter NMH die Thrombose-Rezidive wirksamer verhindert werden. Die HIT II (Heparininduzierte Thrombozytopenie), Blutungskomplikationen sowie Todesfälle treten unter NMH im Vergleich mit UFH deutlich seltener auf. Die subkutane Verabreichung kann sogar ambulant durchgeführt werden und die regelmäßigen Laborkontrollen sind in diesem Fall nicht erforderlich. Das UFH wird jedoch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

bevorzugt. Das Heparin kann anschließend auf die oralen gerinnungshemmenden Medikamente wie VKA (z.Bsp. Marcumar, Falithrom) umgestellt werden. Die Behandlung soll über 3-6 Monate (je nach Ausdehnung und Genese der PT) fortgesetzt werden. Bei Patienten mit dem Nachweis einer Thrombophilie ist diese Therapie lebenslang empfohlen [8][33].

➤ Therapie mit Aktivatoren der Fibrinolyse (Urokinase und Streptokinase)

Diese Behandlung wird entweder systemisch (venös) oder lokal über die A. mesenterica superior oder die Vena portae (Zugang transjugular oder transhepatisch) durchgeführt und ist ausschließlich für Patienten mit akuter PT geeignet. In mehreren europäischen Zentren wurden laut Literatur nur insgesamt zwanzig Patienten mit einer akuten PT und einer Mesenterialvenenthrombose mit schwerer Symptomatik behandelt. Es wurde hier eine lokale Lysetherapie mit Urokinase oder Streptokinase durchgeführt. Bei insgesamt fünfzehn Patienten konnte eine Rekanalisation (drei vollständig und zwölf partiell) nachgewiesen werden. Fünf blieben therapieresistent. In 85% (n=17) Fällen waren die Beschwerden deutlich rückläufig. Bei 60% (n=12) mussten leider schwere Komplikationen wie z. Bsp. eine massive gastrointestinale Blutung beobachtet werden. In der Zusammenschau aller Ergebnisse wird eine Lysetherapie nur in Ausnahmefällen als Ultima ratio bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik empfohlen. Die meisten Zentren entscheiden sich, wegen hoher Komplikationsrate, für eine konservative Therapie [2][6][40].

➤ Thrombektomie

Es ist eine invasive Behandlung in der akuten Phase der Thrombose. Durch eine chirurgische Intervention mit mechanischer Aspiration kann der Thrombus schnell entfernt werden. Durch das postoperative Gefäßtrauma wird das Re-Thrombose-Risiko deutlich erhöht. Diese Therapie wird wegen hoher perioperativer Morbidität und Mortalität nicht empfohlen [95].

➤ Anlage eines porto-kavalen-Shunts zur Widerstandsverminderung.

Die Shuntanlage gilt als die beste Blutungsprophylaxe bei Patienten mit einer PT [96]. Eine primärprophylaktische Shunt-Anlage wird in Einzelfällen (Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulation bei kongenitaler oder erworbener Thrombophilie sowie bei myeloproliferativer Erkrankung oder geplanter Schwangerschaft) indiziert. Eine sekundärprophylaktische Anlage wird bei hohem Rezidivblutungsrisiko und zur Verminderung/Behandlung der Varizenbildung an endoskopisch schlecht einsehbaren Stellen indiziert. Der Cooley-Shunt führt zu einer vollständigen Druckentlastung des Pfortadersystems. Dieses Verfahren wird vor allem bei jungen Patienten mit symptomatischer PT und normaler Leberfunktion durchgeführt. Durch die Druckentlastung kann die Entstehung von weiteren Thrombosen im Bereich der V. portae verhindert werden. Bei erhaltener Milz wird zusätzlich ein anhaltender Anstieg der

Thrombozytenzahl beobachtet. Somit ist die Anlage eines Cooley-Shunts eine sichere und effektive Behandlung des Pfortaderhochdrucks mit niedriger operativer Komplikationsrate. Durch diese Behandlung wird die Durchführung einer dauerhaften Marcumarisierung vereinfacht und ermöglicht [96]. Nach der Shunt-Anlage soll für drei Monate eine Antikoagulationstherapie mit niedermolekularem Heparin in einer therapeutischen Dosierung oder einer VKA mit z. Bsp. Kumarin durchgeführt werden. Bei Patienten mit erhöhter Thrombogenität (wie z. Bsp. eine Thrombophilie) ist eine Antikoagulation lebenslang durchzuführen. Zusätzlich sollen regelmäßige Kontrollen der Offenheit des Shunts durchgeführt werden. Eine Untersuchung der Wahl ist in dem Fall eine portalvenös kontrastierte Spiral-CT [96].

➤ Operative Maßnahmen

Bei ausgedehnter PT mit klinischen Zeichen eines akuten Abdomen sowie dem Nachweis einer enteralen Infarzierung und Bildung eines Darmgangrens können mehrere operative Maßnahmen indiziert werden. Dazu gehören eine Darmresektion mit einer Anastomosierung, totale Enterektomie (nur bei der Option einer Dünndarmtransplantation) sowie eine engmaschige (12-24h) Second-Look-Operation zur Kontrolle der Darmperfusion und den Ausschluss einer Anastomoseinsuffizienz [96].

1.7.2 Chronische PT

➤ Basistherapie

Bei der chronischen PT muss zuerst das Nutzen/Risiko-Verhältnis eruiert werden. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose oder einer Tumorerkrankungen ist die Indikation zu einer Antikoagulationstherapie in Diskussion. Die Herausforderung bei der Behandlung ist gleichzeitig mit dem Risiko von gastrointestinalen Blutungen und dem Risiko einer erneuten Thrombose zu kämpfen [97]. Laut retrospektiven Studien (Kohortstudien) kann unter der Antikoagulationstherapie mit NMH die Häufigkeit einer Rezidiv-Thrombose signifikant reduziert werden ohne dass dies mit einer erhöhten Blutungsneigung erkauft wird [97][6]. Laut Spaander et al. kann die Antikoagulation die Thromboserezidive zwar gut verhindern, ist aber mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko aus dem gastrointestinalen Trakt verbunden (hauptsächlich bei Patienten mit dem Nachweis eines Aszites und dem Befall der V. lienales) [56]. Confer et al. empfehlen bei allen Patienten mit der Diagnose einer chronischen PT und deutlich erhöhter Thrombogenität eine langfristige Antikoagulationstherapie durchzuführen (nach dem Ausschluss/Behandlung der Ösophagus- und Fundusvarizen) [98]. Im Rahmen einer chronischen PT können bei circa 50-90% der asymptomatischen Patienten ohne Zeichen einer Leberzirrhose bereits Ösophagus- und Magenvarizen entstehen [5]. Bei diesen Patienten soll deswegen vor Beginn der Antikoagulationstherapie eine endoskopische

und medikamentöse Prophylaxe gegen Varizenblutung unbedingt durchgeführt werden[8][13].

➤ Chirurgische Maßnahmen

Operative Maßnahmen (wie z. Bsp. eine chirurgische Thrombektomie) werden wegen hoher Komplexität der Diagnostik und Behandlung sowie hoher Mortalität nicht empfohlen.

➤ Anlage eines porto-systemischen Shunts

Eine Shunt-Anlage kommt bei chronischer PT mit kaverner Transformation nicht in Frage, da keine wirksame Druckentlastung zu erzielen ist [5].

➤ Gastroösophageale Devaskularisation (Sperroperation)

Zur Behandlung von Ösophagusvarizenblutung wird nach Versagen der klassischen Therapie eine gastroösophageale Devaskularisation empfohlen. Als eine weitere Indikation zur Durchführung einer Sperroperation wird eine vollständige Thrombose des Pfortadersystems (Panthrombose) genannt [96].

2. ZIELSETZUNG

Das Ziel dieser Arbeit war eine Erfassung von Patienten mit akuter und chronischer PT und die Beurteilung der Wirksamkeit der eingeleiteten Therapiemaßnahmen.

3. MATERIAL UND METHODEN

Für diese Arbeit wurden retrospektiv die Daten aller Patienten (aus dem SAP- Systems, Applications & Products in Data Processing) der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Tübingen (UKT) mit der Diagnose einer akuten und chronischen PT ausgewertet, die im Zeitraum von 2005 bis 2012 diagnostiziert, behandelt und nachuntersucht wurden. Das gesamte Kollektiv wurde zunächst in zwei Gruppen (akute vs. chronische PT) eingeteilt. Dann erfolgte eine Subgruppenanalyse von Patienten mit einer Leberzirrhose und einer Tumorerkrankungen, da dieses die beiden Hauptentitäten für eine akute bzw. chronische PT waren.

Bei der weiteren Auswertung wurden folgende Fragen gestellt:

- Welche Ätiologie war führend bei den PT?
- Welches Ausmaß hatten die PT?
- Welche Symptome bestanden?
- Welche Therapien wurden eingeleitet?
- In welchen Stadien und Ausmaß wurden die PT therapiert?
- Gab es Komplikationen unter einer Antikoagulationstherapie?
- Gab es Unterschiede zwischen Patienten mit akuter und chronischer PT?
- Gab es Unterschiede zwischen Patienten mit einer Leberzirrhose und einer Tumorerkrankung?

Für jeden Patienten wurde ein Datenbogen in Microsoft Access erstellt, in dem retrospektiv Ätiologie, Ausmaß der PT, Symptome, Therapie Komplikationen und Verlaufskontrollen erfasst wurden. Die Datenanalyse erfolgte auf Basis der Auswertung von Briefen, Epikrisen, Laborwerten sowie radiologischen und endoskopischen Ergebnissen. Die Datei der Patienten wurden auf eine Computerdatenbank übertragen und anschließend mit dem Statistikprogramm JMP und in Microsoft Excel analysiert. Zur statischen Auswertungen wurden der Student T-Test und eine Kontingenztabelle durchgeführt.

Für die Auswertungen wurden folgende Definitionen verwendet:

1. Akute PT

Als akute PT wurden alle Fälle mit der Symptomendauer unter sechzig Tagen und ohne Nachweis einer PH eingestuft. Ferner mussten bildmorphologisch Kavernome und Umgebungskreisläufe ausgeschlossen werden.

2. Chronische PT

In dieser Gruppe befanden sich alle Patienten mit vorhandenen Zeichen einer PH oder/und mit dem Nachweis eines Kavernoms. Bei bildmorphologisch fehlendem Nachweis eines Umgebungskreislaufs war eine Persistenz der Symptome über sechzig Tage hinaus erforderlich.

3. Leberzirrhose

In dieser Gruppe befanden sich alle Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose. Die Diagnosesicherung erfolgte durch den Nachweis der Hepatitisserologie, sowie durch histopathologische Untersuchung (Leberbiopsie).

4. CHILD-Pugh Score

Der Child-Pugh-Score wurde zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose verwendet (s. Tabelle 3).

5. Tumorerkrankungen

In dieser Gruppe befanden sich alle Patienten mit dem Nachweis eines Malignoms (solider Tumor oder hämatologische Erkrankungen), die in der Entstehung einer PT ursächlich waren. Die Diagnosestellung erfolgte durch eine Computertomographie (CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT) und durch eine histopathologische Sicherung.

6. Isolierte PT

Als isolierte PT versteht man einen partiellen oder vollständigen Verschluss der V. portae ohne Ausbreitung in benachbarte Blutgefäße.

PatientenData

PatientID

Geschlecht

Lebensalter

FallNr

Leberzirrhose

Leberzirrhose C2 nach CHILD

Leberzirrhose biliär nach CHILD

Kardiale Leberzirrhose nach CHILD

Virushepatitis Leberzirrhose nach CHILD

Kryptogene

Entzündung

Appendizitis

Diverticulitis

Pankreatitis

Cholezystitis

Ulcus mit Perforation

Trauma

Bauch-OP

Entzündliche Intestinalerkrankungen

Gefäßkollagenosen

Morbus Behcet

Sepsis

Tuberkulose

Cholangiosepsis

Morbus Crohn

Risiken

Alkohol

Nikotin

Diabetes mellitus

Adipositas

Thrombofilie

Faktor-V-Leiden

Mutation des Prothrombin-Gens

Antithrombin-III-Defizit

Protein-C und -S Defizit

MTHFR

Andere Ursachen

Schwangerschaft

Orale Kontrazeptiva

Antiphospholipidsyndrom

Myeloproliferative Erkrankung

JAK2-Mutation

Koagulopathie unklarer Genese

Zustand nach Transplantation

Unklar

Myelom

Begleiterkrankungen

KHK

AVK

Apoplex

Hepatorenalesyndrom

Exitus unter Behandlung

Exitus bei Progress

Krebs

Hepatozelluläres Karzinom

Pankreaskarzinom

Gallengangskarzinom

Magenkrebs

Lymphom

Symptome

USÖdemen

Bauchschmerzen

Fieber

Aszites

Bakterielle Peritonitis

Hepatische enzephalopathie

Ösophagusvarizen Grad

Ösophagusvarizen Blutung

Splenomegalie

Ikterus

Juckreiz

Unwohlsein

Gewichtsverlust

Erbrechen

Übelkeit

Pleuraerguß

Inappetenz

Behandlung

Behandlung

Marcumar

Heparin

Xarelto

Heparin

Arixtra

Keine Therapie

Komplikationen nach der Behandlung

Blutung nach Therapie

Lyse

Nierenversagen

Clexane

Hämatom

Fragmin

Anämie

Thrombopenie

Komplikationen

Darmischämie

Organversagen

Tod

Blutung

Sepsis

Pleuraerguß (Komplikation)

Splenomegalie (Komplikation)

Splenektomie

Verlaufs kontrolle

Verlaufskontrolle

Thrombose rückläufig

Rezidiv

Chronisch

Zunahme

Nicht rückläufig

Kollateralisierung

Kavernöse Transformation

Labor

CRP

Gerinnung

Leberwerte

Kreatinin

Hämoglobin

Thrombozyten

Thrombofiliescreening

Faktor-V-Leiden

Mutation des Prothrombin-Gens

Antithrombin-III-Defizit

Protein-C und -S Defizit

Diagnostik

Sono

CT

MRT

Thrombose

Pfortaderthrombose

Vena lienalis

Mesenterialvenen

Intrahepatische Äste

Dauer

Abb. 6 Patienten Data- Datenbogen

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientenkollektiv – Geschlecht und Alter

In der Auswertung wurden alle Patienten mit der Diagnose einer akuten oder chronischen PT, die im Zeitraum von 2005 bis 2012 in der Medizinischen Klinik I am UKT diagnostiziert und behandelt worden sind, berücksichtigt. Das Gesamtkollektiv umfasste insgesamt 149 Patienten, 102 (68%) davon männlich und 47 (32%) weiblich (s. Abb.7).

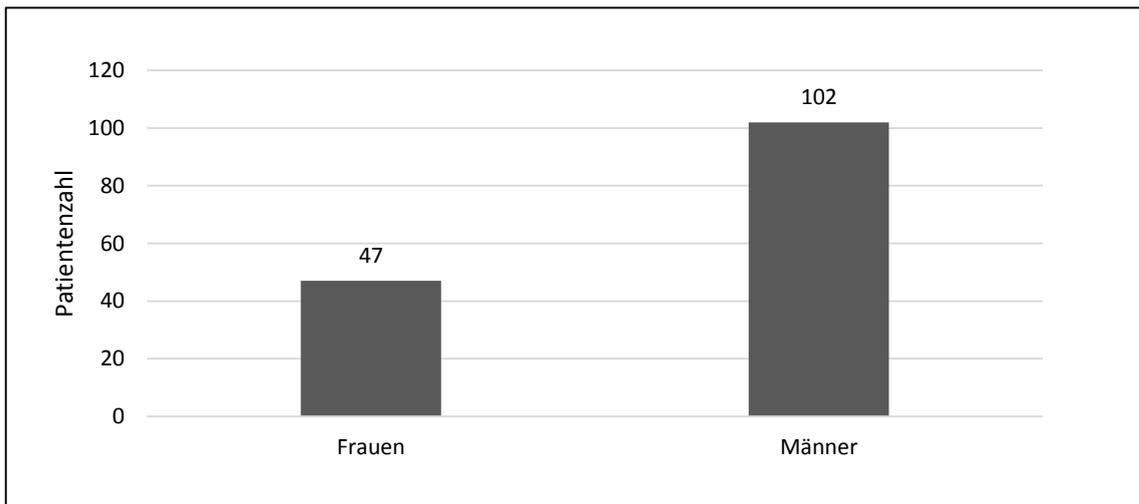


Abb. 7 Geschlechtsverteilung

Die nächste Analyse zeigte, dass die akute PT bei insgesamt 43 (58%) Männer und 31 (42%) Frauen diagnostiziert wurde. Eine chronische PT konnte bei 59 (78%) Männer und 16 (22%) Frauen nachgewiesen werden (s. Abb.8).

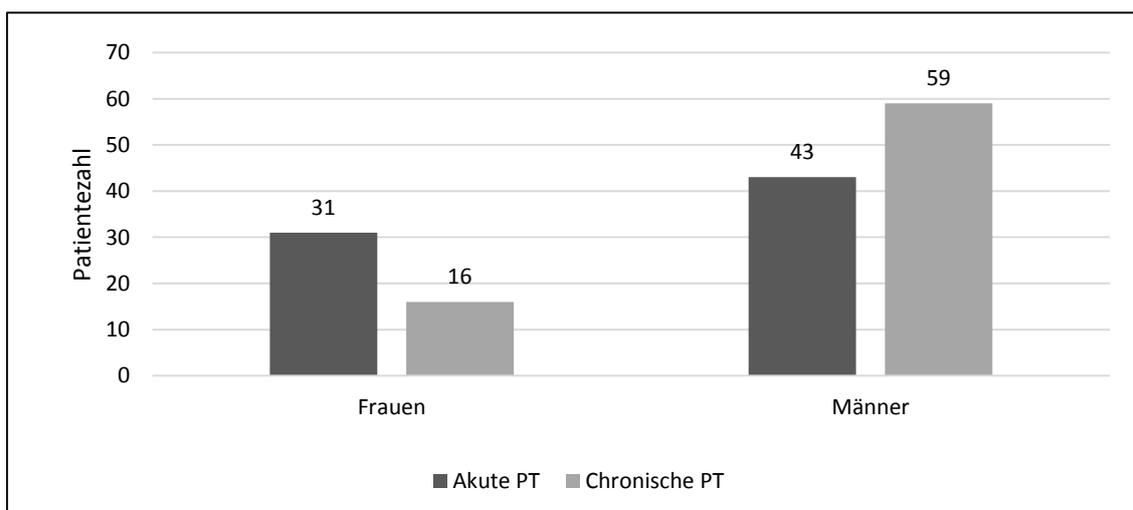


Abb. 8 Akute und chronische PT- Verteilung nach Geschlecht

Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung lag für das gesamte Kollektiv bei 55 Jahren (Range 1-87 Jahre). Bei Männern betrug das mittlere Alter 56 und bei Frauen 52 Jahre. Das genaue Auftreten der PT sowie das Datum der exakten Erstdiagnosestellung konnte bei vier Patienten nicht eindeutig festgelegt werden. Hauptsächlich waren dies Patienten mit ausländischer Herkunft. In diesen Fällen wurde das wahrscheinlichste Alter der Morbidität retrospektiv durch die ausführliche Anamnese und mit Hilfe der alten Berichte eruiert (s. Abb.9).

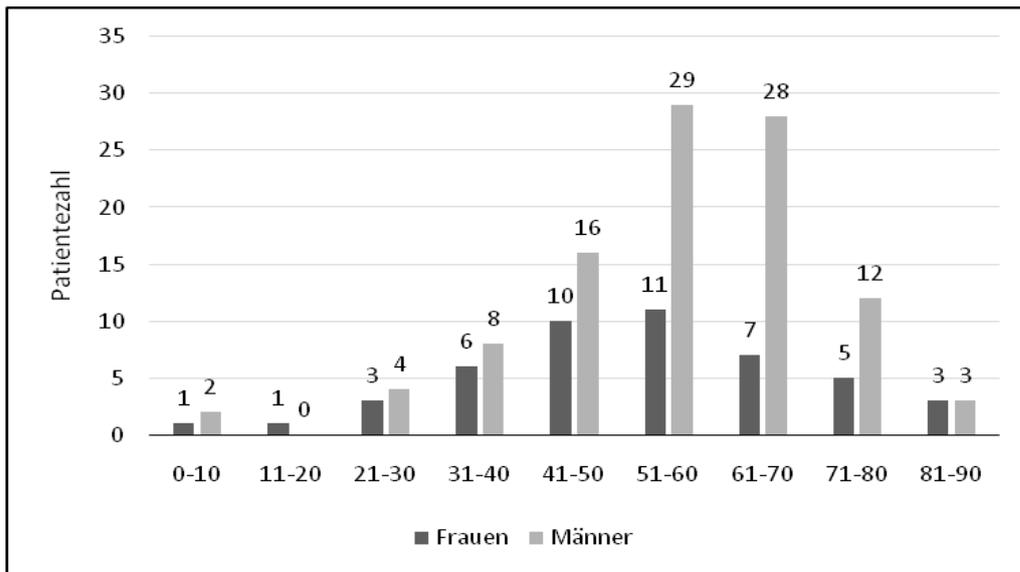


Abb. 9 Akute und chronische PT- Verteilung nach Geschlecht

Zuerst wurden alle Patienten mit akuter und chronischer PT gegenseitig verglichen. Anschließend wurden ähnliche Kriterien für die Patienten mit einer Tumorerkrankung und einer Leberzirrhose angewendet. Es wurden folgende Punkte erfasst: Ätiologie, Symptome, Ausmaß der Thrombose sowie die durchgeführte Behandlung und Komplikationen. Es wurde geprüft in welchen Stadien und bei welcher Ausdehnung der PT die Therapie am erfolgreichsten war. Als positives Ergebnis der Behandlung wurden vor allem eine Rückbildung des Verschlusses und eine Abnahme der Symptomatik mit niedriger Komplikationsrate bewertet.

4.2. Akute PT vs. chronische PT

4.2.1. Ätiologie

Als führende Ursache der akuten PT zeigte sich eine Leberzirrhose ($p < 0,0548$). Diese Erkrankung konnte bei insgesamt 24 (32,4%) Patienten nachgewiesen werden. Bei 18 (24,3%) Betroffenen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Tumorerkrankung vor. Bei 8 (10,8%) Patienten konnte eine abdominelle Inflammation und bei 9 (12,1%) ein septisches Krankheitsbild ($p < 0,0089$) nachgewiesen werden. In 9 (12,1%) Fällen konnte die PT nach durchgeführten abdominellen Eingriffen diagnostiziert werden ($p < 0,0279$). Bei 4 (5,4%) Patienten war eine Thrombophilie ursächlich und bei 3 (4%) Frauen kam es zum Auftreten der akuten PT unter Einnahme von oraler Kontrazeptiva (s. Abb. 10).

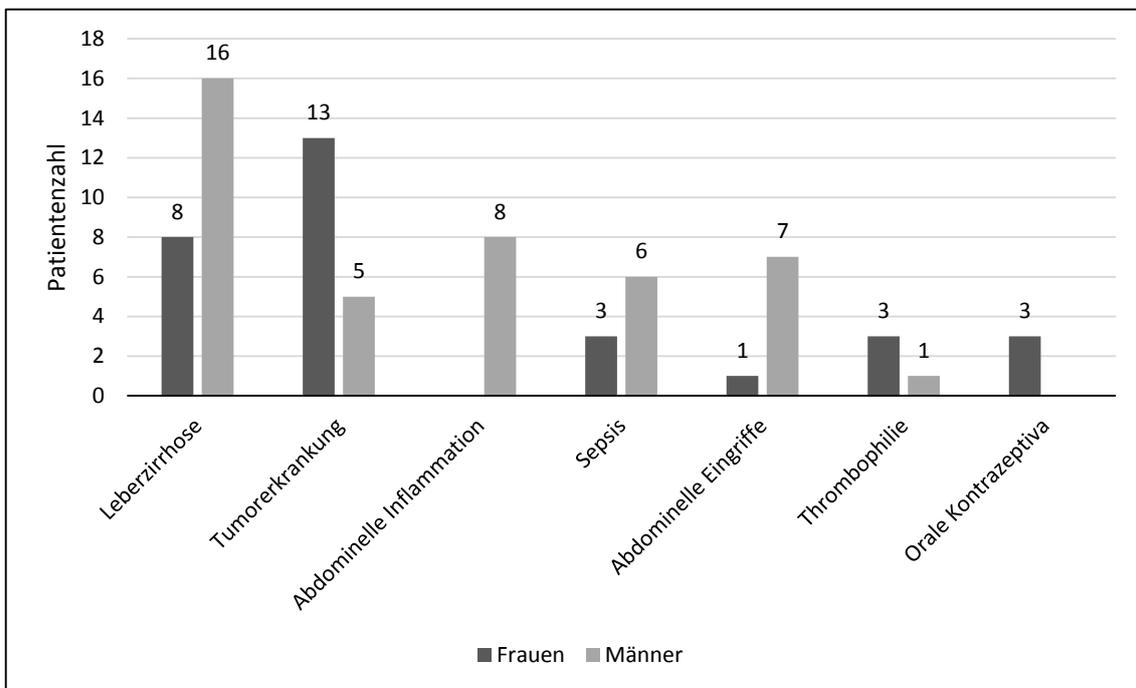


Abb. 10 Ätiologie der akuten PT

Hinter der Formulierung „abdominelle Inflammation“ wurden mehrere entzündlichen Erkrankungen zusammengefasst. Hier sind vor allem Cholezystitiden, Cholangitiden, Pankreatitiden und Morbus Crohn zu erwähnen. Die abdominellen Entzündungsprozesse im Bereich der Gallenwegsmündung und der V. portae wurden als lokale Faktoren, welche die Entstehung einer PT vergünstigen, eingestuft.

Für die Bildung einer akuten PT im Rahmen einer abdominellen Inflammation ($p < 0,4835$) war insbesondere eine Pankreatitis ($n=4$, 50%) verantwortlich. Des Weiteren konnten eine Cholangitis ($n=2$, 25%), eine Cholezystitis ($n=1$, 12,5%) und ein Morbus Crohn ($n=1$, 12,5%) diagnostiziert werden. Bei Patienten mit chronischer PT konnte ebenfalls hauptsächlich eine Pankreatitis ($n=6$, 54%) nachgewiesen werden. Ferner zeigte sich eine Cholezystitis ($n=4$, 36%) und bei einem Patienten ($n=1$, 10%) eine Cholangitis (s. Abb.11).

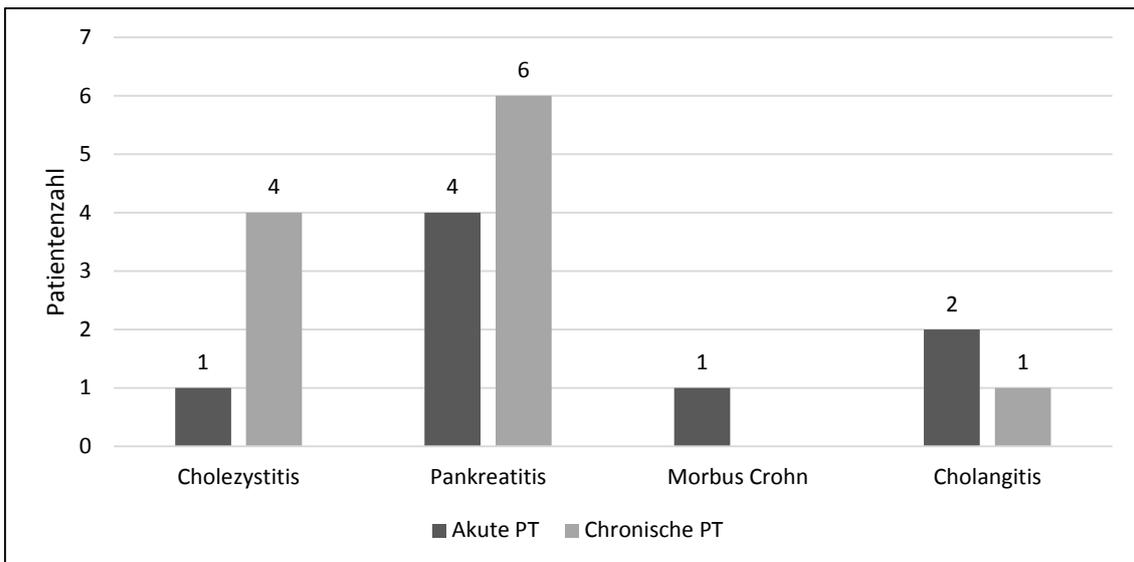


Abb. 11 Abdominelle Inflammation

Bei Patienten mit einer chronischen PT konnte bei insgesamt 46 (61,3%) Betroffenen eine Tumorerkrankung diagnostiziert werden. Diese war als führende Ätiologie der chronischen PT nachzuweisen ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigte sich bei 14 (18,6%) Patienten eine Leberzirrhose und bei 11 (14,6%) eine abdominelle Inflammation. Bei 2 (2,6%) Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose eine Sepsis vor. In 2 (2,6%) Fällen konnte die Thrombose nach dem operativen Eingriff nachgewiesen werden. Die ausführliche Verteilung repräsentiert die Abbildung 12.

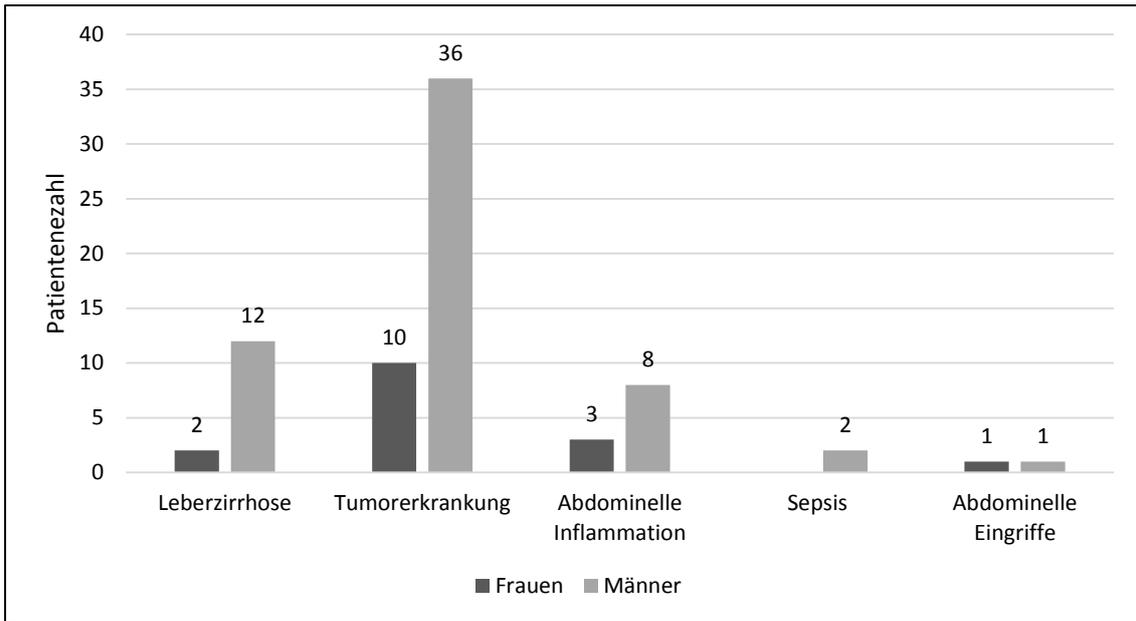


Abb. 12 Ätiologie der chronischen PT

In der Zusammenschau aller Ergebnisse ergaben sich Tumorerkrankungen als wichtigster Faktor in der Entstehung einer chronischen PT ($p < 0,001$). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass eine Sepsis ($p < 0,0089$) sowie durchgeführte abdominelle Eingriffe eine signifikante Rolle in der Bildung einer akuten PT spielten (s. Abb.13).

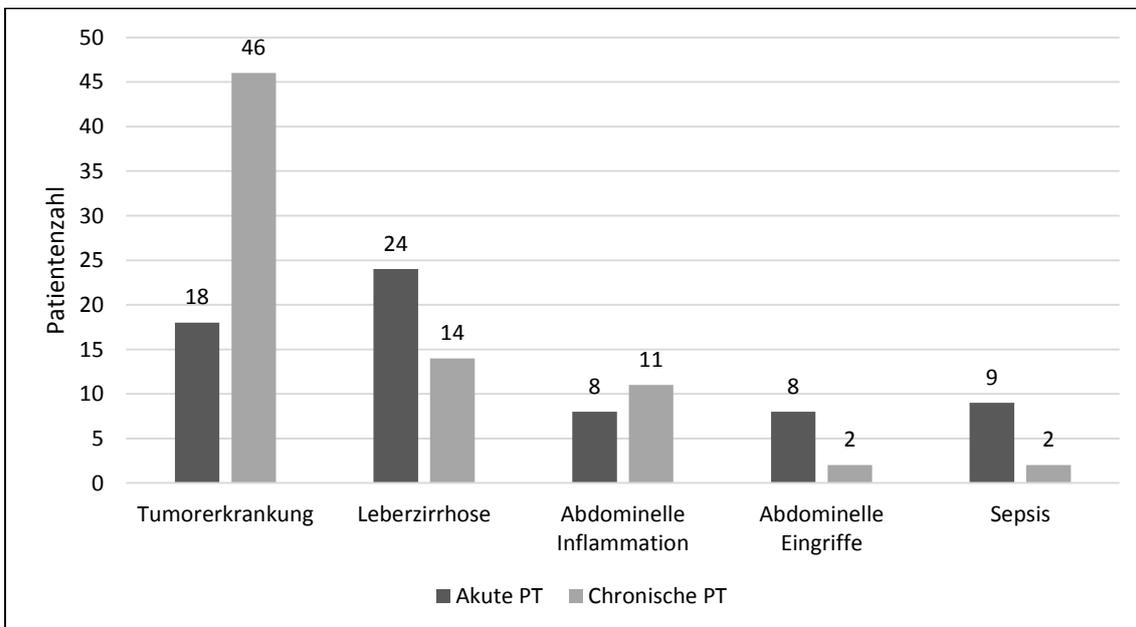


Abb. 13 Ätiologien der akuten und chronischen PT

4.2.2. Symptomatik

Die PT kann völlig symptomlos oder mit ausgeprägter Symptomatik auftreten. Bei akutem Verschluss (von maximal sechzig Tagen) hängt die Schwere der Symptome von dessen Ausdehnung ab. Die häufigsten Beschwerden im Rahmen einer akuten PT sind hauptsächlich abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Aszites. Die Symptome können durch die Grunderkrankung wie z. Bsp. eine akute Cholezystitis, eine Pankreatitis oder eine Sepsis nicht selten maskiert und dadurch fehlinterpretiert oder übersehen werden. Die Symptome der chronischen PT treten hauptsächlich als Folgen der PH (portale Hypertonie) auf. Die Patienten geben ebenso Bauchschmerzen, Übelkeit und Gewichtsverlust an. Zusätzlich kommt es zur Bildung von Ösophagus- und Fundusvarizen und/oder Aszites. Komplikativ kann es zu einer Dekompensation der PH mit der Entwicklung einer Enzephalopathie, einer Gastrointestinalblutung oder eines Aszites kommen. Bei vielen Patienten werden mehrere Symptome gleichzeitig beobachtet.

Die häufigsten Symptome der Pfortaderthrombose bei der Diagnosestellung.

Symptome	Akute PT	%	Chronische PT	%	p-Wert
Bauchschmerzen	70	17%	65	13%	0,032914
Übelkeit	59	14%	51	10%	0,115661
Aszites	50	12%	68	14%	0,083859
Ösophagusvarizen	36	9%	58	12%	0,2179
Unwohlsein	34	8%	28	6%	0,392573
Splenomegalie	31	7%	37	8%	0,422297
Inappetenz	31	7%	15	3%	0,309838
Fieber	27	6%	15	3%	0,334966
Erbrechen	22	5%	13	3%	0,272854
Unterschenkel-Ödeme	15	4%	21	4%	0,269733
Hepatische Enzephalopathie	14	3%	32	7%	0,36763
Ikterus	13	3%	33	7%	0,360575
Juckreiz	6	1%	23	5%	0,22566
Ösophagusvarizenblutung	5	1%	22	5%	0,211338
Bakterielle Peritonitis	3	1%	7	1%	0,101912

4.2.3. Ausdehnung

Die Ausdehnung der PT kann unterschiedlich verlaufen. Sie bedingt die Symptome, die Schwere der Erkrankung, die Therapiemöglichkeiten sowie die Morbidität. Bei Patienten mit akuter PT wurde am häufigsten ein isolierter Verschluss der V. portae (n=66, 89%) diagnostiziert. Bei sechs (8,1%) Patienten konnte eine gleichzeitige Ausdehnung in die Pfortader und Mesenterialvenen nachgewiesen werden. In zwei (2,7%) Fällen zeigte sich ein kombinierter Verschluss der Pfortader und der intrahepatischen Äste. Bei Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT wurde bei Diagnosestellung ebenso hauptsächlich eine isolierte Thrombose der V. portae nachgewiesen (n=58, 77,33%). Ferner konnte bei neun (12%) Betroffenen ein kombinierter Befall der Pfortader und der Mesenterialvenen und bei acht (10,6%) ein Verschluss der Pfortader und der V. lienales diagnostiziert werden. Die ausführliche Verteilung der Ausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist in Abbildung 14 dargestellt.

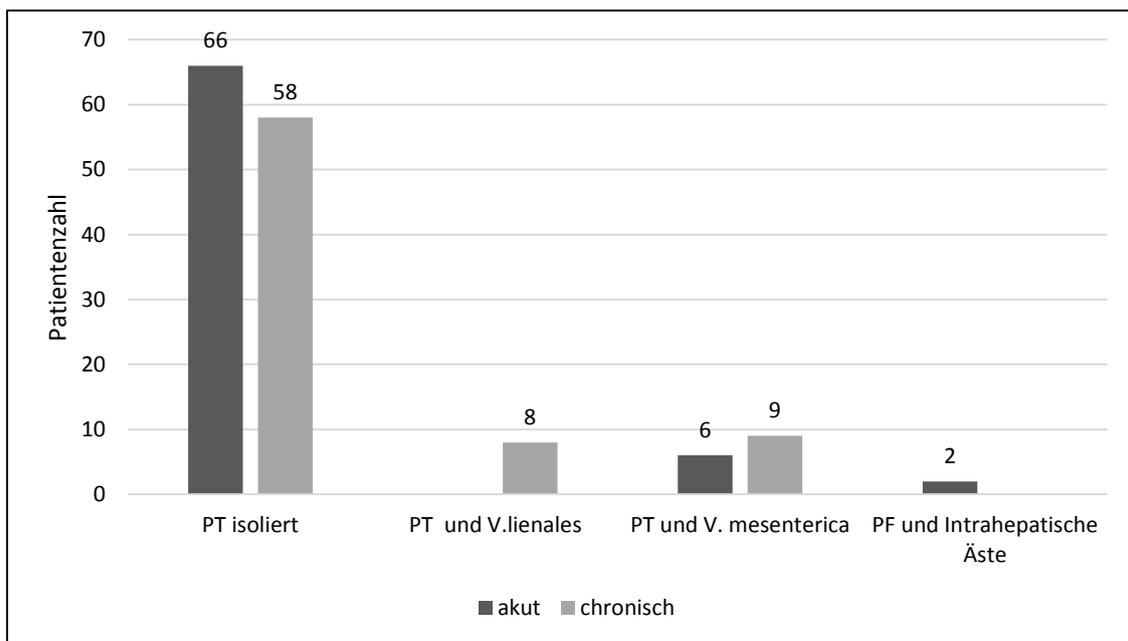


Abb. 14 Ausdehnungsverteilung

4.2.4. Behandlung

In der statistischen Auswertung zeigte sich eindeutig, dass eine Therapie hauptsächlich bei Patienten mit einer akuten PT erfolgreich durchgeführt werden konnte (n=66, 90%) (p<0,001). In acht (10,8%) Fällen war auf Grund von mehreren Kontraindikationen gegenüber einer Antikoagulationstherapie keine Behandlung möglich. Fünf (6,7%) der Patienten, bei denen keine Therapie eingeleitet wurde, wurden vorher einen schweren operativen Eingriff unterzogen, der mit deutlich erhöhtem Nachblutungsrisiko verbunden war. In zwei (2,7%) Fällen konnte eine schwere Allgemeinsepsis und in einem (1,3%) Fall eine fulminante Cholangitis nachgewiesen werden. Als Kontraindikation zur Durchführung einer Therapie stellte sich bei vier (5,4%) Patienten eine starke intraabdominelle Blutung, bei zwei (2,7%) Betroffenen ein Multiorganversagen und in zwei (2,7%) Fällen eine schwere DIC (disseminierte intravasale Koagulopathie) dar. Des Weiteren zeigte sich, dass die Antikoagulationstherapie bei allen Patienten mit einer Tumorerkrankung (n=18, 24%) und einer Leberzirrhose (n=24, 32%) eingeleitet wurde. Ferner wurde die Behandlung bei insgesamt sieben (9,4%) Patienten mit Zeichen einer Allgemeinsepsis und bei vier (5,4%) mit dem Nachweis einer Pankreatitis durchgeführt. Bei vier (5,4%) Erkrankten war eine Thrombophilie bekannt. Ferner konnten bei jeweils einem (1,3%) Patienten eine Cholangiosepsis, ein Morbus Crohn sowie eine Cholezystitis nachgewiesen werden. Drei (4%) Patientinnen standen unter hormoneller Therapie mit oraler Kontrazeptiva und drei (4%) wurden am Abdomen operiert (s. Abb. 15)

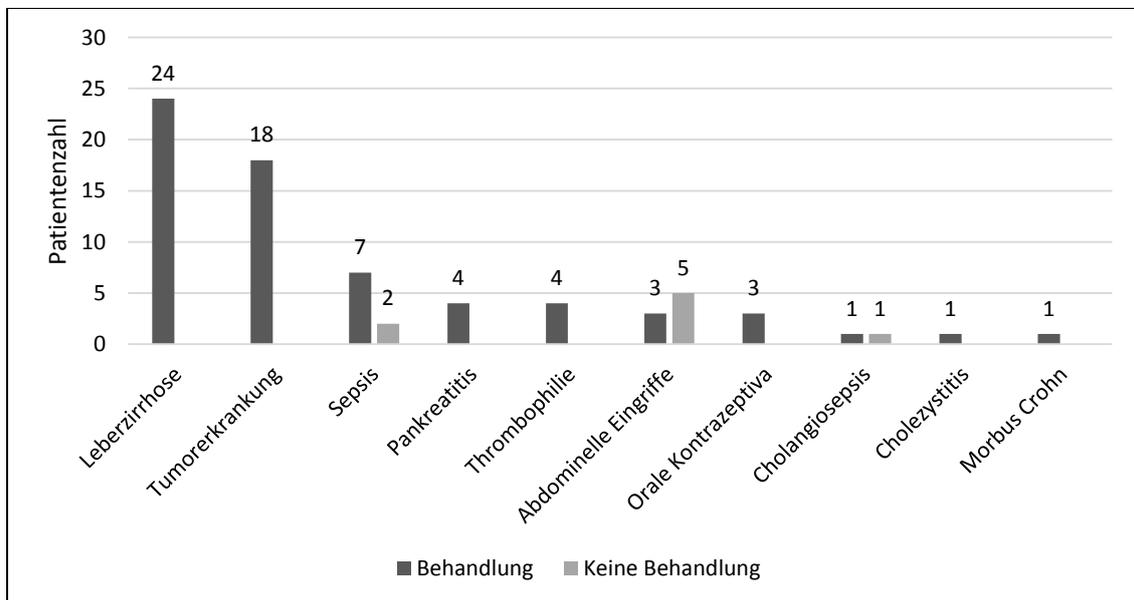


Abb. 15 Behandlung der akuten PT

Bei allen behandelten Patienten wurde, wie empfohlen, ein niedermolekulares Heparin verwendet (n=66, 100 %). Eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wurde anschließend in dreizehn (19,6%) Fällen durchgeführt. Dazu gehörten vier (6%) Patienten mit einer Tumorerkrankung und vier (6%) mit einer Thrombophilie. Die Behandlung wurde auch bei einem Leberzirrhotiker (n=1, 1,5%), einem Morbus Crohn-Patienten (n=1, 1,5%) und bei drei (4,5%) Frauen, die unter oraler Kontrazeptiva standen durchgeführt. Eine Lysetherapie wurde bei insgesamt hohem Nachblutungsrisiko nur dreimal (4,5%) durchgeführt. Zweimal bei einer akuten PT im Rahmen einer Thrombophilie und einmal bei einer Patientin, die einen Pfortaderverschluss unter Einnahme der hormonalen Therapie bekam. Mehrere Patienten bekamen eine kombinierte Therapie. Eine genaue Verteilung der Therapie wird in der Abbildung 16 dargestellt.

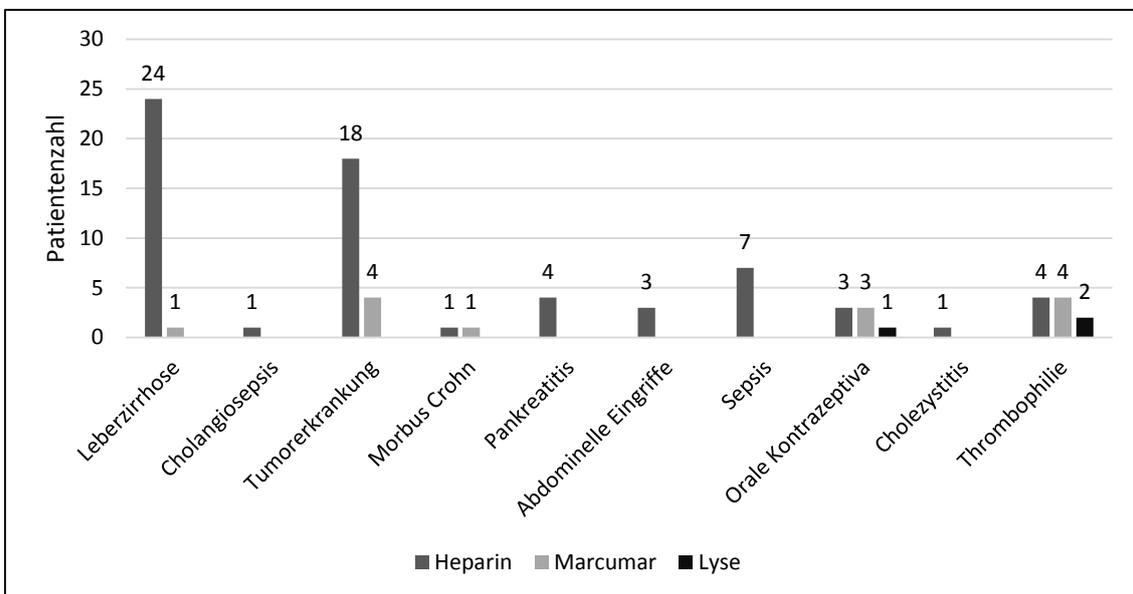


Abb. 16 Akute PT-Therapie

Von allen Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT wurde die Antikoagulationstherapie in nur neun (12%) Fällen durchgeführt. In dieser Gruppe konnte bildmorphologisch eine isolierte PT nachgewiesen werden. Es zeigte sich zusätzlich eine beginnende Kollateralisierung der V. portae und bei keinem der Betroffenen konnten Zeichen einer fortgeschrittenen portalen Hypertonie nachgewiesen werden. Es bestand kein Aszites und keine oder minimale (maximal Grad I°) Ösophagusvarizen. Als Therapie der Wahl wurde auch in diesem Fall ein NMH verwendet. Bei den drei (4%) der neun Erkrankten, bei denen die Behandlung durchgeführt wurde, war eine Pankreatitis bekannt. Bei zwei (2,6%) Patienten wurde vorher eine Cholezystitis und bei einem (n=1, 1,3%) eine Cholangiosepsis diagnostiziert. Bei jeweils einem (n=1, 1,3%)

Patienten wurde eine Allgemeinsepsis, eine Leberzirrhose und ein abdomineller Eingriff bekannt.

Die restlichen Patienten mit einer chronischen PT bekamen keinerlei Therapie (n=66, 88%). Bei fast allen Patienten konnten bereits bei der Diagnosesicherung klinisch sowie bildmorphologisch Zeichen einer PH mit Ösophagusvarizen- und Aszitesbildung sowie einer kavernösen Transformation nachgewiesen werden. Die Hauptgruppe bildeten vor allem Patienten mit einer Tumorerkrankung (n=46, 61,3%). Bei diesen Patienten stellten die Schwere und Stadium der Erkrankung eine Kontraindikation für die Antikoagulationstherapie dar. Des Weiteren war die Behandlung bei insgesamt 13 (17,3%) Leberzirrhotikern, zwei (2,6%) Patienten mit einer Cholezystitis, drei (4%) mit einer Pankreatitis und bei einem (1,3%) Patienten nach abdominalen Eingriffen sowie in einem Fall (1,3%) mit Zeichen einer schweren Sepsis kontraindiziert. Die ausführliche Verteilung ist in Abbildung 17 dargestellt.

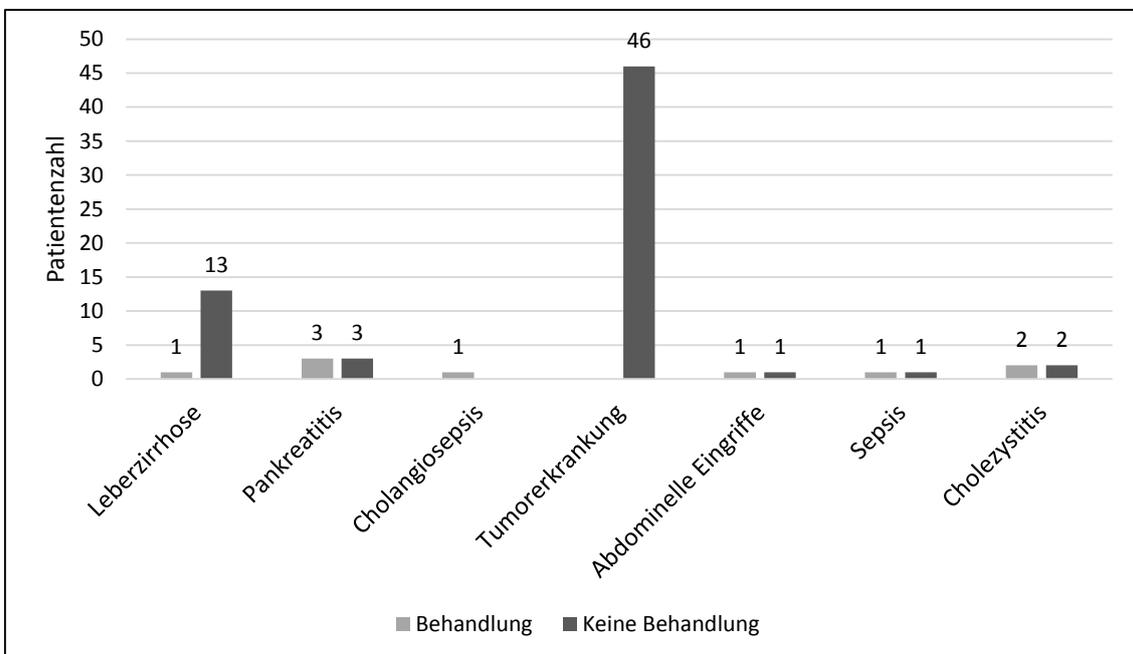


Abb. 17 Chronische PT-Therapie

4.2.5. Verlauf und mögliche Komplikationen

Sowohl bei den Patienten mit akuter PT als auch bei chronischen Verläufen wurden regelmäßige Verlaufskontrollen durchgeführt. Untersucht wurde hauptsächlich der Verlauf der PT nach der durchgeführten Behandlung. Die Kontrollen wurden in der Regel in der ersten und der vierten Woche nach der Therapieeinleitung durchgeführt. Die weiteren Verläufe wurden alle drei bis sechs Monate kontrolliert. Bei allen Patienten wurde eine Abdomensonographie und in manchen Fällen auch eine Kontrastmittel-Computertomographie verwendet.

4.2.5.1. Akute PT

Von insgesamt sechshundsechzig behandelten Patienten mit akuter PT konnte in dreiunddreißig (50%) Fällen eine Rekanalisation des Verschlusses nachgewiesen werden. Bei dreißig (45,5%) Patienten zeigte sich ein chronisch-stabiler Verlauf. In drei (4,5%) Fällen wurde eine deutliche Verschlechterung mit deutlicher Zunahme der Ausdehnung beobachtet. Drei (4,5%) Patienten verstarben an Blutungskomplikationen unter der laufenden Behandlung. In sieben (10,6%) Fällen war die Grunderkrankung für den Exitus verantwortlich (s. Abb.18).

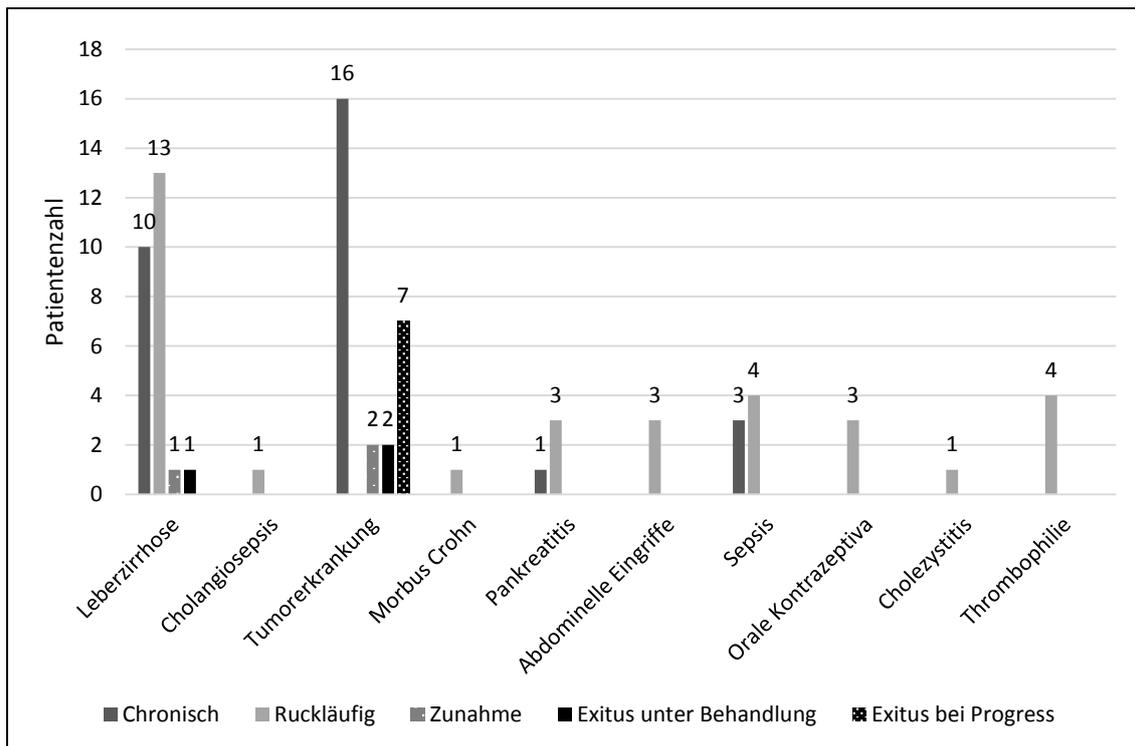


Abb. 18 Akute PT-Verlauf unter Therapie

➤ Thrombophilie(n=4)

Für diese Fälle wurde die Diagnose bei akuter Symptomatik rechtzeitig gestellt. Zwei Patienten wurden mittels einer Lysetherapie (Urokinase) behandelt. Bei zwei weiteren Patienten war die Lyse nicht indiziert. Anschließend wurde die Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) und zum Schluss mit Marcumar fortgeführt. Bereits eine Woche nach dem Abschluss der Therapie konnte bildmorphologisch eine partielle und im weiteren Verlauf eine komplette Rückbildung der PT nachgewiesen werden. Die orale Antikoagulationstherapie wurde über sechs Monate durchgeführt.

➤ Cholezystitis(n=1)

Bei diesem Patienten (n=1) wurde die Therapie mit NMH in therapeutischer Dosierung durchgeführt. Nach einem Monat konnte eine partielle Rekanalisation der PT nachgewiesen werden.

➤ Orale-Kontrazeptiva(n=3)

Eine Lysetherapie wurde bei nur einer Patientin durchgeführt. Anschließend wurden alle Betroffenen (n=3) auf niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung und im weiteren Verlauf auf Marcumar eingestellt. Die Therapie wurde über sechs Monate durchgeführt. Bei einer Patientin konnte eine vollständige und bei zweien eine partielle Abnahme der Thrombose nachgewiesen werden. Die oralen Kontrazeptiva wurden bereits bei Diagnosesicherung abgesetzt und auch im Verlauf nicht mehr angeordnet.

➤ Sepsis(n=7)

Bei Patienten mit einer akuten PT im Rahmen einer Allgemeinsepsis wurde eine Therapie mit NMH durchgeführt. Vier Patienten bekamen eine gewichtadaptierte therapeutische Dosierung. Bei drei Patienten konnte auf Grund eingeschränkter Nierenfunktion (bei prärenalem Nierenversagen) eine halb-therapeutische Dosierung angesetzt werden. Im Verlauf zeigte sich bei vier Patienten unter adäquater Heparinisierung eine partielle Rekanalisation der PT. In drei Fällen (unter nicht vollständiger Antikoagulation) war die Pfortader weiterhin chronisch verschlossen. Es zeigte sich jedoch keine Zunahme der Thrombose. Marcumar wurde bei erhöhtem Blutungsrisiko nicht verwendet.

➤ Pankreatitis(n=4)

Bei dieser Erkrankung wurde genauso wie bei einer Cholezystitis eine Therapie mit niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung (n=2) und halbtherapeutischer Dosierung (n=2) durchgeführt. Hier konnte eine partielle Rekanalisation der PT bei drei Patienten nachgewiesen werden. Bei einem Patienten zeigte sich keine Verbesserung.

➤ Morbus-Crohn(n=1)

Bei diesem Patienten wurde der akute Verschluss der Pfortader im Rahmen eines akuten Schubes bei Morbus Crohn nachgewiesen. Der Patient wurde auf niedermolekulares Heparin und nach Abklingen des Schubes auf OAK eingestellt. Die Therapie wurde über drei Monate durchgeführt. Parallel wurde die Behandlung der Grunderkrankung eskaliert. Im Verlauf konnte eine fast vollständige Rekanalisation der Pfortader nachgewiesen werden.

➤ Tumorerkrankung(n=18)

Bei allen Patienten mit einer Tumorerkrankung wurde ein NMH als Therapie der Wahl verwendet. Bei vier Patienten wurde anschließend eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt. Es konnte aber bei keinem Patienten eine Verbesserung erreicht werden. In 16 (88%) Fällen konnten ein chronisch-stabiler Verlauf und in 2 (12%) eine deutliche Thrombus-Zunahme nachgewiesen werden. Im Verlauf mussten insgesamt neun (50%) Todesfälle registriert werden. Zwei (12%) Patienten erlitten eine ausgeprägte gastrointestinale Blutung. Sieben (38%) Betroffenen sind am raschen Tumorprogress verstorben.

➤ Cholangiosepsis(n=1)

Hier wurde zuerst eine ERCP-Untersuchung mit einer Papillotomie und einer Stentimplantation durchgeführt. Danach wurde der Patient auf NMH und breite antibiotische Therapie eingestellt. Im Verlauf zeigte sich eine vollständige Rekanalisation der Pfortader.

➤ Leberzirrhose(n=24)

Bei allen Patienten mit einer Leberzirrhose wurde als Therapie der Wahl ein NMH verwendet. Ein Patient wurde anschließend auf eine orale Antikoagulation mit Marcumar eingestellt. Unter o.g Therapie (NMH) konnte eine Rekanalisation der PT bei insgesamt 13 (54%) Patienten nachgewiesen werden. In 10 (42%) Fällen zeigte sich ein chronischer Verlauf. Bei einem Patienten (4%) musste eine rasch progrediente Zunahme des Thrombus beobachtet werden. Ein anderer Patient ist im Rahmen der antikoagulativen Therapie an einer Blutung verstorben.

➤ Abdominelle-Eingriffe(n=3)

Bei diesen Patienten konnte postoperativ eine partielle PT nachgewiesen werden. Es wurde eine Therapie mit niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung durchgeführt. Wegen hohem Blutungsrisiko wurde auf eine orale Antikoagulationstherapie verzichtet. Die Verlaufskontrollen zeigten eine vollständige Rekanalisation des Thrombus

4.2.5.2. Chronische PT

Von allen Patienten mit einer chronischen PT wurde die Behandlung in insgesamt neun (12%) Fällen durchgeführt. Als Therapie der Wahl wurde ein NMH verwendet. Eine orale Antikoagulation mit Marcumar oder eine Lysetherapie wurde bei zu hohem Blutungsrisiko nicht gegeben. Das niedermolekulare Heparin wurde in einer halbtherapeutischen Dosierung angeordnet. Bei acht Patienten zeigte sich ein chronischer Verlauf. In einem Fall war die PT rückläufig. Ein Patient ist an der Blutungskomplikation verstorben (s. Abb.19).

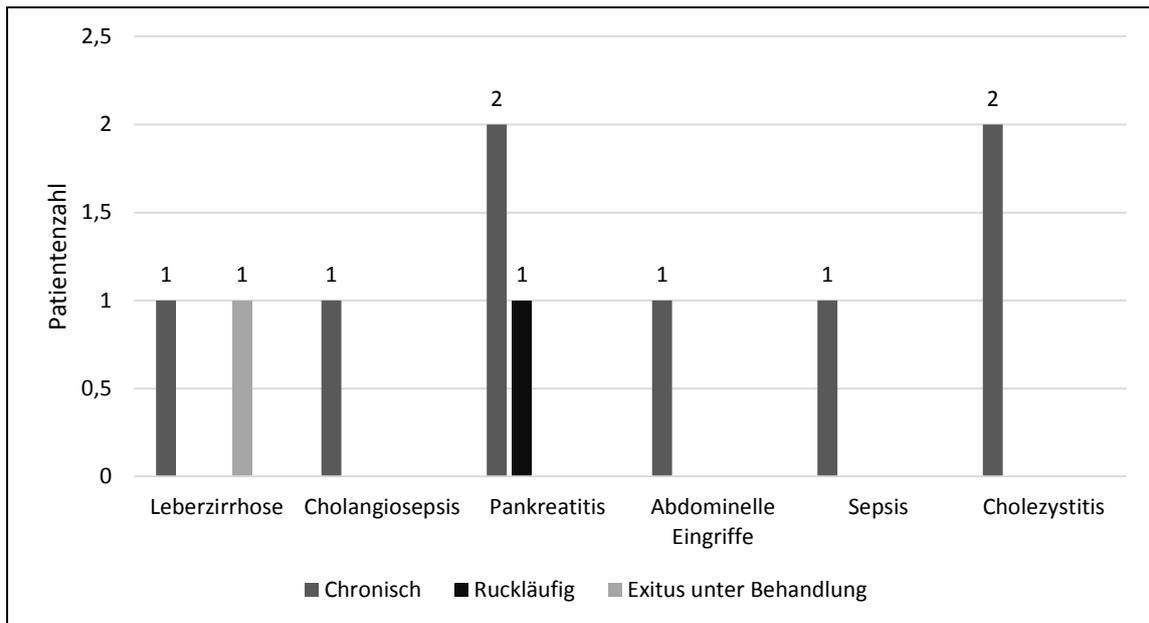


Abb. 19 Chronische PT-Verlauf unter Behandlung

➤ Abdominelle Eingriffe (n=1)

In diesem Fall konnte die PT bei persistierender postoperativer Symptomatik (Bauchschmerzen) als Zufallsdiagnose diagnostiziert werden. Es wurde mit einem NMH in halbtherapeutischer Dosierung angefangen. Die sonographische Verlaufskontrolle zeigte einen chronischen Verlauf. Die Voll-Heparinisierung wurde auf Grund von Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie) nicht durchgeführt.

➤ Leberzirrhose (n=1)

Bei diesem Patienten wurde bei schwerer Symptomatik mit ausgedehnter Thrombose eine Therapie mit NMH in halbtherapeutischer Dosierung begonnen, jedoch starb er an Ösophagusvarizenblutung.

➤ Pankreatitis (n=3)

Diese Patienten wurden ebenso mit einem NMH in halbtherapeutischer Dosierung behandelt. Bei schwerem Verlauf mit Organkomplikationen konnte auch in diesem Fall keine Vollheparinisierung durchgeführt werden. Bei einem Patienten konnte eine partielle Rekanalisation nachgewiesen werden. In zwei Fällen zeigte sich ein chronischer Verlauf.

- Cholangiosepsis (n=1)
Bei diesem Patienten wurde ein NMH in halbtherapeutischer Dosierung verwendet. In der Verlaufskontrolle zeigte sich ein chronisch-stabiler Verlauf.
- Sepsis (n=1)
Bei diesem Patienten wurde aufgrund von Organversagen und einer Bizytopenie eine Therapie mit NMH in nur halbtherapeutischer Dosierung durchgeführt. Die sonographische Verlaufskontrolle zeigte im Verlauf einen chronischen Verschluss.
- Cholezystitis (n=2)
Diese Patienten wurden ebenso auf NMH eingestellt. Die Verlaufskontrollen zeigten in beiden Fällen einen chronischen Verschluss der Pfortader.

Verlauf der PT bei akutem und chronischem Verschluss

In der statistischen Auswertung konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer der PT und dem Verlauf nachgewiesen werden. Es konnte mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) gezeigt werden, dass eine Rekanalisation der Thrombose häufiger bei Patienten mit akuter PT erreicht werden konnte.

Thrombose rückläufig			
Häufigkeiten	FALSE	TRUE	
Gesamt %			
Spalte %			
Zeile %			
Dauer	akut	42	32
		28,19	21,48
		36,21	96,97
		56,76	43,24
chronisch	74	1	75
	49,66	0,67	50,34
	63,79	3,03	
	98,67	1,33	
	116	33	149
	77,85	22,15	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	22,860852	0,2902

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	45,722	<,0001*
Pearson	37,944	<,0001*

Fishers exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	<,0001*	Wahrsch.(Thrombose rückläufig= TRUE) ist größer für Dauer=akut als für chronisch
Rechts	1,0000	Wahrsch.(Thrombose rückläufig= TRUE) ist größer für Dauer=chronisch als für akut
2-seitig	<,0001*	Wahrsch.(Thrombose rückläufig= TRUE) ist unterschiedlich über Dauer

Abb. 20 Statistische Auswertung: Dauer und rückläufige Thrombose

Ein chronisch-stabiler Verschluss der Pfortader konnte hauptsächlich bei Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT beobachtet werden ($p < 0,025$).

		Chronisch		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Dauer	akut		37	37
			24,83	24,83
			60,66	42,05
	chronisch		50,00	50,00
			24	51
			16,11	34,23
				74
				49,66
				50,34
				75
				50,34
				149
				40,94
				59,06

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	2,5109535	0,0249

Test	Chi ²	Wahrsch.
		> Chi ²
Likelihood-Verhältnis	5,022	0,0250*
Pearson	4,991	0,0255*

Fishers		
exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	0,9920	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist größer für Dauer=akut als für chronisch
Rechts	0,0192*	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist größer für Dauer=chronisch als für akut
2-seitig	0,0307*	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist unterschiedlich über Dauer

Abb. 21 Statistische Auswertung: Dauer und chronische Thrombose

Eine Zunahme (Verschlechterung) der PT- in diesem Fall konnte statistisch keine Signifikanz zwischen der Dauer des Verschlusses und dem Verlauf nachgewiesen werden ($p < 0,148$).

		Zunahme		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Dauer	akut		70	4
			46,98	2,68
			51,47	30,77
	chronisch		94,59	5,41
			66	9
			44,30	6,04
				74
				49,66
				50,34
				75
				50,34
				149
				136
				91,28
				13
				8,72

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	1,0422466	0,0236

Test	Chi ²	Wahrsch.
		> Chi ²
Likelihood-Verhältnis	2,084	0,1488
Pearson	2,034	0,1538

Fishers		
exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	0,9587	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist größer für Dauer=akut als für chronisch
Rechts	0,1277	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist größer für Dauer=chronisch als für akut
2-seitig	0,2451	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist unterschiedlich über Dauer

Abb. 22 Statistische Auswertung: Dauer und zunehmende Thrombose

In der weiteren Auswertung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Chronifizierung der PT und dem Tod. Es wurde beobachtet, dass die Patienten mit dem chronischen Verschluss der Pfortader häufiger als die Patienten mit der akuten Thrombose verstorben sind ($p < 0,001$).

		Tod		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Dauer	akut	67	7	74
		44,97	4,70	49,66
chronisch		67,68	14,00	
		90,54	9,46	
		32	43	75
		21,48	28,86	50,34
		32,32	86,00	
		42,67	57,33	
		99	50	149
		66,44	33,56	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	20,728489	0,2180

Test	Chi ²	Wahrsch.
		> Chi ²
Likelihood-Verhältnis	41,457	<,0001*
Pearson	38,289	<,0001*

Fishers		
exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	1,0000	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist größer für Dauer=akut als für chronisch
Rechts	<,0001*	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist größer für Dauer=chronisch als für akut
2-seitig	<,0001*	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist unterschiedlich über Dauer

Abb. 23 Statistische Auswertung: Dauer und Exitus

Verlauf der PT unter Antikoagulationstherapie

Es konnte mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) nachgewiesen werden, dass die Rückbildung einer PT ausschließlich unter der durchgeführten Antikoagulationstherapie zu erreichen war. Ohne Behandlung konnte bei keinem Patienten eine spontane Rekanalisation beobachtet werden.

		Thrombose rückläufig		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Behandlung	FALSE	75	0	75
		50,34	0,00	50,34
TRUE		64,66	0,00	
		100,00	0,00	
		41	33	74
		27,52	22,15	49,66
		35,34	100,00	
		55,41	44,59	
		116	33	149
		77,85	22,15	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	27,927175	0,3545

Test	Chi ²	Wahrsch.
		> Chi ²
Likelihood-Verhältnis	55,854	<,0001*
Pearson	42,961	<,0001*

Fishers		
exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	1,0000	Wahrsch.(Thrombose rückläufig=TRUE) ist größer für Behandlung=FALSE als für TRUE
Rechts	<,0001*	Wahrsch.(Thrombose rückläufig=TRUE) ist größer für Behandlung=TRUE als für FALSE
2-seitig	<,0001*	Wahrsch.(Thrombose rückläufig=TRUE) ist unterschiedlich über Behandlung

Abb. 24 Statistische Auswertung: Verlauf unter Behandlung

Eine Zunahme der PT war unter Antikoagulationstherapie seltener als bei Patienten ohne Therapie diagnostizierbar ($p < 0,0396$).

Zunahme			
Häufigkeiten	FALSE	TRUE	
Gesamt %			
Spalte %			
Zeile %			
Behandlung	FALSE	65	10
		43,62	6,71
		47,79	76,92
		86,67	13,33
TRUE	71	3	74
	47,65	2,01	49,66
	52,21	23,08	
	95,95	4,05	
	136	13	149
	91,28	8,72	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	2,1172997	0,0480

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	4,235	0,0396*
Pearson	4,027	0,0448*

Fishers exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	0,0413*	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist größer für Behandlung=FALSE als für TRUE
Rechts	0,9909	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist größer für Behandlung=TRUE als für FALSE
2-seitig	0,0783	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist unterschiedlich über Behandlung

Abb. 25 Statistische Auswertung: Verlauf unter Behandlung

Ein chronischer Verschluss der Pfortader war bei nicht behandelten Patienten häufiger nachzuweisen ($p < 0,568$). Hier konnte keine eindeutige Signifikanz festgestellt werden.

Tod			
Häufigkeiten	FALSE	TRUE	
Gesamt %			
Spalte %			
Zeile %			
Behandlung	FALSE	32	43
		21,48	28,86
		32,32	86,00
		42,67	57,33
TRUE	67	7	74
	44,97	4,70	49,66
	67,68	14,00	
	90,54	9,46	
	99	50	149
	66,44	33,56	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	20,728489	0,2180

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	41,457	<,0001*
Pearson	38,289	<,0001*

Fishers exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	<,0001*	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist größer für Behandlung=FALSE als für TRUE
Rechts	1,0000	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist größer für Behandlung=TRUE als für FALSE
2-seitig	<,0001*	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist unterschiedlich über Behandlung

Abb. 26 Statistische Auswertung: Verlauf unter Behandlung

Des Weiteren wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlung und dem Tod gefunden. Es zeigte sich ($p < 0,001$), dass Patienten ohne Therapie häufiger als Patienten nach Durchführung der Behandlung verstorben sind.

Chronisch			
Häufigkeiten	FALSE	TRUE	
Gesamt %			
Spalte %			
Zeile %			
Behandlung	FALSE	25	50
		16,78	33,56
		40,98	56,82
		33,33	66,67
TRUE	36	38	74
	24,16	25,50	49,66
	59,02	43,18	
	48,65	51,35	
	61	88	149
	40,94	59,06	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
149	1	1,8146305	0,0180

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	3,629	0,0568
Pearson	3,613	0,0573

Fishers exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	0,0413*	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist größer für Behandlung=FALSE als für TRUE
Rechts	0,9808	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist größer für Behandlung=TRUE als für FALSE
2-seitig	0,0678	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist unterschiedlich über Behandlung

Abb. 27 Statistische Auswertung: Tod und Behandlung

4.3. Tumorerkrankungen versus Leberzirrhose

4.3.1. Tumorerkrankungen

In dieser Gruppe wurden verschiedene Malignome einbegriffen, die als lokale und systemische Faktoren in Entstehung einer PT eine große Rolle spielten. Hier wurden mehrere solide Tumore im Bereich der Papillenregion (wie z.B Pankreaskarzinome, Gallengangskarzinome, lokale Tumordinfiltration des Magenkarzinoms oder das Lymphoms) und myeloproliferative Erkrankungen klassifiziert. Nicht selten war das Auftreten einer PT ein Warnsignal und die Erstmanifestation eines Tumorleidens.

4.3.1.1. Ätiologie

Als führende Ursache der akuten PT bei Malignompatienten konnte eine myeloproliferative Erkrankung (n=8, 44,4%) nachgewiesen werden. Bei fünf (27,8%) Patienten war ein Pankreaskarzinom und bei vier (22,2%) ein HCC verantwortlich. Bei einem Patienten (12,5%) konnte ein Lymphom diagnostiziert werden. Bei chronischer PT konnte hauptsächlich ein HCC (n=31, 67,4%) nachgewiesen werden. Ferner konnten Pankreaskarzinome (n=11, 23,9%), Gallengangskarzinome (n=2, 4,3%) und Magenkarzinome (n=2, 4,3%) diagnostiziert werden. Die ausführliche Verteilung repräsentiert die Abbildung 28.

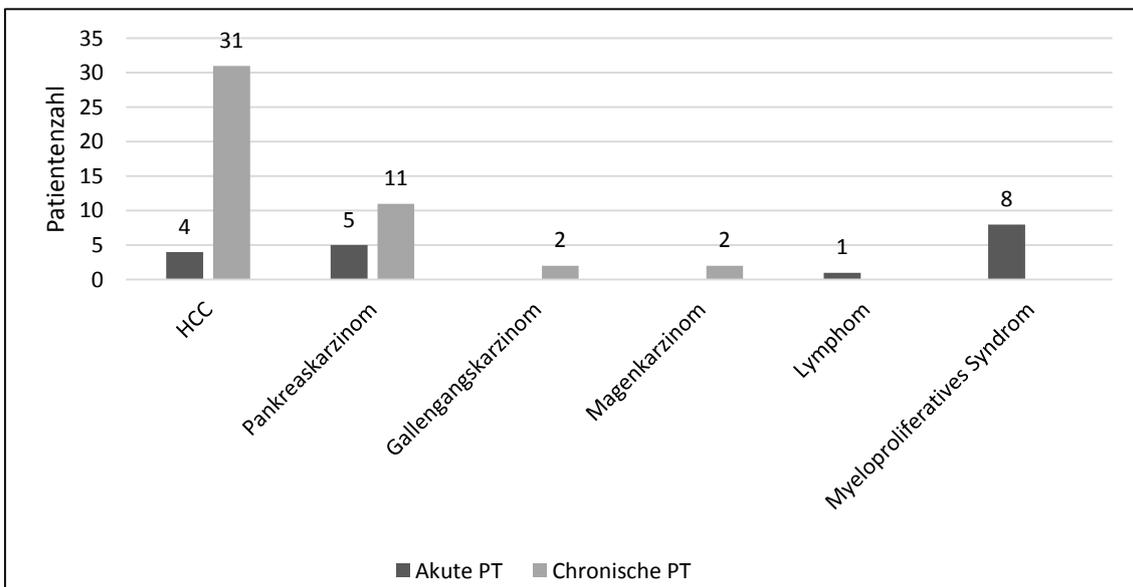


Abb. 28 Tumorerkrankung-Verteilung

Im analysierten Kollektiv von insgesamt 64 Tumorpatienten waren n=23 (36%) Patienten weiblich und n=41 (64%) männlich. Die Aufteilung nach Geschlecht zeigte eindeutig, dass bei Männer hauptsächlich ein HCC (n=29, 70,7%) eine primäre Rolle spielte. Des Weiteren konnten Pankreaskarzinome (n=6, 14,6%), Gallengangskarzinome (n=2, 4,8%), Magenkarzinome (n=2, 4,8%), ein Lymphom (n=1, 32,4%) und eine myeloproliferative Erkrankung (n=1, 2,4%) nachgewiesen werden.

Bei Frauen ursächlich waren vor allem ein Pankreaskarzinom (n=10, 43,5%). In sieben (30,4%) Fällen konnte eine myeloproliferative Erkrankung und bei sechs (26,1%) Patientinnen ein HCC nachgewiesen werden (s. Abb.29).

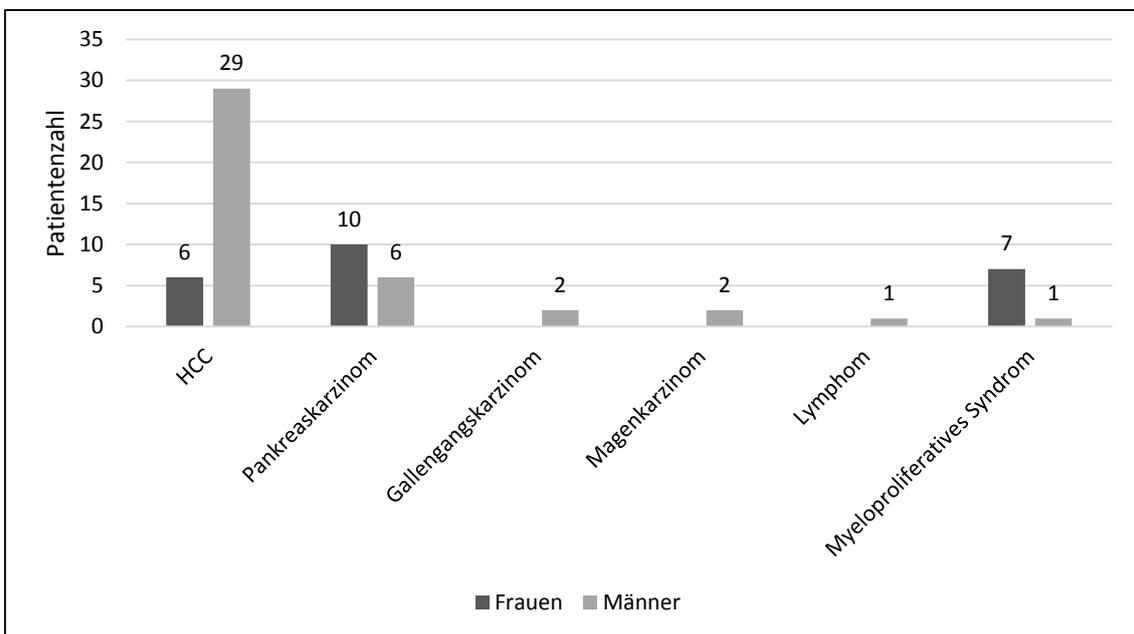


Abb. 29 Geschlechtsverteilung –Tumorerkrankung

4.3.1.2. Ausdehnung

Die Ausdehnung der PT kann bei Malignompatienten in Abhängigkeit von der Tumormasse- der Ausbreitung- und der Lokalisation stark variieren. In den meisten Fällen kommt es zur Bildung eines echten Thrombus. Bei manchen Patienten wird jedoch die PT durch die Entstehung eines Tumorzapfens verursacht. Die Abbildung 30 repräsentiert die Ausdehnung der PT bei allen Patienten mit der Diagnose einer Tumorerkrankung unabhängig von Dauer der Symptome. Hier zeigte sich eindeutig, dass ein isolierter Verschluss der Pfortader (n=52, 81,2%) häufiger diagnostiziert werden konnte. Ein kombinierter Befall der Pfortader und der V. mesenterica (n=7, 11%) sowie der Pfortader und der V. lienales (n=5, 7,8%) waren deutlich seltener nachzuweisen.

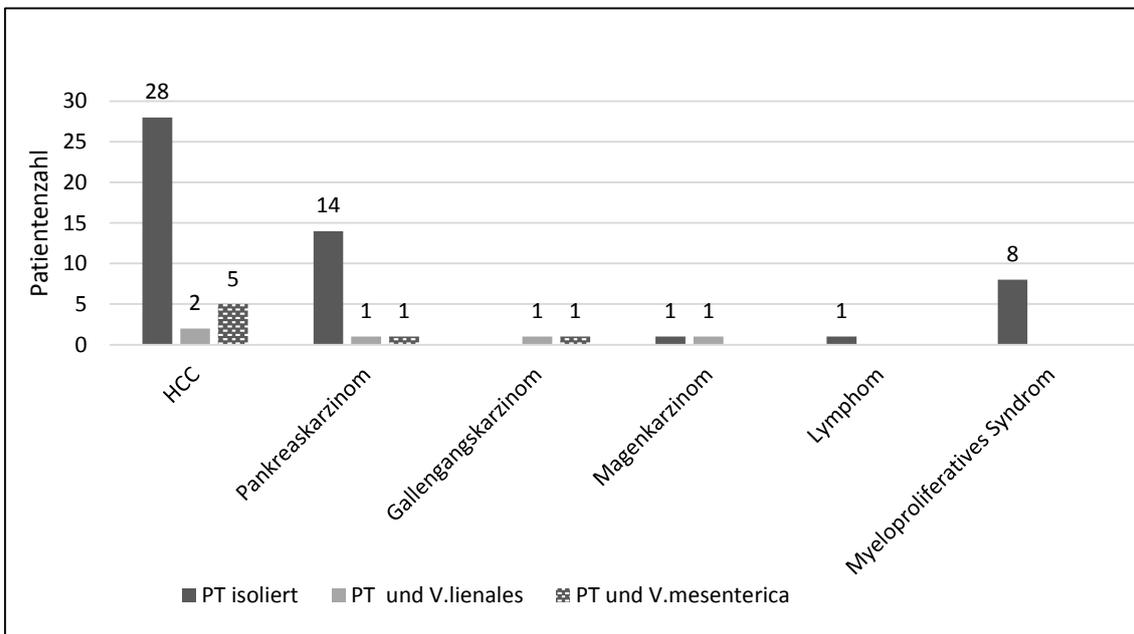


Abb. 30 Alle Tumorerkrankungen und Ausdehnung

In der nächsten Analyse wurde die Ausdehnung der PT in Abhängigkeit der Dauer der Thrombose verglichen. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit akuter PT ausschließlich ein isolierter Verschluss der V. portae (n=18) nachzuweisen war ($p < 0,001$). Bei keinem Patienten konnte ein kombinierter Befall der PT und der V. lienales oder der V. mesenterica diagnostiziert werden (s. Abb.31).

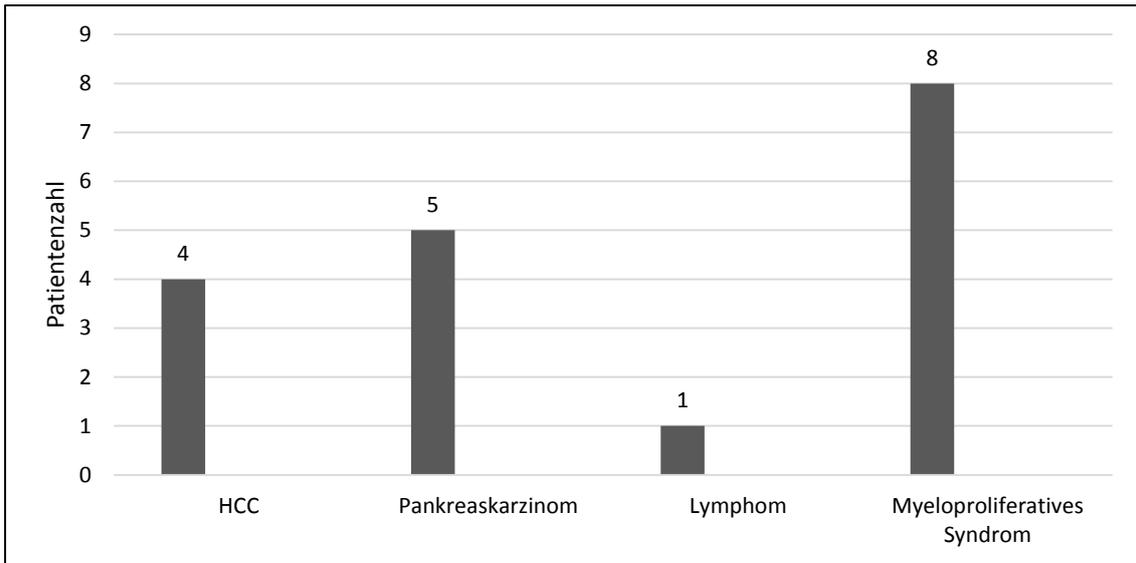


Abb. 31 Tumorerkrankung-akute PT-Ausdehnung

Bei chronischer PT konnte bei n=34 (74%) Patienten ebenso ein isolierter Gefäßverschluss nachgewiesen werden. Ferner zeigte sich in fünf (10,8%) Fällen ein zusätzlicher Befall der V. lienales. Bei sieben (15,2%) Patienten konnte eine breite Ausdehnung bis in die V. mesenterica diagnostiziert werden (s. Abb.32).

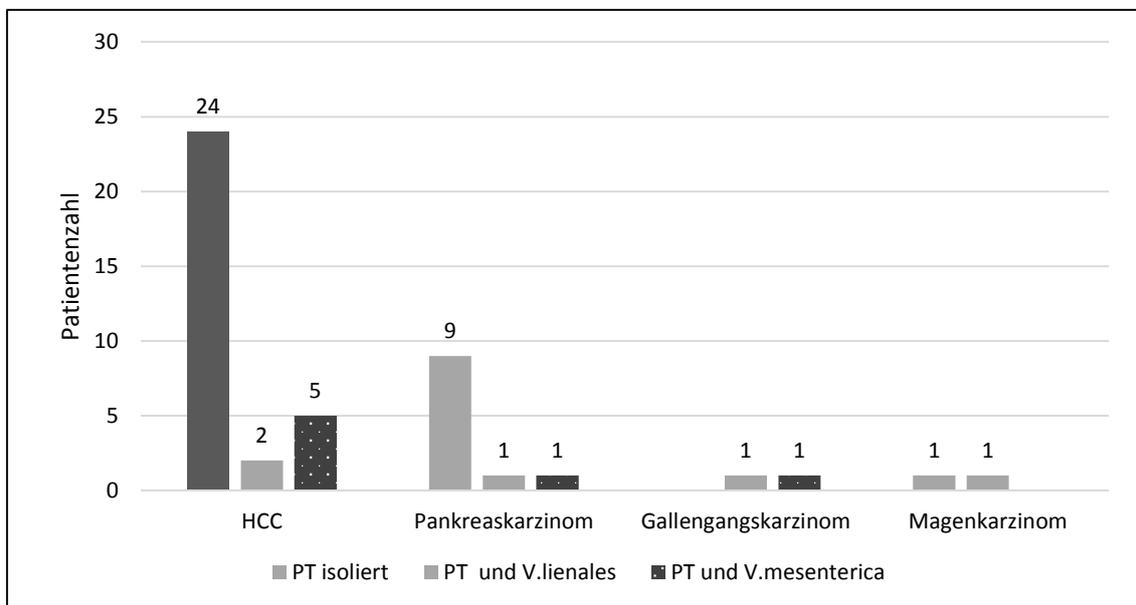


Abb. 32 Tumorerkrankung-chronische PT-Ausdehnung

4.3.1.3. Behandlung

Eine Antikoagulationstherapie wurde ausschließlich bei Tumorpatienten mit der Diagnose einer akuten PT eingeleitet ($p < 0,001$). Bei keinem Patienten mit dem Nachweis eines chronischen Verschlusses konnte auf Grund von Kontraindikationen die Behandlung durchgeführt werden. Verwendet wurde vor allem ein NMH. In manchen Fällen (Myeloproliferatives Syndrom), konnte anschließend auf eine orale Antikoagulation mit Marcumar umgestellt werden. Eine Lysetherapie wurde bei deutlich erhöhtem Blutungsrisiko nicht durchgeführt (s. Abb.33).

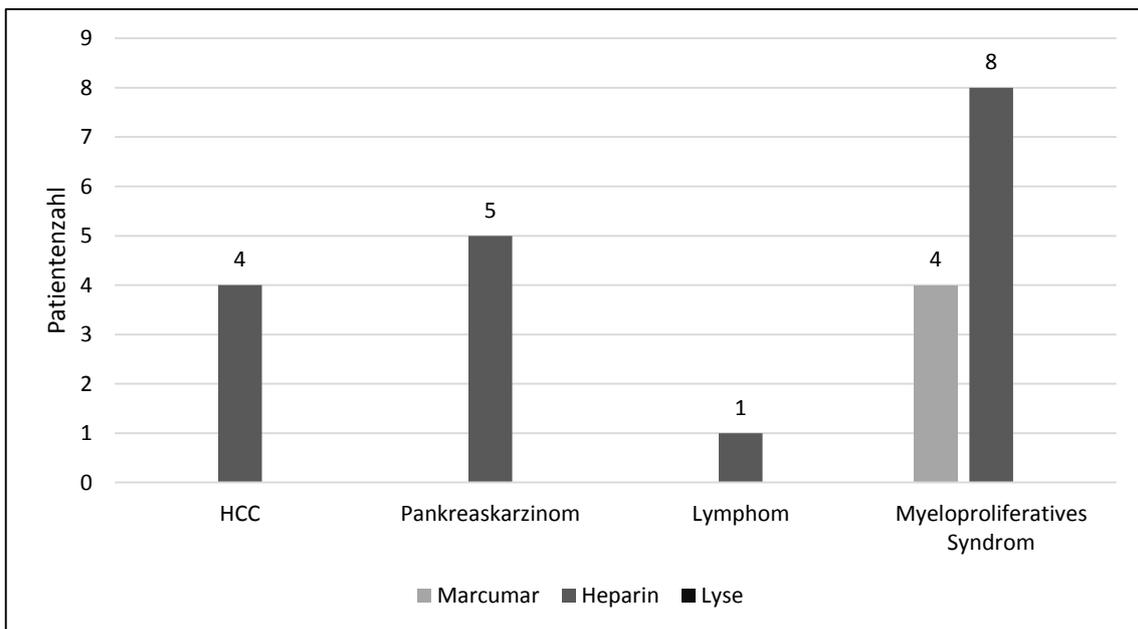


Abb. 33 Tumorerkrankung-akute PT-Therapie

Bei allen ($n=18$) behandelten Patienten wurde ein NMH verwendet. In der Gruppe befanden sich insgesamt acht (44,4%) Patienten mit einem myeloproliferativen Syndrom (in diesem Fall war dies ein myelodysplastisches Syndrom = MDS). In fünf (27,7%) Fällen war ein Pankreaskarzinom und in vier (22,2%) Fällen ein HCC bekannt. Ein weiterer Patient ($n=1$, 5,7%) war an einem Lymphom erkrankt. Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wurde anschließend (zur NMH) bei insgesamt vier (22,2%) Patienten durchgeführt. Dazu gehörten ausschließlich Patienten mit einem MDS. Bei keinem Patienten mit den Zeichen einer chronischen PT konnte die Behandlung durchgeführt werden. Als Kontraindikationen wurden schlechter Allgemeinzustand, Zeichen einer portalen Hypertonie, große Tumormasse sowie fortgeschrittenes Tumorleiden genannt.

4.3.1.4. Verlauf und mögliche Komplikationen

Von insgesamt achtzehn (100%) behandelten Tumorpatienten mit akuter PT zeigte sich in sechzehn (88,9%) Fällen ein chronischer Gefäßverschluss. Bei zwei Patienten (11,1 %) musste eine deutliche Verschlechterung mit einer Thrombose-Zunahme beobachtet werden. Im Verlauf sind insgesamt neun (50%) Patienten verstorben. Bei zwei (11,1%) (1x Lymphom und 1x HCC) waren die Blutungskomplikationen unter der durchgeführten Behandlung für den Exitus verantwortlich. Sieben (38,8%) Patienten sind an der rasch progredienten Grunderkrankung verstorben (s. Abb.34).

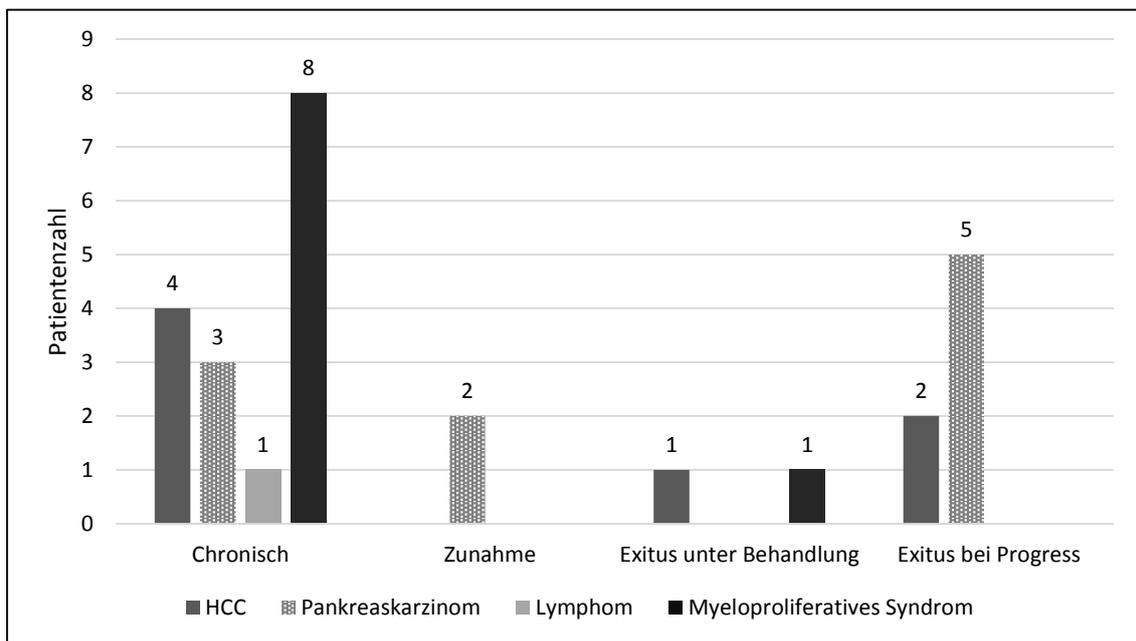


Abb. 34 Tumorpatienten-Verlauf unter Therapie (akute PT)

Nicht alle Malignompatienten mit dem Nachweis einer chronischen PT bekamen regelmäßige Verlaufskontrollen. Bei all denjenigen, die kontrolliert wurden (80%), konnte bei keinem Betroffenen eine vollständige oder wenigstens eine partielle Rekanalisation der V. portae nachgewiesen werden. Von allen Tumorpatienten mit dem Nachweis einer chronischen PT (n=46), zeigte sich in achtundzwanzig (60,8%) Fällen ein chronischer Verschluss der V. portae und in neun (19,5%) eine deutliche Zunahme des Thrombus. Im Verlauf sind insgesamt dreiundvierzig (93,4%) Patienten an Tumorprogress verstorben (s. Abb.35).

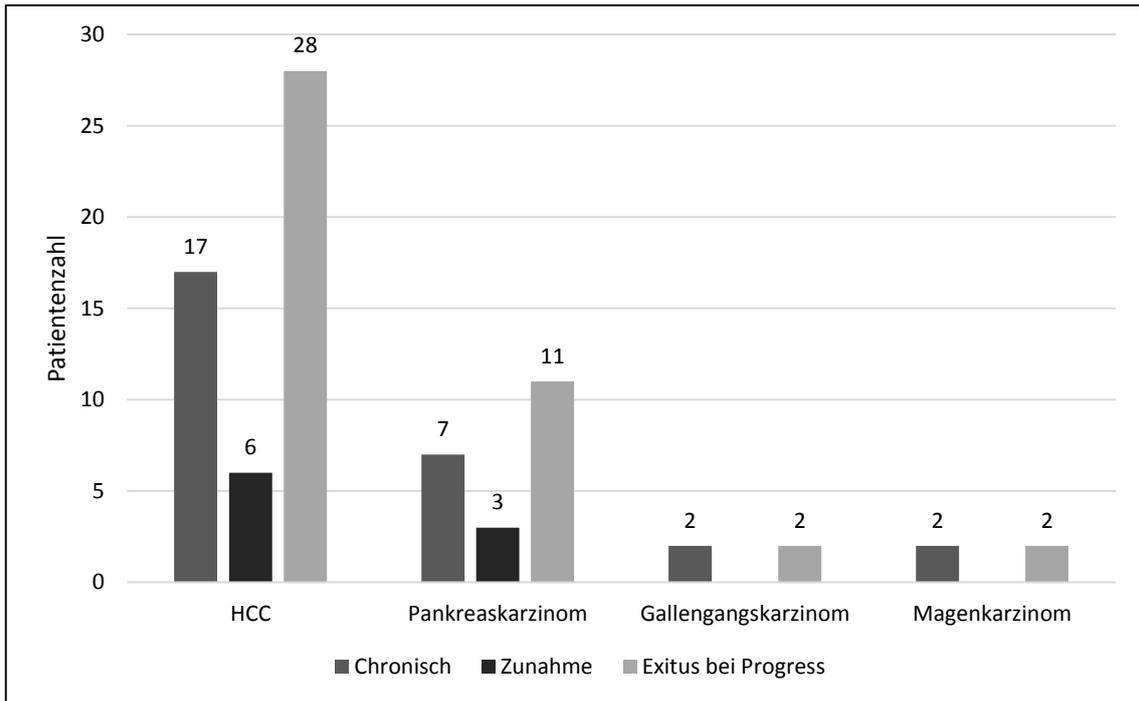


Abb. 35 Tumorpatienten-Verlauf ohne Therapie

Datenanalyse:

In der statistischen Auswertung konnte nachgewiesen werden, dass ein chronischer (stabiler) Verschluss der Pfortader häufiger bei Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT zu erreichen ist ($p < 0,0206$).

		Chronisch		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Dauer	akut	2	16	18
		3,13	25,00	28,13
		10,00	36,36	
		11,11	88,89	
chronisch		18	28	46
		28,13	43,75	71,88
		90,00	63,64	
		39,13	60,87	
		20	44	64
		31,25	68,75	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
64	1	2,6814639	0,0675

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	5,363	0,0206*
Pearson	4,728	0,0297*

Fishers exakter Test		
Wahrsch.	Alternative Hypothese	
0,0261*	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist größer für Dauer=akut als für chronisch	Links
0,9959	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist größer für Dauer=chronisch als für akut	Rechts
0,0372*	Wahrsch.(Chronisch=TRUE) ist unterschiedlich über Dauer	2-seitig

Abb. 36 Chronischer Verschluss bei Tumorpatienten

Es konnte keine Signifikanz zwischen der Chronifizierung der PT und der Zunahme der Thrombose gezeigt werden ($p < 0,4037$).

		Zunahme		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Dauer	akut	16	2	18
		25,00	3,13	28,13
		30,19	18,18	
		88,89	11,11	
chronisch	37	9	46	
	57,81	14,06	71,88	
	69,81	81,82		
	80,43	19,57		
		53	11	64
		82,81	17,19	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
64	1	0,34869992	0,0119

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	0,697	0,4037
Pearson	0,650	0,4202

Fishers exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	0,8834	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist größer für Dauer=akut als für chronisch
Rechts	0,3433	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist größer für Dauer=chronisch als für akut
2-seitig	0,7137	Wahrsch.(Zunahme=TRUE) ist unterschiedlich über Dauer

Abb. 37 Zunahme der Thrombose bei Tumorpatienten

Es konnte auch mit hoher Signifikanz nachgewiesen werden, dass die Malignompatienten mit dem Nachweis einer chronischen PT häufiger verstorben sind als die Patienten mit der gleichen Grunderkrankung und akuter PT ($p < 0,001$).

		Tod		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Dauer	akut	13	5	18
		20,31	7,81	28,13
		61,90	11,63	
		72,22	27,78	
chronisch	8	38	46	
	12,50	59,38	71,88	
	38,10	88,37		
	17,39	82,61		
		21	43	64
		32,81	67,19	

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
64	1	8,6130829	0,2127

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	17,226	<,0001*
Pearson	17,643	<,0001*

Fishers exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese
Links	1,0000	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist größer für Dauer=akut als für chronisch
Rechts	<,0001*	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist größer für Dauer=chronisch als für akut
2-seitig	<,0001*	Wahrsch.(Tod=TRUE) ist unterschiedlich über Dauer

Abb. 38 Tod bei Tumorpatienten

4.3.2. Leberzirrhose

4.3.2.1. Ätiologie

In dieser Gruppe wurden alle Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose unterschiedlicher Genese und in verschiedenen Stadien analysiert. In siebzehn (44,7%) Fällen konnte eine äthyltoxische Genese der Leberzirrhose nachgewiesen werden. Bei dreizehn (34,2%) Patienten waren chronische Hepatitiden verantwortlich und in acht (21,1%) Fällen war eine kryptogene Leberzirrhose nachzuweisen. Im untersuchten Kollektiv von insgesamt achtunddreißig Patienten, waren zehn (26,3%) Patienten weiblich und achtundzwanzig (73,7%) männlich. Die Aufteilung nach Geschlecht zeigte eindeutig, dass bei Männer hauptsächlich eine äthyltoxische Genese (n=15, 53,5%) eine dominante Rolle spielte. Des Weiteren konnten eine chronische Virushepatitis (n=6, 21,5%) und eine kryptogene Leberzirrhose (n=7, 25%) nachgewiesen werden.

Bei Frauen ursächlich waren vor allem eine Leberzirrhose auf Grund chronischer Virushepatitis (n=7, 70%). In zwei (20%) Fällen konnten eine äthyltoxische Genese und bei einer (10%) Patientin eine kryptogene Leberzirrhose nachgewiesen werden (s. Abb.39)

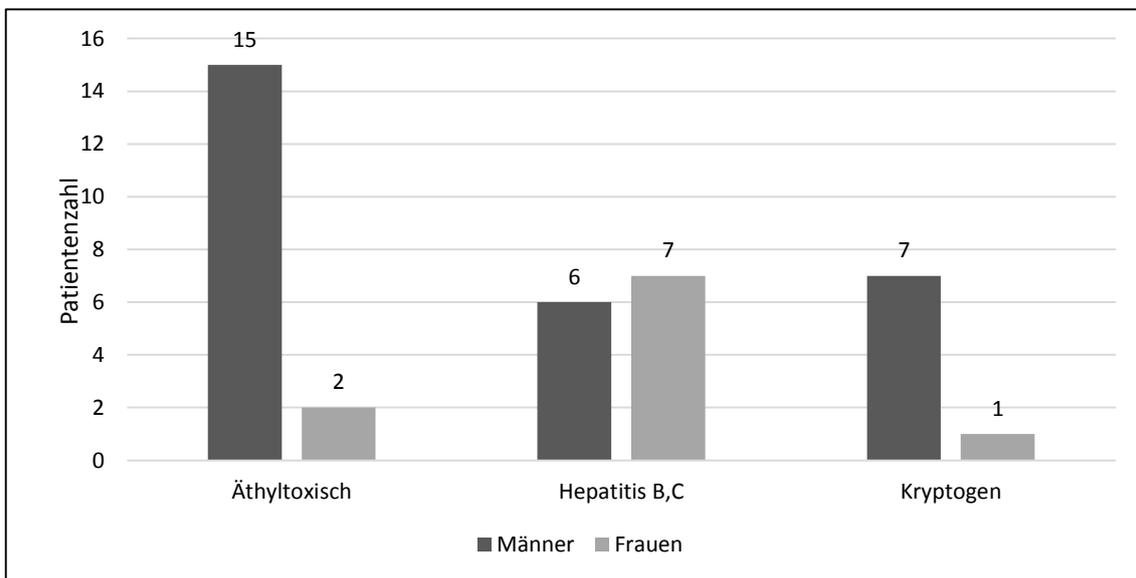


Abb. 39 Verteilung der PT bei Patienten mit Leberzirrhose

Eine akute PT konnte bei insgesamt vierundzwanzig (63,1%) Leberzirrhosepatienten diagnostiziert werden. In dieser Gruppe befanden sich dreizehn (34,2%) Patienten mit chronischem Alkoholkonsum und zehn (26,3%) mit chronischer Virushepatitis sowie ein Patient (2,6%) mit einer kryptogenen Leberzirrhose. Ferner konnte bei weiteren vierzehn (36,9%) Patienten eine chronische PT nachgewiesen werden. Bei sieben Patienten (18,4%) war eine kryptogene und bei vier (10,5%) eine äthyltoxische Leberzirrhose bekannt. In drei (8%) Fällen war eine chronische Virushepatitis verantwortlich (s. Abb.40)

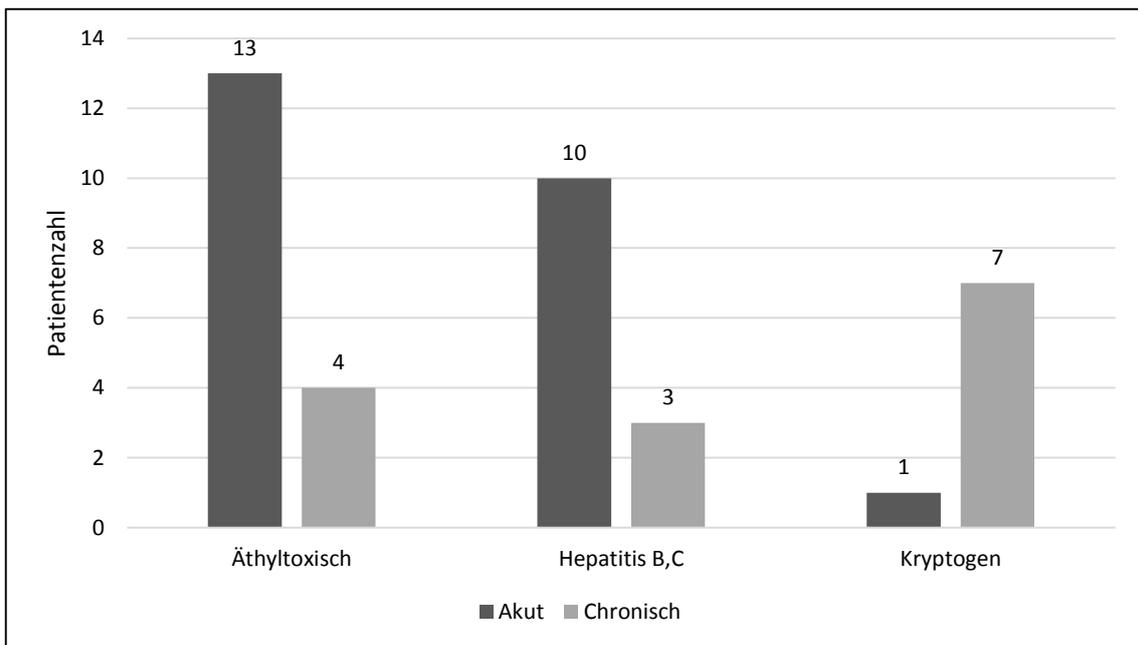


Abb. 40 Leberzirrhose- akute und chronische PT

Als nächstes wurde analysiert in welchem Stadium der Leberzirrhose (nach Child-Pugh-Klassifikation) eine akute und eine chronische PT häufiger diagnostiziert werden konnte. Es zeigte sich eindeutig, dass im Stadium Child-A und -B (unabhängig von der Genese der Leberzirrhose) ausschließlich eine akute PT diagnostiziert wurde ($p < 0,001$). ($n=2$, 5,2%) Child-A und ($n=16$, 42,1%) Child-B-Patienten). In weit fortgeschrittenem Stadium der Leberzirrhose (Child-C) war hauptsächlich eine chronische PT ($n=14$, 36,9%) nachzuweisen. Ein akuter Verschluss konnte in diesem Stadium deutlich seltener diagnostiziert werden ($n=6$, 15,8%). Eine genaue Verteilung der PT in der Abhängigkeit vom Zirrhosestadium zeigt die Abbildung 41.

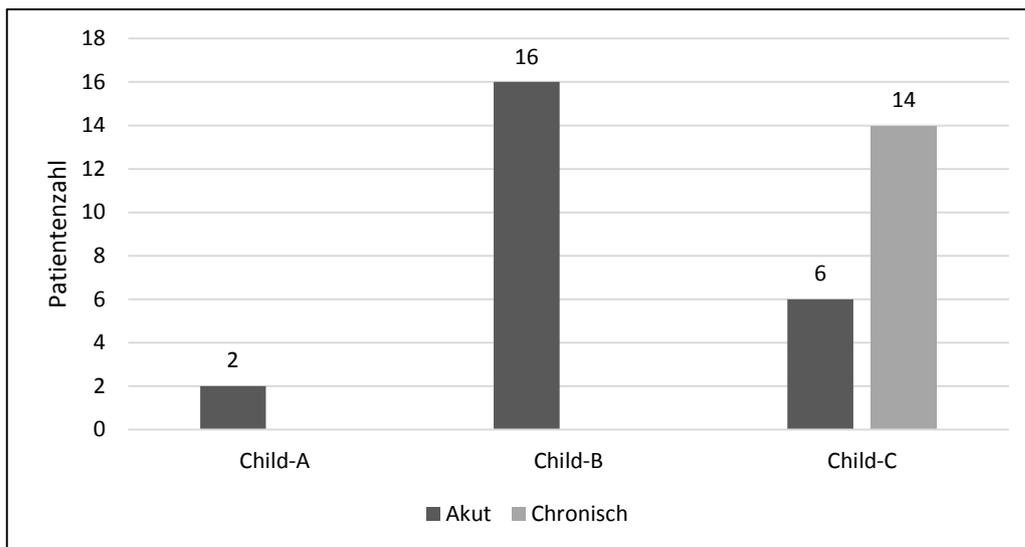


Abb. 41 Stadien der Leberzirrhose und Unterteilung nach akuter und chronischer PT

In der weiteren Auswertung zeigte sich, dass ein Frühstadium der Leberzirrhose (Child-A) hauptsächlich bei äthyltoxischer Genese ($n=2$, 5,2%) nachzuweisen war. Das Stadium Child-B konnte vor allem bei Patienten mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose ($n=11$, 29%), einer chronischen Virushepatitis ($n=4$, 10,5%) und einer kryptogenen ($n=1$, 2,6%) Leberzirrhose festgestellt werden. Das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung (Child-C) zeigte sich bei insgesamt ($n=9$, 23,6%) Patienten mit virusbedingter und ($n=4$, 10,5%) Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose. In ($n=7$, 18,6%) Fällen war eine kryptogene Genese der Leberzirrhose bekannt (s. Abb.42).

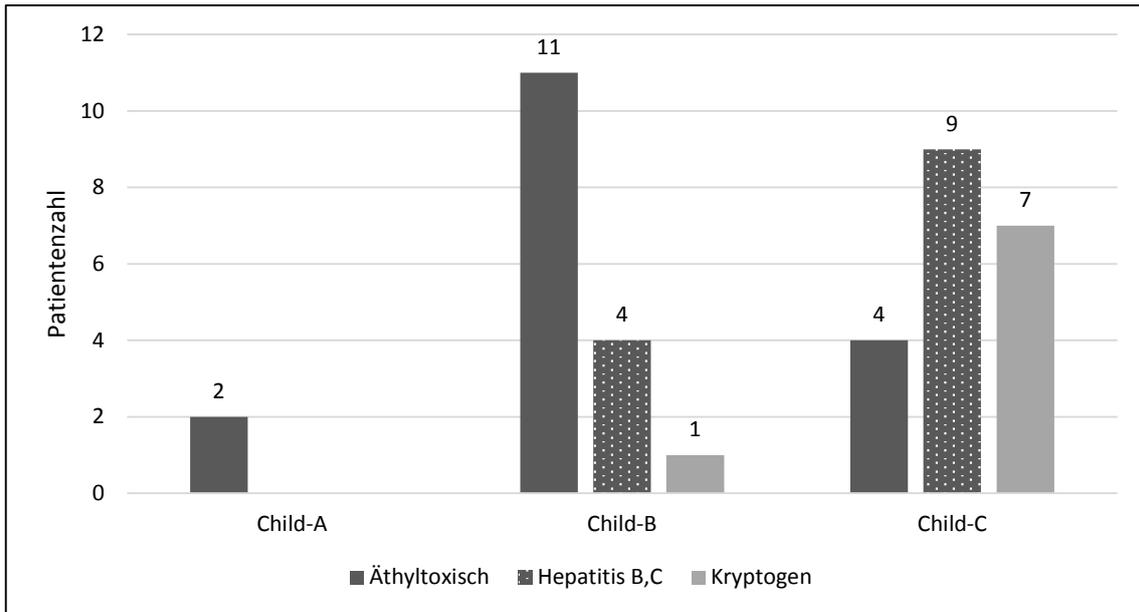


Abb. 42 Zirrhosestadien

4.3.2.2. Ausdehnung

Die Ausdehnung der PT kann bei Patienten mit einer Leberzirrhose in der Abhängigkeit vom Stadium der Krankheit stark variieren. Die Abbildung 43 repräsentiert die Ausdehnung der PT bei allen Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose. Hier zeigte sich eindeutig, dass ein isolierter Verschluss der V.portae (n=33, 86,8%) am häufigsten vorlag und hauptsächlich in den frühen Stadien (Child-A und -B) der Erkrankung festgestellt werden konnte.

In dem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit (Child-C) wurde bei insgesamt (n=15, 39,4%) Patienten ein isolierter Gefäßverschluss diagnostiziert. Ein kombinierter Befall der Pfortader und der V.lienales (n=3, 7,9%) und der V.mesenterica (n=2, 5,2%) war deutlich seltener nachzuweisen. Es sollte auch erwähnt werden, dass bei allen Patienten im Stadium Child-A und Child-B, ausschließlich eine akute PT vorlag. Diese konnte bei nur (n=6, 15,7%) Patienten im Stadium Child-C nachgewiesen werden. Die restlichen (n=14, 36,8%) Patienten wurden als chronische PT eingestuft.

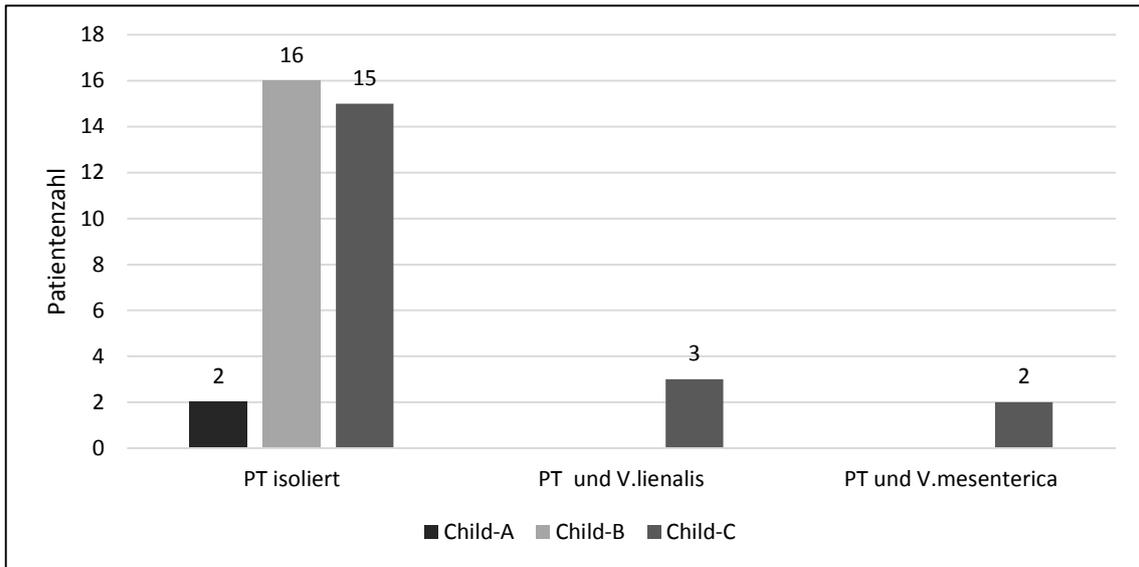


Abb. 43 Ausdehnung der PT bei Leberzirrhose

4.3.2.3. Behandlung

Bei allen Leberzirrhose-Patienten, unabhängig vom Stadium der Erkrankung und mit dem Nachweis einer akuten PT (n=24, 63%) konnte die Behandlung durchgeführt werden ($p < 0,001$). Dazu gehörten (n=2, 5,2%) Patienten im Stadium Child-A, (n=16, 42%) im Stadium Child-B und (n=6, 15,7%) im Stadium Child-C der Leberzirrhose. Bei allen wurde ein isolierter Verschluss der V. portae diagnostiziert (s. Abb.44).

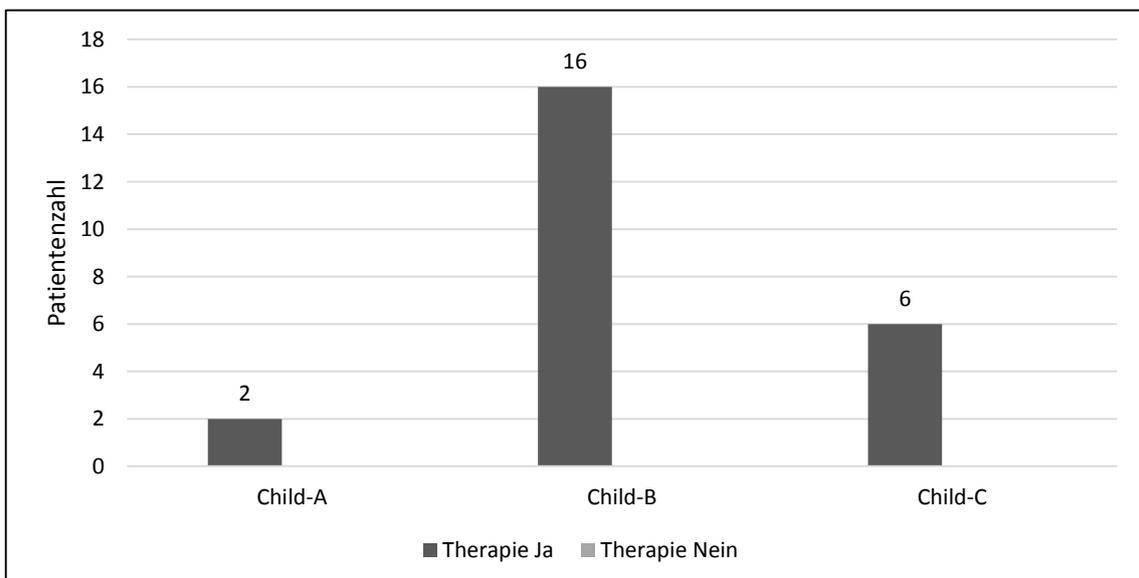


Abb. 44 Therapie bei akuter PT und Leberzirrhose

Bei Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT (ausschließlich Child-C) konnte die Behandlung auf Grund von vielen Kontraindikationen in nur einem Fall durchgeführt werden (s. Abb.45).

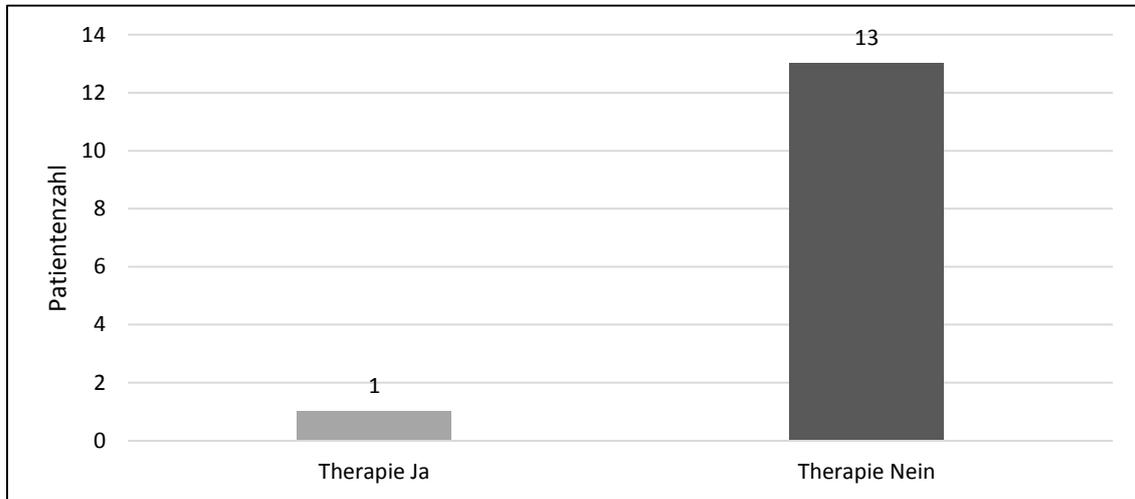


Abb. 45 Chronische PT bei Leberzirrhose-Therapie

Datenanalyse:

In der statistischen Auswertung konnte ein Zusammenhang zwischen dem Stadium der Leberzirrhose und einer Behandlung nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass die Therapie bei allen Patienten im Stadium Child-A und -B möglich war. Bei diesen Patienten konnte ausschließlich eine akute und isolierte PT nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Bei jedoch relativ kleiner Stichprobe ist das Ergebnis wenig zuverlässig.

		Behandlung		
		FALSE	TRUE	
Calc: CHILD	Häufigkeiten			
	Gesamt %			
	Spalte %			
	Zeile %			
	A	0	2	2
		0,00	5,26	5,26
		0,00	8,00	
		0,00	100,00	
	B	0	16	16
		0,00	42,11	42,11
	0,00	64,00		
	0,00	100,00		
C	13	7	20	
	34,21	18,42	52,63	
	100,00	28,00		
	65,00	35,00		
	13	25	38	
	34,21	65,79		

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
38	2	11,463104	0,4696

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	22,926	<,0001*
Pearson	17,784	0,0001*

Warnung: 20% der Zellen haben eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5, Chi² problematisch.

Abb. 46 Stadium der Leberzirrhose und Behandlung

Als Therapie der Wahl wurde hauptsächlich ein NMH verwendet. Bei einem Patienten wurde anschließend mit einer oralen Antikoagulation mit Marcumar begonnen. Eine Lysetherapie wurde bei erhöhtem Blutungsrisiko grundsätzlich nicht durchgeführt. Bei allen Patienten lagen die Gerinnungswerte und Thrombozyten in normalem oder leicht erniedrigtem Bereich (Quick über 50% und PLT über 100.000/ μ l (Referenzbereich 150.000-350.000 Blutplättchen pro μ l.)). Zusätzlich wurde bei Allen vor Beginn der Antikoagulationstherapie eine endoskopische Diagnostik zum Ausschluss oder Behandlung der Ösophagus- und Fundusvarizen durchgeführt. Die Einschlusskriterien waren entweder keine Ösophagusvarizen oder maximal Varizen Grad I ohne Redspots. Eine ausführliche Darstellung der durchgeführten Therapie ist in der Abbildung 47 dargestellt.

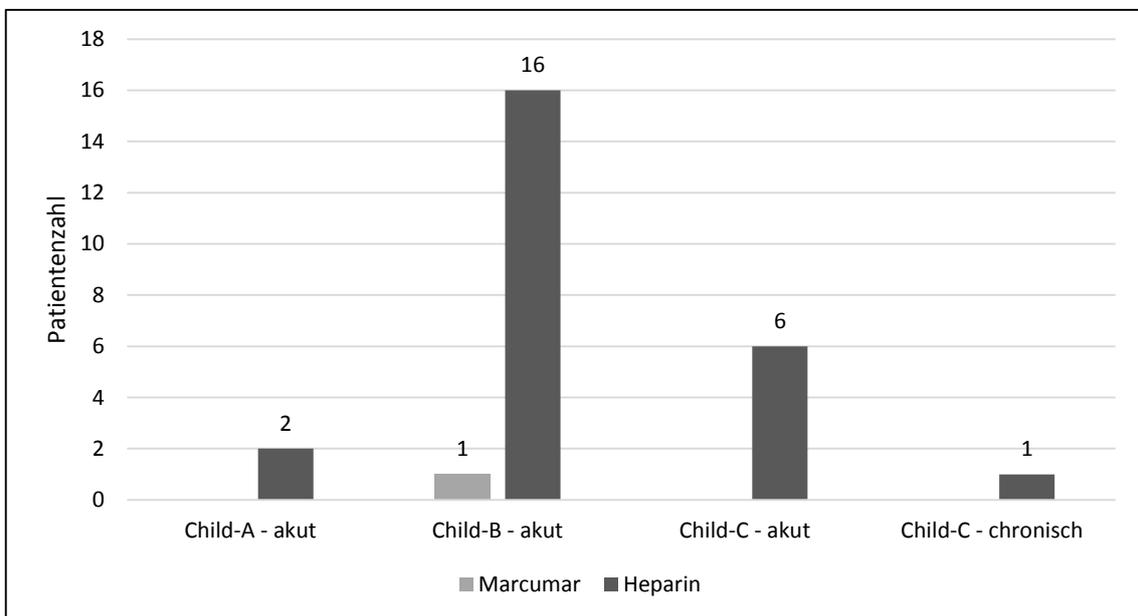


Abb. 47 PT bei Leberzirrhose-Therapie

- Child-A (n=2)
Bei Patienten im Frühstadium (Child-A) der Leberzirrhose wurde ausschließlich ein niedermolekulares Heparin (NMH) in gewichtadaptierter Dosierung verwendet.

- Child-B (n=16)
In diesem Stadium wurde ebenso eine Behandlung mit NMH in therapeutischer Dosierung durchgeführt. Ein Patient wurde anschließend auf eine orale Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonist eingestellt.

- Child-C - akute Pfortaderthrombose (n=6)
Bei diesen Patienten konnte auf Grund von weit fortgeschrittenem Stadium der Grunderkrankung eine Behandlung mit NMH in halbtherapeutischer Dosierung durchgeführt werden.

- Child-C - chronische Pfortaderthrombose (n=1)
Bei diesem Patienten wurde bei schwerer Symptomatik im Rahmen der ausgedehnten Thrombose eine Therapie mit NMH in halbtherapeutischer Dosierung durchgeführt.

4.3.2.4. Verlauf und mögliche Komplikationen

Bei allen Leberzirrhosepatienten (n=25), bei denen eine Antikoagulationstherapie eingeleitet wurde, wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. In dreizehn (52%) Fällen konnte eine komplette oder partielle Rekanalisation der V. portae beobachtet werden. Bei elf (44%) Patienten zeigte sich ein stabil-chronischer Verlauf. In einem Fall (4%) musste leider eine rasch-progrediente Zunahme des Thrombus nachgewiesen werden. Insgesamt zwei (8%) Patienten sind im Rahmen der Therapie an Blutungskomplikationen gestorben. Die Aufteilung nach Zirrhosestadien zeigte eindeutig, dass im Frühstadium (Child-A) eine komplette Rekanalisation der Thrombose bei allen Betroffenen erreicht werden konnte (n=2) ($p < 0,001$). Bei Child-B Patienten konnte in zehn (40%) Fällen ebenso eine Rekanalisation und in sechs (24%) Fällen ein stabil-chronischer Verlauf der Thrombose nachgewiesen werden. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Child-C) und dem Nachweis einer akuten PT konnte bei insgesamt vier (16%) Patienten ein chronischer Gefäßverschluss und bei einem (4%) Patienten eine deutliche Zunahme der Thrombose nachgewiesen werden. In nur einem (4%) Fall zeigte sich bildmorphologisch eine minimale Rekanalisation der V. portae. In dem behandelten Fall der chronischen PT, bei Child-C-Patienten, zeigte sich im Verlauf ebenso ein chronischer Gefäßverschluss. Insgesamt zwei (8%) Patienten sind an Blutungskomplikationen unter laufender Therapie verstorben (beide im Stadium Child-C) (s. Abb.48).

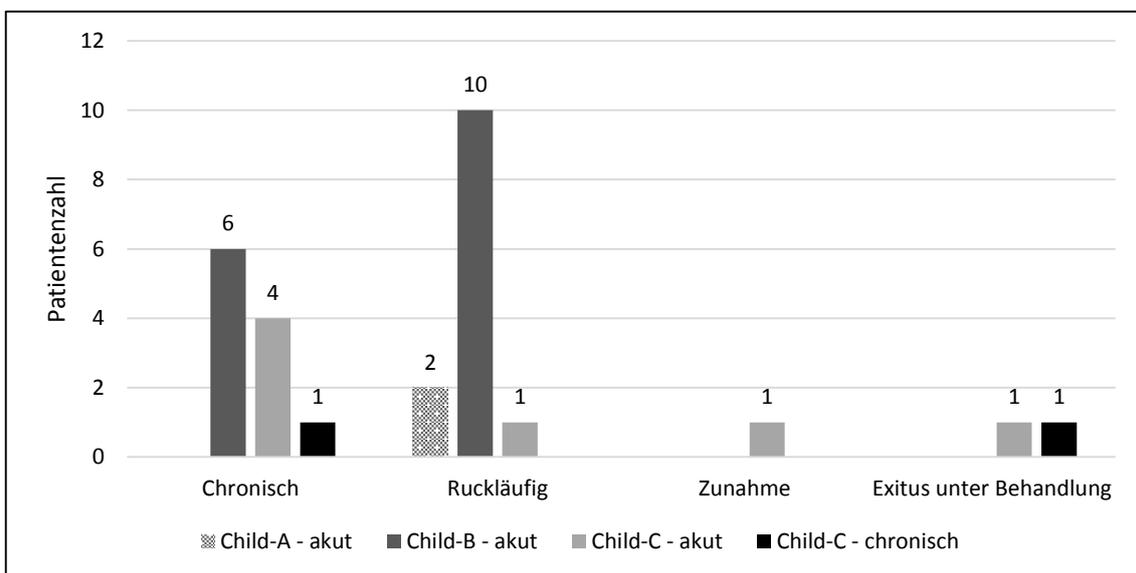


Abb. 48 PT bei Leberzirrhose Verlauf unter Therapie

Von allen nicht behandelten Leberzirrhose-Patienten (in diesem Fall waren das ausschließlich Child-C Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT) (n=13, 100%), konnte im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei insgesamt zwölf (92%) Patienten ein chronischer Gefäßverschluss nachgewiesen werden. In einem (8%) Fall zeigte sich eine deutliche Zunahme des Thrombus. In unserem Beobachtungszeitraum sind insgesamt sechs (46%) Patienten verstorben (s. Abb.49).

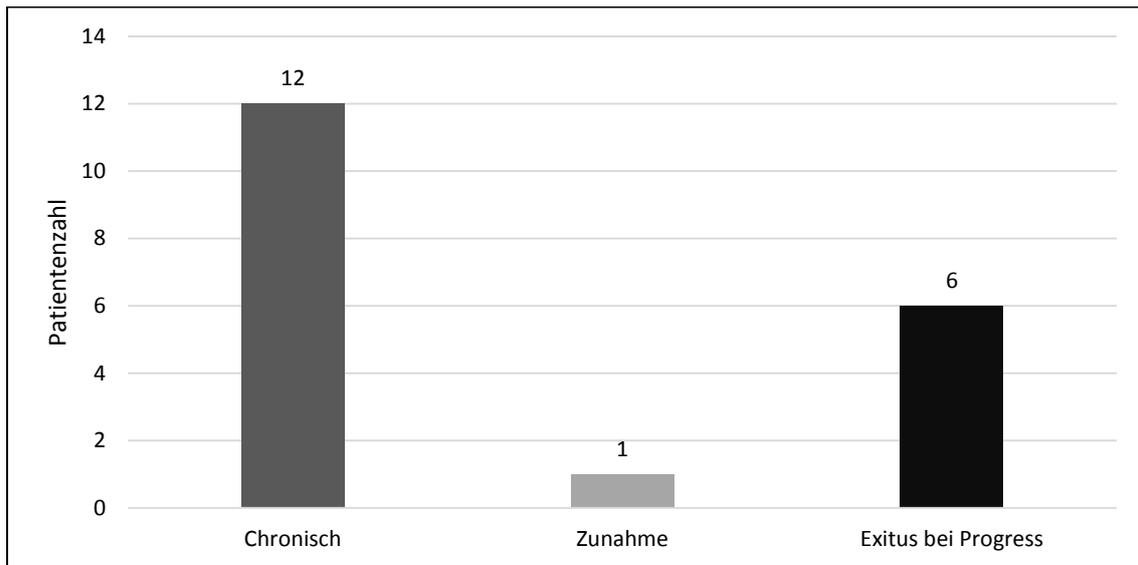


Abb. 49 PT bei Leberzirrhose Verlauf ohne Therapie

Datenanalyse:

In der statistischen Auswertung konnte ein Zusammenhang zwischen dem Zirrhose-Stadium und der Rekanalisation der Thrombose nachgewiesen werden. Eine Rückbildung der Thrombose konnte hauptsächlich bei Patienten im beginnenden Stadium der Leberzirrhose (Child-A) erreicht werden ($p < 0,001$). (Mit einer kleinen Anzahl von Patienten war diese Stichprobe leider nicht repräsentativ).

		FALSE	TRUE	
Calc: CHILD	Häufigkeiten			
	Gesamt %			
	Spalte %			
	Zeile %			
	A	0	2	2
		0,00	5,26	5,26
		0,00	15,38	
		0,00	100,00	
	B	6	10	16
		15,79	26,32	42,11
		24,00	76,92	
		37,50	62,50	
	C	19	1	20
	50,00	2,63	52,63	
	76,00	7,69		
	95,00	5,00		
	25	13	38	
	65,79	34,21		

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
38	2	9,8567201	0,4038

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	19,713	<,0001*
Pearson	17,118	0,0002*

Warnung: 20% der Zellen haben eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5, Chi² problematisch.

Abb. 50 Zirrhosestadium und Verlauf

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Zirrhosestadium und einer Zunahme der Thrombose gefunden werden ($p < 0,6299$). Ein chronischer Verschluss konnte hauptsächlich bei Child-C und dem Nachweis einer chronischen PT beobachtet werden ($p < 0,0016$). Bei ebenso kleiner Zahl von Patienten ist diese Stichprobe leider auch nicht repräsentativ.

		FALSE	TRUE	
Calc: CHILD	Häufigkeiten			
	Gesamt %			
	Spalte %			
	Zeile %			
	A	2	0	2
		5,26	0,00	5,26
		13,33	0,00	
		100,00	0,00	
	B	10	6	16
		26,32	15,79	42,11
		66,67	26,09	
		62,50	37,50	
	C	3	17	20
	7,89	44,74	52,63	
	20,00	73,91		
	15,00	85,00		
	15	23	38	
	39,47	60,53		

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
38	2	6,4519605	0,2531

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	12,904	0,0016*
Pearson	11,631	0,0030*

Warnung: 20% der Zellen haben eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5, Chi² problematisch.

Abb. 51 Zirrhosestadium und Verlauf-2

In der weiteren Auswertung konnte ein Zusammenhang zwischen dem Tod und dem Zirrhose-Stadium beobachtet werden. Es zeigte sich, dass die Patienten ausschließlich im weitfortgeschrittenen Stadium (Child-C) der Leberzirrhose verstorben sind ($p < 0,128$).

		Tod		
Häufigkeiten		FALSE	TRUE	
Gesamt %				
Spalte %				
Zeile %				
Calc: CHILD	A	2	0	2
		5,26	0,00	5,26
		6,25	0,00	
		100,00	0,00	
	B	16	0	16
		42,11	0,00	42,11
		50,00	0,00	
		100,00	0,00	
	C	14	6	20
		36,84	15,79	52,63
		43,75	100,00	
		70,00	30,00	
	32	6	38	
	84,21	15,79		

N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
38	2	4,3568823	0,2629

Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²
Likelihood-Verhältnis	8,714	0,0128*
Pearson	6,413	0,0405*

Warnung: 20% der Zellen haben eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5, Chi² problematisch.

Abb. 52 Zirrhosestadium-Tod

5. DISKUSSION

Die Pfortaderthrombose (PT) ist eine seltene Gefäßerkrankung, die kurzfristig oder langfristig schwere Komplikationen mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität verursachen kann. Die PT kann als akuter oder chronischer Verschluss des Pfortadersystems mit einer partiellen oder kompletten Verlegung des Pfortaderstamms durch einen Thrombus oder Tumor auftreten. Die Ausdehnung kann entweder als isolierter Verschluss der V. portae verlaufen oder sich bis in die intrahepatischen Äste, in die V. lienales oder Mesenterialvenen ausbreiten. Von dem Befall und der Ausbreitung der Thrombose hängen die Schwere und die Intensität der Symptome, die Therapiemöglichkeiten sowie die Prognose ab. In der Literatur ist die PT ebenso als seltene Erkrankung, hauptsächlich bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose beschrieben.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch eine retrospektive Auswertung aller Patienten mit der Diagnose einer akuten oder chronischen PT, die im Zeitraum von 2005 bis 2012 in der Medizinischen Klinik I des UKT diagnostiziert, behandelt und nachuntersucht worden sind, konnten Daten erfasst und verglichen werden. Das gesamte Kollektiv erfasste insgesamt n=149 Patienten. Die Mehrheit der Patienten waren männlich (n=102, 68,5%). Bei Frauen konnte die PT deutlich seltener nachgewiesen werden (n=47, 31,5%). Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung lag für das gesamte Kollektiv bei 55 Jahren (Range 1-87 Jahre). Der Median des Alters betrug 57 Jahren. Für diese Arbeit wurde die Klassifikation der akuten und chronischen PT aus der Literatur übernommen (s. Einleitung) [8][7][99][100][101]. Der genaue Beginn der Erkrankung (des Verschlusses) und somit die exakte Diagnosestellung war bei manchen Patienten sehr schwierig. Problematisch waren entweder fehlende oder unspezifische Symptome der Krankheit (z. Bsp. Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein). Viele Betroffene blieben am Anfang entweder völlig asymptomatisch oder beklagten diffuse, nicht spezifische abdominelle Beschwerden, die zu anderen Krankheitsbildern passen könnten. Die Symptome wurden am Anfang entweder ignoriert oder übersehen. Erschwert war auch die genaue Diagnosestellung bei jungen Erwachsenen (n=4, 2,7%) mit bereits Zeichen (bei erstem Arzt-Patienten-Kontakt) einer portalen Hypertonie im Rahmen stattgehabter PT im Kindesalter. Hauptsächlich bestand ein Erfassungsproblem bei Patienten mit Migrationshintergrund. In so einem Fall wurde das wahrscheinlichste Alter der Morbidität retrospektiv durch die ausführliche Anamnese, Familienbefragung und mit Hilfe der alten Krankenhausberichte oder Beschreibungen eruierbar.

Ein weiterer Schwachpunkt von retrospektiver Auswertung, wie auch in vorliegender Arbeit, war die inkomplette Datenerfassung, vor allem des Verlaufs bei Patienten mit chronischer PT. Diese Problematik konnte hauptsächlich bei nicht behandelten Malignompatienten mit chronischer PT, sowie bei Patienten, die am UKT ausschließlich

konsiliarisch (ambulant) vorgestellt wurden, beobachtet werden. Bei diesen Patienten zeigte sich leider eine unzureichende Kommunikation zwischen dem Einweiser (Hausarzt oder anderes Krankenhaus) und dem UKT. Das gesamte Kollektiv wurde in folgende Gruppen unterteilt: 1.) akute und chronische PT 2.) Leberzirrhose und Tumorerkrankungen.

Akute PT vs. chronische PT

In der Literatur wurden viele Faktoren für die Entstehung der PT verantwortlich gemacht. Mehrere lokale und systemische Veränderungen können hierbei eine große Rolle spielen, nicht selten treten diese auch zusammen auf. [5][23]. Die epidemiologischen Untersuchungen (Ponziani und Chawla) [7][8] zeigten, dass die lokalen Faktoren für 60-70% und die systemischen für 30-40% aller PT verantwortlich sind [8][7]. Für die lokale, prothrombotische Veranlagung wurden hauptsächlich mehrere Prozesse im Bereich der Pfortadermündung, wie z. Bsp eine abdominelle Inflammation (Pankreatitis, Cholangitis, Cholezystitis) und operative Maßnahmen, sowie eine Tumorkompression-/Infiltration und eine Leberzirrhose verantwortlich gemacht [7]. Als systemische Faktoren wurden mehrere Hyperkoagulationssyndrome wie z.Bsp. eine Leberzirrhose [11], eine myeloproliferative Erkrankung sowie eine angeborene Thrombophilie genannt [48][8]. Diese Beobachtungen stimmten mit den Ergebnissen der statistischen Auswertung des UKT Patientenkollektivs überein. Es zeigte sich ebenso eindeutig, dass die lokalen Prozesse im Bereich der Pfortadermündung wie z. Bsp. Tumorerkrankungen (hauptsächlich solide Tumore), unterschiedliche Entzündungsprozesse des Abdomens ($p < 0,0089$), stattgehabte abdominelle Eingriffe ($p < 0,0279$) sowie eine Leberzirrhose (hier gleichzeitig als lokaler und systemischer Faktor) eine signifikante Rolle in der Entstehung einer PT spielten. Die Leberzirrhose wurde wie in der Literatur beschrieben [5][7][8] als führender Ursache der akuten PT klassifiziert ($p < 0,0548$). Bei Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT ergaben sich die Tumorerkrankungen als ein sehr wichtiger Faktor ($p < 0,001$). Ähnliche Ätiologie und Pathophysiologie der PT beschrieben Meuwly et al. [5].

Zur allgemeinen Diagnosesicherung wird hauptsächlich die Doppler-Sonographie benutzt, deren Sensitivität und Spezifität bei 90% liegt [50][51]. Durch diese Untersuchung kann eine partielle oder vollständige Obliteration des Pfortaderlumens durch das thrombotische Material nachgewiesen werden. Mittels Kontrastmittel-CT und Kernspintomographie kann die genaue Lokalisation und die komplette Ausdehnung der Thrombose dargestellt werden [53][54]. Mit diesem Verfahren können das Ausmaß der Thrombose und deren Ursache bzw. Komplikationen gleichzeitig identifiziert werden [55][102]. Im analysierten UKT Patientenkollektiv zeigte sich die Farbduplexsonographie ebenso als erstes Mittel der Wahl. Eine Kontrastmittel-

Computertomographie wurde als weiteres Verfahren für die Beurteilung der lokalen Situation sowie für die Verlaufskontrollen (hauptsächlich bei kaverner Transformation und vorliegender Malignität) verwendet. Es zeigte sich eindeutig, dass sowohl bei Patienten mit einer akuten PT (n=66, 89%) als auch mit dem chronischen Verschluss (n=58, 77,33%) hauptsächlich ein isolierter Befall der V. portae nachzuweisen war. Eine breite Ausdehnung in die V. mesenterica superior war sowohl in akutem als auch in chronischem Verlauf deutlich seltener nachzuweisen (jeweils 8,1% und 12%). Bei chronischen Verschlüssen konnte zusätzlich in acht (10,6%) Fällen eine Ausbreitung in die V. lienales und in zwei (2,7%) Fällen bis in die intrahepatischen Äste diagnostiziert werden. In der Literatur gibt es sehr unterschiedliche Beobachtungen zu diesem Thema. Luca et al. [102] berichten über isolierten Verschluss der Pfortader bei nur 36% (n=15) und einem kombinierten (Vena portae und V. mesenterica superior) bei circa 43% (n=18) Patienten. Eine sehr breite Ausdehnung der Thrombose mit dem Befall von drei Gefäßen (V. portae, V. lienales und V. mesenterica superior) konnte in Fall von nur neun Patienten (21%) nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen wurden aber ausschließlich bei Patienten mit dem Nachweis einer Leberzirrhose durchgeführt. Es erfolgte auch keine Aufteilung auf die akute und chronische PT. Andere Feststellungen machten Plessier et al. [29]. In dieser Studie wurden insgesamt 102 Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT unterschiedlicher Ätiologie ausgewertet.

Ein vollständiger Verschluss der Pfortader konnte in diesem Fall bei 83 Patienten (81%) nachgewiesen werden. Die V. lienales und V. mesenterica waren bei jeweils 41 (41%) und 55 (54%) Patienten betroffen. Bei 12 (19%) Patienten konnte eine minimale, partielle Thrombose der V. portae nachgewiesen werden.

In der akuten oder subakuten Phase der PT soll die Therapie so schnell wie möglich begonnen werden. Dies beeinflusst den Verlauf der Erkrankung und die Prognose. Als Basis der Behandlung wird eine Antikoagulation mit NMH (niedermolekularem Heparin) als Mittel der Wahl empfohlen [5]. In der Literatur gibt es sehr viele Beobachtungen zu diesem Thema. Es wurde in verschiedenen Arbeitsgruppen nachgewiesen, dass die zügige Therapieeinleitung (mit aggressiver Antikoagulation) bei Patienten ohne Lebererkrankung bessere Resultate bringen kann. Sowohl Ponziani et al. [7] als auch Plessier et al. [10] zeigten, dass der zeitnahe Beginn der Antikoagulation (innerhalb der ersten Tage nach Diagnosesicherung) zu deutlich verbessertem Ansprechen auf die Therapie und geringerem Komplikationsrisiko führen. Eine verzögerte Einleitung der Behandlung (ab der zweiten Woche) kann zu schlechteren Ergebnissen führen. Laut Ponziani et al. [7] zeigte sich bereits nach 6 –monatiger Behandlung bei 50% Patienten eine komplette und bei 40% eine partielle Rekanalisation der Thrombose. Bei nur 10% war die Thrombose therapierefraktär. In einer anderen Studie [23] konnte nachgewiesen werden, dass die sofortige und suffiziente Antikoagulationstherapie bei Patienten mit dem Verschluss der V. portae und der Mesenterialvenen eine signifikante Abnahme von Komplikationen wie z. Bsp. eine Peritonitis, Darmnekrosen oder einer Entwicklung von Ösophagusvarizen bringen kann.

Der einzige prädiktive Faktor für eine gute Rekanalisation war in diesen Studien ausschließlich eine frühzeitige Einleitung der Antikoagulationstherapie.

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (z. Bsp einer Leberzirrhose) sollen vor Therapiebeginn mögliche Risiken und Komplikationen ausgeschlossen und ggf. behandelt werden. Die klinische Bedeutung der Thrombose auf die Leberfunktion spielt eine wichtige Rolle. Die PT wird als bekannter Risikofaktor für die hohe Sterblichkeit nach einer Lebertransplantation und als ein prädiktiver Faktor für die gesamte Mortalität im Rahmen einer Leberzirrhose gezeichnet [23][62][63]. Der Verschluss der V. portae kann die bereits vorbestehende portale Hypertonie exazerbieren und dadurch schwere und lebensbedrohliche Ösophagusvarizenblutungen erzeugen. Bei der Ausbreitung der Thrombose in die V. mesenterica superior kann es auch zu einer ausgeprägten Darmischämie mit Multiorganversagen kommen. Somit spielt eine konsequente und möglichst ausgeglichene Therapie der PT eine wichtige Rolle [23]. Senzolo et al. [13] zeigte, dass die adäquate Antikoagulationstherapie mit NMH eine Progression der Thrombose verhindern kann. Als Therapie der Wahl wird von vielen Autoren ebenso eine Antikoagulation mit NMH empfohlen [62][63][64]. Selbst wenn die Antikoagulationstherapie auch bei Zirrhosepatienten zu einer Rekanalisation der Thrombose führen kann, sollen zuerst mögliche Risiken wie z.B. Ösophagus-Fundusvarizen entweder ausgeschlossen oder endoskopisch versorgt werden [41][60][61].

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich, dass die Antikoagulationstherapie hauptsächlich bei Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT durchgeführt werden konnte ($p < 0,001$). Bei allen Betroffenen konnte bildmorphologisch eine isolierte PT nachgewiesen werden. Als Therapie der Wahl wurde bei allen Patienten (wie in der Literatur empfohlen), eine Therapie mittels NMH verwendet. Eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erfolgte anschließend in nur $n=13$ (17,6%) Fällen. Die Antikoagulationstherapie dauerte durchschnittlich zwischen drei und sechs Monate (ähnliche Empfehlung findet man in der Literatur) [7]. Die Dauer der gerinnungshemmenden Therapie richtet sich nach Ausdehnung und Ätiologie der Thrombose. Die Therapie sollte mindestens drei Monate bis hin zu einem unbegrenzten Zeitraum dauern. Bei Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT und ohne zu Grunde liegender prothrombotischer Erkrankung soll die Therapie bis maximal sechs Monate durchgeführt werden [7]. Bei Patienten mit deutlich erhöhter Thrombogenität oder positiver Familienanamnese soll über eine lebenslange Antikoagulationstherapie diskutiert werden [8]. Eine Lysetherapie mit Urokinase wurde bei insgesamt hohem Nachblutungsrisiko nur dreimal durchgeführt (PT im Rahmen einer Thrombophilie und unter Einnahme der hormonalen Therapie). Die behandelten Patienten entwickelten unter o.g Therapie keinerlei Komplikationen. In mehreren europäischen Zentren wird dieser Art von Behandlung (bei sehr hohem Blutungsrisiko) nur in Ausnahmefällen und bei Patienten mit ausschließlich akuter PT empfohlen [2][6][40]. Die meisten Autoren entschieden sich jedoch für eine konservative Therapie. Bei acht (10,8%) Patienten mit

dem Nachweis einer akuten PT konnte die Therapie, trotz Empfehlung, aufgrund von mehreren Kontraindikationen gegenüber einer Antikoagulationstherapie wie z. Bsp starke intraabdominelle Blutung, ein Multiorganversagen oder eine schwere DIC nicht eingeleitet werden.

In der chronischen Phase ist ein Nutzen der Antikoagulation nicht belegt, soll aber in einzelnen Fällen diskutiert werden [7]. Manche Autoren empfehlen bei bereits vorbestehender kaverner Transformation und bei Patienten mit erhöhter Thrombogenität eine prophylaktische Therapie mit NMH [86][87]. Laut Lismann et al. [87] und Villa et al. [73] soll es die weitere Ausdehnung des Thrombus (und den Einbruch in die V. mesenterica superior) minimieren.

Bei den chronischen Formen wird die Behandlung durchschnittlich in 30% der Fälle durchgeführt [5]. Von allen Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT aus unserem Kollektiv wurde die Antikoagulationstherapie im Vergleich zur Literatur in nur 12 % (n=9) der Fälle durchgeführt. Als Grund für diese Entscheidung kann in diesem Fall ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bei weit fortgeschrittener Grunderkrankung angegeben werden. Als Therapie der Wahl wurde ebenso ein NHM in halbtherapeutischer Dosierung verwendet.

Die restlichen Patienten mit einer chronischen PT bekamen keinerlei Therapie. Bei vielen konnten bereits bei Diagnosesicherung klinisch sowie bildmorphologisch Zeichen einer PH mit Ösophagusvarizen- und Aszitesbildung sowie einer kaverner Transformation nachgewiesen werden. Die größte Gruppe bildeten hauptsächlich Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung (61,3%). In diesem Fall stellten die Schwere und Stadium der Erkrankung sowie schlechte Prognose eine Kontraindikation für die Antikoagulationstherapie dar. Die regelmäßigen bildmorphologischen Verlaufskontrollen konnten leider nicht bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgten in der Regel in der ersten und vierten Woche nach der Therapieeinleitung sowie im dritten und sechsten Monat. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Rekanalisation der PT hauptsächlich bei Patienten mit dem Nachweis eines akuten Verschlusses (50%) ($p < 0,001$) und unter der Antikoagulationstherapie ($p < 0,001$) erreicht werden konnte. Diese Beobachtungen stimmten mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein. Ponziani et al. [7] konnten ebenso ein gutes Ansprechen auf die Antikoagulationstherapie bei Patienten mit akuter PT beobachten. Hier zeigte sich bereits nach sechsmonatiger Behandlung bei 50% eine komplette und bei 40% eine partielle Rückbildung der Thrombose. Ähnlich gute Ergebnisse zeigte die Gruppe von Garcia-Pagan et al. [67]. Hier konnte die Rekanalisationsrate bei sofortiger Einleitung der Therapie bei 69% Patienten beobachtet werden. Eine Zunahme der Thrombose konnte unter der stattgehabten Behandlung deutlich seltener als bei Patienten ohne Therapie beobachtet werden ($p < 0,0396$). Ferner konnte beobachtet werden, dass Patienten mit dem chronischen Verschluss der Pfortader häufiger als Patienten mit der akuten Thrombose ($p < 0,001$) sowie Patienten ohne durchgeführten Therapie häufiger als Patienten nach

stattgehabter Behandlung ($p < 0,001$) verstorben sind. An dieser Stelle muss aber erwähnt werden, dass sich in der Gruppe der chronischen PT hauptsächlich schwer kranke Patienten mit dem Nachweis einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung oder einer fortgeschrittenen Leberzirrhose befanden, die im Verlauf eine Chronifizierung der PT zeigten. Viele Patienten sind im Verlauf auf Grund der Grunderkrankung verstorben.

Des Weiteren konnten insgesamt vier letale Verläufe (diffuse, hämorrhagische GI-Blutung) unter durchgeführter Antikoagulationstherapie beobachtet werden (ausschließlich Patienten mit einer Leberzirrhose und einer Tumorerkrankung). In der veröffentlichten Studie konnte die Häufigkeit von Blutungen unter Antikoagulationstherapie auf circa $< 5\%$ eingestuft werden. In der Gruppe von Delgado et al. [91] konnten in der 19-monatlichen Beobachtungszeit von insgesamt 55 Patienten insgesamt sechs Episoden von Ösophagusvarizenblutungen und fünf Fälle von Organblutungen (vaginale Blutung, Hämorrhagie aus der Operationswunde, diffuse Schleimhautblutung usw.) berichtet werden. Ein Patient ist im Rahmen des hämorrhagischen Schocks an Ösophagusvarizenblutung verstorben.

PT bei Tumorpatienten

Patienten mit dem Nachweis einer PT im Rahmen einer vorliegenden Malignität wurden einer genauen und vertieften Analyse unterzogen. Bei der Entstehung einer PT spielen sowohl lokale Tumore im Bereich der Papille, wie z.B. Pankreaskarzinom, Gallengangkarzinom, Magenkarzinom oder ein HCC sowie systemische Faktoren wie z.B. eine myeloproliferative Erkrankung eine wichtige Rolle. Mit der Tumorausbreitung kann es zu einer Gefäßinvasion durch die Tumormasse kommen. Nicht selten wird die Gefäßkompression von außen beobachtet. Die Krebskrankheiten haben zusätzlich vielfältige Einwirkung auf das Gerinnungssystem. Viele Patienten neigen zu einer starken Hyperkoagulation [7]. Bei Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung (vor allem bei einem MDS) kann es durch die Mikrozirkulationsstörung zur thrombotischen Komplikationen kommen. Laut Literatur kann bei circa 22.48% aller Patienten mit einer „idiopathischen PT“- ohne Vorliegen einer Leberzirrhose und bei Fehlen lokaler Ursachen – durch den Nachweis einer JAK-2 Mutation eine myeloproliferative Erkrankung diagnostiziert werden [8][7]. Das Auftreten einer PT wird deswegen nicht selten als ein Warnsignal und die Erstmanifestation eines Tumorleidens interpretiert [40][6][2]. Es sollte deswegen bei allen PT-Patienten bereits bei der Diagnosestellung nach einer Ursache gesucht werden.

In unserem Kollektiv konnte eine maligne Erkrankung in insgesamt $n=64$ (43%) Fällen diagnostiziert werden. Ein Großteil bestand aus Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT ($n=46$, 72%). Eine vorliegende Malignität wurde als die häufigste Ursache der chronischen PT interpretiert ($p < 0,001$). Die Beobachtungen von Rajani et al. [101] zeigten, dass eine maligne Erkrankung bei insgesamt 38% Patienten mit dem

Nachweis einer PT diagnostiziert werden konnte. Bei 11% lag eine myeloproliferative Erkrankung und bei 27% eine intraabdominelle (solide) und hämatologische Malignität vor.

In der analysierten Gruppe von Tumorerkrankungen konnten diskrepante Ergebnisse beobachtet werden. Eine myeloproliferative Erkrankung wurde bei insgesamt acht Patienten (12,5%) diagnostiziert. Dies entspricht lediglich 5,3% des gesamten Kollektivs. Die soliden Tumore konnten bei 56 Patienten (87,5%) nachgewiesen werden - in den Fall liegt die Zahl bei 37% der gesamten Gruppe. Hier sind die Resultate ähnlich.

Die Ausdehnung der PT kann bei Malignompatienten in der Abhängigkeit von der Tumormasse und Lokalisation stark variieren. In manchen Fällen kommt es zur Bildung eines echten Thrombus, in anderen Fällen wird die PT durch die Entstehung eines Tumorzapfes verursacht. Bei allen Tumorpatienten aus der analysierten Untergruppe konnte hauptsächlich ein isolierter Verschluss der Pfortader diagnostiziert werden (n=52, 81,25%). Ein kombinierter Befall der V. portae und der V. mesenterica und der V. lienales war deutlich seltener und ausschließlich im Rahmen einer chronischen Thrombose nachzuweisen- jeweils (n=7, 11%)(n=5, 8%).

Der Stellenwert einer Antikoagulationstherapie bei Tumorpatienten mit PT ist nicht eindeutig geklärt. Die Behandlung der akuten PT ist auf Grund eines hohen Risikos von Thrombose-Rezidiv und Blutungskomplikationen eine Herausforderung [76][68]. Darüber hinaus sind die Krebspatienten anfällig für Nieren- und Leberfunktionsstörung - entweder direkt durch zytotoxische Effekte von Chemotherapeutika oder indirekt als Folge der Dehydratation von Chemotherapie-induzierter gastrointestinaler Toxizität. Somit sollte die Therapie bei jedem Patienten individuell angepasst und regelmäßig überprüft werden. Als Therapie der Wahl wird in diesem Fall ein NMH empfohlen (deutlich höhere Wirksamkeit und geringere Blutungsrisiko als VKA) [76][79]. Die empfohlene Dauer der gerinnungshemmenden Therapie zur Behandlung und Prävention von rezidivierenden Thrombosen bei Tumorpatienten variiert [80]. Im Durchschnitt wird die Behandlung zwischen drei und sechs Monate durchgeführt [81]. Manche Autoren empfehlen sogar eine langfristige Therapie (über sechs Monate) bei Patienten mit nachgewiesener Tumor-Aktivität. Allerdings soll die Behandlung individuell bei jedem Patienten im Hinblick auf das Nutzen/Risiko-Verhältnis angepasst werden [82][83]. Bei Patienten in einer Remission und ohne weitere Risikofaktoren kann die Antikoagulationstherapie in der Regel nach maximal sechs Monaten beendet werden [80][84]. Bei Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung und nachgewiesener JAK-2-Mutation wird eine langfristige Therapie mit VKA [85] empfohlen.

Bei der chronischen PT im Rahmen einer malignen Erkrankung empfehlen manche Autoren eine prophylaktische Antikoagulationstherapie mit NMH [86][87]. Diese soll bei Patienten mit erhöhter Thrombogenität (im Rahmen einer Malignität) die weitere Ausdehnung des Thrombus minimieren [88][73].

Jede Art von Therapie soll bei den Patienten individuell angepasst werden [5][90].

Im UKT Kollektiv wurde die Antikoagulationstherapie ausschließlich bei Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT eingeleitet ($p < 0,001$). In diesen Fällen konnte die Behandlung bei 27% ($n=18$) durchgeführt werden.

Bei Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT konnten die Antikoagulanzen auf Grund von vielen Kontraindikationen (schlechter Allgemeinzustand, Zeichen einer portalen Hypertonie mit Aszitesbildung, große Tumormasse sowie fortgeschrittenes Tumorleiden) nicht angeboten werden. Rajani et al. [101] zeigte, dass eine Antikoagulationstherapie bei circa 50% aller Malignompatienten eingeleitet werden konnte. Hier fehlte jedoch die Unterteilung auf die akute und chronische PT.

Als Therapie der Wahl wurde vor allem ein NMH in halbtherapeutischer Dosierung verwendet. Bei Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung und nachgewiesener JAK-2-Mutation erfolgte (wie in der Literatur empfohlen) [85] eine Einstellung auf die orale Antikoagulation mit VKA.

Alle behandelten Patienten wurden regelmäßigen bildmorphologischen Verlaufskontrollen unterzogen. Es zeigte sich leider, dass bei keinem Patienten eine Rekanalisation der Thrombose erreicht werden konnte ($p < 0,001$). Bei fast allen Betroffenen konnte eine therapierefraktäre Chronifizierung nachgewiesen werden. Im Überwachungsintervall verstarben insgesamt 52 Patienten. In 43 Fällen (89%) war ein Endstadium der Tumorerkrankung die direkte Todesursache. Zwei Patienten verstarben an Blutungskomplikationen unter Antikoagulationstherapie. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen Rajani et al. [101] sowie Hoekstra et al. [85]. Hier konnte ebenfalls bei keinem der Malignompatienten eine Rekanalisation der Thrombose erreicht werden. In der Untersuchungsgruppe von Rajani et al. sind 31 von 37 Patienten (83%) am Endstadium des Malignoms verstorben. Wiederum Hoekstra et al. berichtet über 37% Todesfälle. Es muss aber dazu erwähnt werden, dass sich diese Publikationen hauptsächlich auf die Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung fokussierten hatten.

PT bei Leberzirrhose

Die PT wird als relativ häufige und wichtige Komplikation der Leberzirrhose beschrieben und wird in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert [31][95]. Der Entstehungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Es kommt zu einer langsam progredienten Synthesestörung der meisten Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren. Es ist gut bekannt, dass bei Patienten mit einer Leberzirrhose ein Mangel von Serum- Protein C, Protein S und Antithrombin III- Faktoren nachzuweisen ist. Es kommt zur Abnahme der Synthese der natürlichen antikoagulierenden Agenzien und zunehmender Synthese der gerinnungsfördernder Faktoren (wie z.B Faktor VIII) [5][4]. Die Prävalenz einer PT liegt bei der Child-A-Zirrhose bei 1 % und steigt bis auf 20-25% bei der Child-C-Zirrhose (1).

In unserer analysierten Untergruppe (n=38) befanden sich alle Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie und in verschiedenen Stadien der Erkrankung. Als Ursache für diese Erkrankung konnten ein fortgesetzter Alkoholkonsum (n=17), eine chronische Virushepatitis (n=13) und in nur einigen Fällen eine kryptogene Leberzirrhose (n=8) nachgewiesen werden. Bei 24 Patienten (63%) konnte bildmorphologisch eine akute PT diagnostiziert werden. Diese konnte hauptsächlich in den frühen Stadien der Erkrankung (Child-A und -B) (unabhängig von der Genese der Leberzirrhose) nachgewiesen werden ($p < 0,001$). In weit fortgeschrittenem Stadium der Leberzirrhose (Child-C) war hauptsächlich eine chronische PT (n=14) nachzuweisen. Die Ausdehnung der PT kann in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung stark variieren. In der akuten oder subakuten Phase der PT gilt die Antikoagulation mit NMH (niedermolekulares Heparin) als Therapie der Wahl [62][63][64]. Bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose soll aber zuerst eine endoskopische Diagnostik auf Ösophagus- und Fundusvarizen mit Primärprophylaxe durchgeführt werden [41][60][61]. Die genaue Heparindosierung und ein optimales Regime der Behandlung konnten bis jetzt in der Literatur nicht genau festgelegt werden [65][66] und sollten abhängig von den Gerinnungs- und Nierenwerten sowie dem Verlauf der Erkrankung individuell angepasst werden [67][68]. Die orale Antikoagulation mit VKA wird grundsätzlich bei engem therapeutischem Fenster und schlechten Überwachungsmöglichkeiten nicht durchgeführt [69]. Senzolo et al. empfehlen zusätzlich eine prophylaktische Gabe von NMH bei allen Zirrhosepatienten. Diese Behandlung soll zu einer schnellen Resorption der frischen Thrombose und seltener Neubildung neuer Blutgerinnsel führen [70][71]. Andere Autoren [72] weisen darauf hin, dass eine prophylaktische Antikoagulationstherapie mit NMH bei Leberzirrhose mit hohem Thromboserisiko zu geringerem Auftreten der PT, seltener hepatischen Dekompensation und verbesserten Überlebenschancen führen kann [62][73]. In der chronischen Phase ist das Nutzen der Antikoagulation nicht belegt, soll aber in einzelnen Fällen diskutiert werden. Manche Autoren empfehlen jedoch bei bereits vorbestehender kavernöser Transformation und bei Patienten mit erhöhter Thrombogenität eine prophylaktische Therapie mit NMH [86] [87]. Diese soll die weitere Ausdehnung des Thrombus (und den

Einbruch in die V. mesenterica superior) minimieren [88] [73] Jede Art von Therapie soll bei den Patienten immer individuell angepasst werden [5] [90]. Kinjo et al. [101] zeigten, dass antikoagulierte Patienten mit einer bekannten Leberzirrhose deutlich verbesserte Rekanalisation-Chancen gegenüber nicht antikoagulierten haben. Francis et al. [105] untersuchten Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auf der Warteliste zur Lebertransplantation. Diese Arbeitsgruppe konnte eindeutig nachweisen, dass Patienten mit einer vollständiger PT ein signifikant höheres perioperatives Mortalitätsrisiko als Patienten ohne PT ($p=0,04$) zeigten. Darüber hinaus konnte bei antikoagulierten Patienten eine signifikant höhere Rekanalisationsrate der Thrombose erreicht werden ($p= 0,002$). Auf dem Gebiet der Lebertransplantation gibt es zunehmende Hinweise dafür, dass der Verschluss der V. portae mit der Ausdehnung in die V. mesenterica superior das Ergebnis der Transplantation negativ beeinflussen kann [68]. Somit sollten Patienten mit nachgewiesener Leberzirrhose und einer PT, die auf der Warteliste stehen prophylaktisch mit einer Antikoagulationstherapie behandelt werden [101].

Im UKT Kollektiv konnte die Antikoagulationstherapie bei allen Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT durchgeführt werden ($p<0,001$). Dazu gehörten auch alle Patienten im Stadium Child-A/B jeweils ($n=2$, $n=16$) sowie einige im Stadium Child-C ($n=6$) der Leberzirrhose. Bei allen wurde ein isolierter Verschluss der V. portae diagnostiziert. Im Rahmen einer chronischen PT konnte die Behandlung auf Grund von vielen Kontraindikationen in nur einem Fall durchgeführt werden. Bei den verbleibenden Patienten war die Grunderkrankung zu weit fortgeschritten. Als Therapie der Wahl wurde wie in der Literatur empfohlen hauptsächlich ein NMH verwendet. In einem Fall erfolgte anschließend eine Umstellung auf orale Antikoagulation mit Marcumar. Alle Patienten wurden vor Beginn der Antikoagulation einer endoskopischen Diagnostik des oberen Verdauungstraktes unterzogen. Laborchemisch mussten die Gerinnungswerte und Thrombozyten in normalem oder leicht erniedrigtem Bereich (Quick über 50% und Thrombozyten über $100.000/\mu\text{l}$ (Referenzbereich $150.000-350.000$ Blutplättchen pro μl)) liegen. Bei Patienten im Stadium Child-A und -B der Leberzirrhose wurde die Therapie mit NMH in gewichtsadaptierter Dosierung und im Stadium Child-C der Erkrankung in halb-gewichtsadaptierter Dosierung durchgeführt. Bei allen Leberzirrhose-Patienten, bei denen eine Antikoagulationstherapie eingeleitet und durchgeführt wurde, erfolgten regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Bei 34% ($n=13$) konnte eine komplette oder partielle Rekanalisation der V. portae beobachtet werden. Bei 29% der Patienten ($n=11$) zeigte sich ein stabil-chronischer Verlauf. In einem Fall musste leider eine rasch progrediente Zunahme des Thrombus nachgewiesen werden. Eine detaillierte Auswertung zeigte eindeutig, dass in den frühen Stadien der Leberzirrhose (Child-A und B) eine komplette Rekanalisation der PT erreicht werden konnte ($p<0,001$). Im weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung konnte hauptsächlich eine Chronifizierung des Gefäßverschlusses nachgewiesen werden. Im Verlauf verstarben insgesamt zwei Patienten während der laufenden Therapie an Blutungskomplikationen (beide im Stadium Child-C). Von den Patienten, die auf Grund

von Kontraindikationen nicht behandelt werden konnten, konnte bei keinem eine spontane Rekanalisation der Thrombose nachgewiesen werden.

In veröffentlichten Studien lag die Erfolgsrate für die komplette und partielle Rekanalisation der Thrombose unter Antikoagulationstherapie im Durchschnitt bei jeweils 33-45% und 15-35% [23][105]. Die Komplikationen unter laufender Therapie wurden durch alle Autoren als irrelevant [93][105] beschrieben. Die stattgehabten Blutungen aus dem gastrointestinalen Trakt konnten erfolgreich endoskopisch behandelt werden. Senzolo et al. [70] berichteten über eine diffuse Schleimhautblutung unter laufender Antikoagulationstherapie. Wiederum Delgado et al.[91] berichteten über sechs Ösophagusvarizenblutungen und insgesamt fünf diffuse Blutungen.

Eine Progression von Thrombose unter laufender Antikoagulationstherapie konnte bei nur einem Patienten n=1 nachgewiesen werden. Über ähnliche Beobachtungen berichtete Francoz et al. [105] und Rodriguez-Castro et al. [68]. Viele Publikationen stimmen mit der Hypothese überein, dass die Chronifizierung der Thrombose mit der mangelnden Wirksamkeit der Antikoagulation assoziiert ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Pfortaderthrombose (PT) ist eine seltene Gefäßerkrankung, die kurzfristig oder langfristig schwere Komplikationen mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität verursachen kann. Ferner kann die PT als akuter oder chronischer Verschluss des Pfortadersystems mit einer partiellen oder kompletten Verlegung des Gefäßlumens durch einen echten Thrombus oder einen Tumor auftreten. Mehrere lokale und systemische Faktoren spielen in Entstehung der PT eine wichtige Rolle. Nicht selten wird diese Erkrankung erst spät diagnostiziert. Die Ausdehnung kann entweder als isolierter Verschluss der V. portae verlaufen oder sich bis in die intrahepatischen Äste, in die V. lienales oder Mesenterialvenen ausbreiten. Von dem Befall und der Ausbreitung der Thrombose hängen die Schwere und die Intensität der Symptome, die Therapiemöglichkeiten sowie die Prognose ab. Aktuell wird in der akuten oder subakuten Phase der PT eine Antikoagulation mit NMH (niedermolekularem Heparin) empfohlen. Ziel der Behandlung ist, die kausalen Faktoren zu eliminieren, die Ausbreitung der Thrombose zu vermeiden und den Fluss in der Pfortader zu verbessern und ggfs. wiederherzustellen. Die Behandlung sollte schnellstmöglich (optimal in den ersten Tagen nach Diagnosesicherung) begonnen werden. Davon hängt der Erfolg der Therapie ab. Bei Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT und ohne zu Grunde liegende prothrombotische Erkrankung soll die Therapie bis maximal sechs Monate durchgeführt werden. Bei nachgewiesener erhöhter Thrombogenität oder anamnesisch bekannter positiver Familienanamnese wird bei fehlenden Kontraindikationen eine dauerhafte Antikoagulationstherapie empfohlen. In der chronischen Phase zeigen sich leider in vielen Fällen mehrere Kontraindikationen gegenüber einer Antikoagulationstherapie. Das Nutzen der Antikoagulation ist nicht belegt und sollte individuell diskutiert werden. Manche Arbeitsgruppen empfehlen, bei bereits vorbestehender kaverner Transformation und bei Patienten mit erhöhter Thrombogenität, eine prophylaktische Therapie mit NMH in halbtherapeutischer Dosierung. Diese soll die weitere Ausbreitung der Thrombose (hauptsächlich den Einbruch in die V. mesenterica superior) minimieren.

Wir konnten in unserer retrospektiven Analyse von 149 Patienten am UKT zu folgenden Ergebnissen kommen:

1. Unter einer Antikoagulationstherapie mit NMH konnte eine Rekanalisation der Thrombose bei 50% Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT erreicht werden ($p < 0,001$). Bei Patienten mit chronischer PT konnte dagegen keine Rückbildung erzielt werden.
2. Ein chronisch-stabiler Verlauf (Stabilisierung der Erkrankung) des Verschlusses konnte unter der Behandlung mit NMH bei 45,5% Patienten mit akuter PT und 89% mit chronischer PT ($p < 0,001$) beobachtet werden.
3. Eine Zunahme der Thrombose konnte unter der Behandlung deutlich seltener als bei nicht behandelten Patienten nachgewiesen werden ($p < 0,0396$).

4. Es zeigte sich signifikant ($p < 0,001$), dass eine Rückbildung der Thrombose ausschließlich unter der Antikoagulationstherapie zu erreichen war.
5. Komplikationen einer Antikoagulationstherapie (wie z.B diffuse, starke Blutungen mit Exitus) traten mit $< 5\%$ nur selten auf.
6. Eine Antikoagulationstherapie von Malignompatienten ist auf Grund eines hohen Risikos eines Thrombose-Rezidivs und Blutungskomplikationen häufig erschwert. Eine Behandlung mit NMH (in halbtherapeutischer Dosierung) konnte beim Vorliegen einer Neoplasie ausschließlich bei Patienten mit dem Nachweis einer akuten PT durchgeführt werden ($p < 0,001$). Bei einer chronischen PT konnten eine Antikoagulation hier auf Grund von vielen Kontraindikationen nicht durchgeführt werden.
7. Leider konnte trotz Therapie bei den Patienten mit einer PT und einer Neoplasie keine Rekanalisation der Thrombose erreicht werden ($p < 0,001$).
8. Unsere Auswertung zeigte, dass die Tumorpatienten mit einer chronischer PT signifikant häufiger (93,4%) als die Patienten mit einer akuter PT (38,8%) verstarben ($p < 0,001$).
9. Ein chronisch-stabiler Verlauf (eine Stabilisierung der Erkrankung) konnte unter der Therapie mit NMH in halbtherapeutischer Dosierung bei 88,9% Patienten mit akutem Verschluss erreicht werden ($p < 0,0206$).
10. Trotz entsprechender Behandlung konnte eine Progression der Thrombose in nur 11,1% der Fälle beobachtet werden.
11. Somit konnte eine prophylaktische Wirkung des NMH in der Prävention von rezidivierenden Thrombosen bei Tumorpatienten nachgewiesen werden.
12. Eine Antikoagulationstherapie konnte bei allen Leberzirrhose-Patienten mit akuter PT, unabhängig vom CHILD Stadium der Erkrankung durchgeführt werden ($p < 0,001$).
13. Bei Patienten mit dem Nachweis einer chronischen PT und einer Leberzirrhose konnte die Behandlung aufgrund von Kontraindikationen in nur 7% durchgeführt werden
14. Als Therapie der Wahl wurde hauptsächlich ein NMH verwendet.
15. Eine Rückbildung der Thrombose konnte hauptsächlich bei Patienten im beginnenden Stadium der Leberzirrhose (Child-A, B) erreicht werden. Die Rekanalisationsrate unter der Antikoagulationstherapie lag bei 52%
16. Ein stabiler Krankheitsverlauf konnte unter der Behandlung mit NMH bei 44% Patienten erzielt werden ($p < 0,0016$).
17. Blutungskomplikationen im Rahmen der Antikoagulation traten bei 8% Patienten auf.
18. Von allen nicht behandelten Patienten zeigte sich in 92% Fällen ein chronischer Gefäßverschluss und in 8% eine Zunahme der Thrombose. Insgesamt 46% der nicht behandelten Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Ein letaler Verlauf unter Antikoagulation konnte ausschließlich im weitfortgeschrittenen Stadium (Child-C) der Leberzirrhose beobachtet werden ($p < 0,128$).

6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Jain und S. Nijhawan, „Portal vein thrombosis: etiology and clinical outcome of cirrhosis and malignancy-related non-cirrhotic, non-tumoral extrahepatic portal venous obstruction,“ *World J Gastroenterol*, pp. 5288-9., Oktober 2007.
- [2] J. Hoekstra und H. Janssen, „Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis,“ *Neth J Med*, pp. 67:46-53, Februar 2009.
- [3] I. Koop, *Gastroenterologie compact*, Thieme, 2013.
- [4] T. Hall, G. Garcea, M. Metcalfe, D. Bilku und A. Dennison, „Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review,“ *World Journal of Surgery*, pp. 35-11:2510-2520, November 2011.
- [5] J.-Y. Meuwly, A.-L. Saverot-Chevalier und G. Sgourdos, „Pfortaderthrombose,“ *Schweiz Med Forum*, pp. 6:119-125, Dezember 2012.
- [6] B. Condat und D. Valla, „Nonmalignant portal vein thrombosis in adults,“ *Nature clinical practice. Gastroenterology and hepatology*, pp. 3(9):505-515, September 2006.
- [7] F. Ponziani, M. Zocco, C. Campanale, E. Rinninella, A. Tortora, L. Di Maurizio, G. Bombardieri, R. De Cristofaro, A. De Gaetano, R. Landolfi und A. Gasbarrini, „Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment,“ *World journal of gastroenterology*, pp. 16(2): 143-155, Januar 2010.
- [8] Y. Chawla, A. Duseja und R. Dhiman, „Review article: the modern management of portal vein thrombosis,“ *Alimentary pharmacology and therapeutics*, pp. 30(9):881-894, November 2009.
- [9] N. Poddar, B. Avezbakiyev, Z. He, M. Jiang, A. Gohari und J. Chen Wang, „Hepatocellular Carcinoma Presenting as an Incidental Isolated Malignant Portal Vein Thrombosis,“ *Journal of Gastrointestinal Cancer*, pp. 486-489, September 2012.
- [10] A. Plessier, P. E. Rautou und D. C. Valla, „Management of hepatic vascular diseases,“ *Journal of Hepatology*, pp. 25-38, Vol.56 2012.
- [11] K. K. Sogaard, E. Horváth-Puhó, H. Grønbaek, P. Jepsen, H. Vilstrup und H. T. Sørensen, „Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study,“ *Am J Gastroenterol.*, pp. 96-101, Januar 2009.
- [12] A. Aldawood, Y. Arabi, A. Aljumah, A. Alsaadi, A. Rishu, H. Aldorzi, S. Alqahtani, M. Alsultan und A. Felemban, „The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients,“ *Thromb J.*, p. 18:9(1), Januar 2011.

-
- [13] E. A. Tsochatzis, M. Senzolo, G. Germani, A. Gatt und A. K. Burroughs, „Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis,“ *Alimentary pharmacology & therapeutics*, pp. 366-74, Februar 2010.
- [14] P. G. Northup, M. M. McMahon, A. P. Ruhl, S. E. Altschuler, A. Volk-Bednarz, S. H. Caldwell und C. L. Berg, „Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism,“ *The American journal of gastroenterology*, pp. 1524-8, Juli 2006.
- [15] T. Lisman, S. H. Caldwell, A. K. Burroughs, P. G. Northup, M. Senzolo, R. T. Stravitz, A. Tripodi, J. F. Trotter, D. C. Valla und R. J. Porte, „Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs,“ *J Hepatol.*, pp. 362-71, August 2010.
- [16] T. Lisman und R. J. Porte, „Rebalanced hemostasis in patients with liver disease:evidence and clinical consequences,“ *Blood*, p. 878–885, August 2010.
- [17] D. Zhang, J. Hao und N. Yang , „Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis.,“ *J Gastroenterol Hepatol.*, pp. 116-21, Januar 2010.
- [18] F. Violi, „Hemostasis in chronic liver disease,“ *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, p. 2065–2066, September 2006.
- [19] V. Shah, „Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension,“ *J Clin Gastroenterol*, pp. 259-61, November 2007.
- [20] A. Jones , D. L. Stockton, A. J. Simpson und J. T. Murchison, „Idiopathic venous thromboembolic disease is associated with a poorer prognosis from subsequent malignancy,“ *Br J Cancer.*, pp. 840-2, September 2009.
- [21] A. A. Khorana, C. O’Connell, G. Agnelli, H. A. Liebman und A. Y. Lee, „Incidental Venous Thromboembolism in Oncology Patients,“ p. 2602–2604, Dezember 2012.
- [22] N. Hidajat, H. Stobbe, V. Griesshaber, R. J. Schroder und R. Felix, „Portal vein thrombosis: etiology, diagnostic strategy, therapy and management,“ *VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten.*, pp. 81-92, Mai 2005.
- [23] G. Huard und M. Bilodeau, „Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review.,“ *International journal of hepatology*, pp. Volume 2012 (2012), Article ID 672986, Mai 2012.
- [24] P. G. Northup, V. Sundaram, M. B. Fallon, K. R. Reddy, R. A. Balogun und A. J. Sanyal, „Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease,“ *J Thromb Haemost*, pp. 2-9, Juni 2008.
- [25] D. Colaizzo, L. Amitrano, G. Tiscia, G. Scenna, E. Grandone, A. Guardascione, V. Brancaccio und M. Margaglione, „The JAK2 V617F mutation frequently

- occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, p. 55–61, Mai 2006.
- [26] A. Gerbes und V. Gülberg, „Aszites, Pfortaderthrombose und hepatische Enzephalopathie bei Leberzirrhose: Aktuelle Therapieempfehlungen," *Viszeralmedizin*, p. 28:297–303, Oktober 2012.
- [27] H. L. Janssen, A. Wijnhoud, E. B. Haagsma, S. H. van Uum, C. M. van Nieuwkerk, R. P. Adang, R. A. Chamuleau, J. van Hattum, F. P. Vleggaar, B. E. Hansen, F. R. Rosendaal und B. van Hoek, „Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival," *Gut* 2001, pp. 720-724, November 2001.
- [28] L. Amitrano, V. Brancaccio, M. Guardascione, M. Margaglione, M. Sacco, R. Martino, C. De Nucci, S. Mosca, L. Iannaccone, P. Ames, L. Romano und A. Balzano, „Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia," *Endoscopy*, pp. 34(7): 535-8, Juli 2002.
- [29] A. Plessier, S. Darwish-Murad, M. Hernandez-Guerra, Y. Consigny, F. Fabris, J. Trebicka, J. Heller, I. Morard, L. Lasser, P. Langlet, M. Denninger, D. Vidaud, B. Condat, A. Hadengue, M. Primignani, J. Garcia-Pagan, H. Janssen, D. Valla und European Network for Vascular Disorders of the Liv, „Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study," *Hepatology*, pp. 51(1):210-8, Januar 2010.
- [30] F. L. Filmognari und F. Violi, „Portal vein thrombosis in liver cirrhosis," *Internal and Emergency Medicine*, pp. 213-218, September 2008.
- [31] M. Zocco, E. Di Stasio, R. De Cristofaro, M. Novi, M. Aniora, F. Ponziani, L. Riccardi, S. Lancellotti, A. Santoliquido, R. Flore, M. Pompili, G. Rapaccini, P. Tondi, G. Gasbarrini, R. Landolfi und A. Gasbarrini, „Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development," *Journal of hepatology*, pp. 51(4):682-9, Oktober 2009.
- [32] Y. Bayraktar und O. Harmanci, „Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels," *World journal of gastroenterology*, pp. 12(8):1165-74, 28 Februar 2006.
- [33] C. Eipel, K. Abshagen und B. Vollmar, „Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited," *World Journal of Gastroenterology*, p. 16(48): 6046–6057, Dezember 2010.
- [34] a. Tripodi, Q. M. Anstee, K. K. Sogaard, M. Primignani und D. C. Valla, „Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences," *J Thromb Haemost*, pp. 1713-23, September 2011.

- [35] R. Khanna und S. K. Sarin, „Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management,“ *Journal of Hepatology*, p. 421–441, April 2013.
- [36] G. Maleux, E. Willems, S. Fieuws, S. Heye, J. Vaninbroux, W. Laleman, D. Cassiman, C. Verslype und F. Nevens, „Prospective study comparing different indirect methods to measure portal pressure,“ *Journal of vascular and interventional radiology*, pp. 22(11):1553-8, November 2011.
- [37] T. Smith, C. Kim, A. Smith, G. Janas, M. Miller, D. Sopko und P. Suhocki, „Hepatic venous pressure measurements: comparison of end-hole and balloon catheter methods,“ *Journal of vascular and interventional radiology*, pp. 23(2):219-26.e6, Februar 2012.
- [38] D. Scholtze, S. Hartmeier und B. Müllhaupt, „Aszites bei Leberzirrhose: Wie behandeln?,“ *Schweiz Med Forum*, p. 6:237–242, März 2006.
- [39] G. Silva-Junior, F. Turon, V. Hernandez-Gea, A. Darnell, A. García-Criado und J. C. García-Pagán, „Unexpected disappearance of portal cavernoma on long-term anticoagulation,“ *J Hepatol.*, pp. 0168-8278, April 2014.
- [40] O. Harmanci und Y. Bayraktar, „Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes,“ *World journal of gastroenterology*, pp. 13(18):2535-40, Mai 2007.
- [41] R. de Franchis und Baveno V Faculty., „Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension,“ *J Hepatol.*, pp. 762-8, Oktober 2010.
- [42] K. Bari und G. Garcia-Tsao, „Treatment of portal hypertension,“ *World J Gastroenterol.*, pp. 1166-75, März 2012.
- [43] S. Nusrat, M. S. Khan, J. Fazili und M. F. Madhoun, „Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment,“ *World J Gastroenterol.*, pp. 5442-5460, Mai 2014.
- [44] L. Amitrano, M. A. Guardascione, V. Brancaccio, M. Margaglione, F. Manguso und L. Iannaccone, „Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis,“ *J Hepatol.*, p. 736–741, Mai 2004.
- [45] O. Harmanci, O. Ersoy, A. Gurgey, Y. Buyukasik, G. Gedikoglu, F. Balkanci, B. Sivri und Y. Bayraktar, „The etiologic distribution of thrombophilic factors in chronic portal vein thrombosis,“ *J Clin Gastroenterol.*, pp. 521-7, Mai 2007.
- [46] W. C. Aird, „Vascular bed-specific thrombosis,“ *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, p. 283–291, Juli 2007.
- [47] A. Mangia, M. R. Villani, G. Cappucci, R. Santoro, R. Ricciardi, D. Facciorusso, G. Leandro, N. Caruso und A. Andriulli, „Causes of portal venous thrombosis in

- cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors," *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, pp. 745-51, Juli 2005.
- [48] L. Amitrano, P. R. Ames, M. A. Guardascione, L. R. Lopez, A. Menchise, V. Brancaccio, L. Iannaccone und A. Balzano, „Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome: role in portal vein thrombosis in patients with and without liver cirrhosis," *Clin Appl Thromb Hemost*, pp. 367-70, August 2011.
- [49] S. Seijo, A. García-Criado, A. Darnell und J. C. García-Pagán, „Diagnosis and treatment of portal thrombosis in liver cirrhosis," *Gastroenterol Hepatol*, pp. 660-666, November 2012.
- [50] N. Ueno, A. Sasaki, T. Tomiyama, S. Tano und K. Kimura, „Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein.," *J Clin Ultrasound*, pp. 227-33., Juni 1997.
- [51] A. M. Bach, L. E. Hann, K. T. Brown, G. I. Getrajdman, S. K. Herman, Y. Fong und L. H. Blumgart, „Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography," *Radiology*, pp. 149-54, Oktober 1996.
- [52] Z. Z. Song, M. Huang, T. A. Jiang, Q. Y. Zhao, L. Yao, Y. Mou, J. K. Zhao, J. Y. Ao, F. Chen und Y. Chen, „Diagnosis of portal vein thrombosis discontinued with liver tumors in patients with liver cirrhosis and tumors by contrast-enhanced US: A pilot study," *European Journal of Radiology*, pp. 185-188, August 2010.
- [53] D. Sacerdoti, G. Serianni, S. Gaiani, M. Bolognesi, G. Bombonato und A. Gatta, „Thrombosis of the portal venous system," *J Ultrasound.*, pp. 12-21, März 2007.
- [54] F. Piscaglia, A. Gianstefani, M. Ravaioli, R. Golfieri, A. Cappelli, E. Giampalma, E. Sagrini, G. Imbriaco, A. D. Pinna und L. Bolondi, „Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation†," *Liver Transplantation*, p. 658–667, Mai 2010.
- [55] M. E. Tublin, G. D. Dodd und R. L. Baron, „Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics," *AJR Am J Roentgenol*, pp. 719-23, März 1997.
- [56] M. W. Spaander, J. E. Hansen, H. R. Van Buuren, F. G. Leebeek und H. A. Janssen, „Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding," *Journal of Thrombosis und Haemostasis*, p. 452–459, März 2013.
- [57] T. C. Hall, G. Garcea, M. Metcalfe, D. Bilk, A. Rajesh und A. Dennison, „Impact of anticoagulation on outcomes in acute non-cirrhotic and non- malignant portal vein thrombosis: a retrospective observational study," *Hepatogastroenterology*, pp. 311-7, März 2013.

- [58] W. Ageno, F. Dentali, M. P. Donadini und A. Squizzato, „Optimal treatment duration of venous thrombosis,“ *Journal of thrombosis and haemostasis*, pp. 151-60, Juni 2013.
- [59] P. G. Northup und S. H. Caldwell, „Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician,“ *Clin Gastroenterol Hepatol.* , pp. 1064-74, September 2013.
- [60] M. Romero-Gómez, R. Gutierrez-Tous und D. Delgado-Mije, „Anticoagulation therapy for recent portal vein thrombosis in a patient with liver cirrhosis suffering from variceal rebleeding,“ *Gastroenterology*, p. 2095, Juni 2002.
- [61] H. Maruyama, M. Takahashi, T. Shimada und O. Yokosuka, „Emergency anticoagulation treatment for cirrhosis patients with portal vein thrombosis and acute variceal bleeding,“ *cand J Gastroenterol*, pp. 686-91, Juni 2012.
- [62] S. S. Congly und S. S. Lee, „Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used,“ *Current Gastroenterology Reports*, p. 15:306, Januar 2013.
- [63] F. Ponziani, M. Zocco, A. Tortora und A. Gasbarrini, „Is there a role for anticoagulants in portal vein thrombosis management in cirrhotic patients?,“ *Expert Opin Pharmacother*, pp. 1479-87, Juni 2010.
- [64] P. G. Northup und N. M. Intagliata, „Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know,“ *Liver International*, p. 4–6, November 2010.
- [65] X. Qi, G. Han, K. Wu und D. Fan, „Anticoagulation for Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis,“ *The American Journal of Medicine*, pp. 19-20, September 2010.
- [66] W. S. Park, H. I. Kim, B. J. Jeon , S. H. Kim und S. O. Lee, „Should anticoagulants be administered for portal vein thrombosis associated with acute pancreatitis,“ *World J Gastroenterol.*, pp. 6168-71, November 2012.
- [67] J. C. Garcia-Pagan und D. C. Valla, „Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis?,“ *Journal of Hepatology*, p. 632–634, Oktober 2009.
- [68] K. I. Rodriguez-Castro, P. Simioni, P. Burra und M. Senzolo, „Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis,“ *Liver Int.*, pp. 1465-76, November 2012.
- [69] M. J. García-Fuster, N. Abdilla , M. J. Fabiá, C. Fernández, V. Oliver und M. J. Forner, „Venous thromboembolism and liver cirrhosis,“ *Rev Esp Enferm Dig*, pp. 259-62, Mai 2008.
- [70] M. Senzolo, T. M. Sartori, V. Rossetto, P. Burra, U. Cillo, P. Boccagni, D. Gasparini, D. Miotto, P. Simioni, E. Tsochatzis und K. A. Burroughs, „Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis,“ *Liver International*, p. 919–927, Volume 32, Issue 6, Juli 2012.

- [71] L. P. Bechmann , M. Sichau, M. Wichert, G. Gerken, K. Kröger und P. Hilgard, „Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis,“ *civer international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, pp. 75-82, Januar 2011.
- [72] H. Qi, G. Han und D. Fan, „Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis,“ *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, pp. 435-46, Juli 2014.
- [73] E. Villa, C. Cammà, M. Marietta, M. Luongo, R. Critelli, S. Colopi, C. Tata, R. Zecchini, S. Gitto, S. Petta, B. Lei, V. Bernabucci, R. Vukotic, N. De Maria, F. Schepis, A. Karampatou, C. Caporali, L. Simoni, M. Del Buono, B. Zambotto, E. Turola, G. Fornaciari, S. Schianchi, A. Ferrari und D. Valla, „Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis,“ *Gastroenterology*, p. 1253–1260, November 2012.
- [74] A. Aggarwal, K. Puri und S. Liangpunsakul, „Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: Systematic review,“ *World J Gastroenterol*, pp. 5737-5745, Mai 2014.
- [75] R. Sardar , S. Chatterjee und D. Mukherjee, „Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials.,“ *Drugs.* , pp. 1171-82, Juli 2013 .
- [76] T. van der Hulle, P. L. den Exter, J. Kooiman , J. J. van der Hoeven, M. V. Huisman und F. A. Klok , „Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism,“ *J Thromb Haemost*, Mai 2014
- [77] N. Kang und D. M. Sobieraj, „Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism,“ *Thromb Res*, pp. 1145-5, Juni 2014.
- [78] S. K. Kakkos, G. I. Kirkilesis und I. A. Tsolakis, „Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials,“ *Eur J Vasc Endovasc Surg*, Juni 2014.
- [79] L. d. E. Paul, J. Kooiman, T. van der Hulle und M. V. Huisman, „New anticoagulants in the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism,“ *Best Practice & Research Clinical Haematology*, p. 163–169, Juni 2013.
- [80] R. Coleman und P. MacCallum, „Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer,“ *British Journal of Cancer* , p. 17 – S23, Januar 2010.

- [81] C. Ay und I. Pabinger, „Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Current strategies and new therapeutic options.“, *Hamostaseologie*, pp. 139-44, Februar 2012.
- [82] A. Y. Lee, „Treatment of venous thromboembolism in cancer patients“, *Best Pract Res Clin Haematol.*, pp. 93-101, März 2009.
- [83] A. A. Khorana, „Cancer and coagulation“, *Am J Hematol*, pp. 82-7, Mai 2012 .
- [84] C. Wharin und V. Tagalakis, „Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants“, *Blood Reviews*, p. 1–8, Januar 2014.
- [85] J. Hoekstra, E. L. Bresser, J. H. Smalberg, M. W. Spaander, F. G. Leebeek und H. A. Janssen, „Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms“, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, p. 2208–2214, November 2011.
- [86] J. Winters und D. Garcia, „Cancer-associated thrombosis“, *Hematol Oncol Clin North Am*, pp. 695 -707, August 2010.
- [87] T. Lisman, P. W. Kamphuisen, P. G. Northup und R. J. Porte, „Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – Possibilities and caveats“, *Journal of Hepatology*, p. 358–366, August 2013.
- [88] W. Ageno, M. Galli, A. Squizzato und F. Dentali, „Is there a role for timely diagnosis and early anticoagulant treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis?“, *Internal and Emergency Medicine*, p. 195–196, September 2008.
- [89] F. Ponziani, M. Zocco, M. Garcovich, M. D'Aversa, D. Roccarina und A. Gasbarrini, „What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective“, *World J Gastroenterol*, pp. 5014-20, September 2012.
- [90] B. Condat, F. Pessione , S. Hillaire, M. H. Denninger, M. C. Guillin, M. Poliquin, A. Hadengue, S. Erlinger und D. Valla, „Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy“, *Gastroenterology*, pp. 490-7, Februar 2001.
- [91] M. G. Delgado, S. Seijo, I. Yepes, L. Achécar, M. V. Catalina, A. García-Criado, J. G. Abrales, J. de la Peña, R. Bañares, A. Albillos, J. Bosch und J. C. García-Pagán , „Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis“, *Clin Gastroenterol Hepatol*, pp. 776-83, Juli 2012.
- [92] M. Cai, K. Zhu, W. Huang, X. Meng, K. He, B. Zhou, Y. Guo, J. Chen, H. Shan, S. Sando, E. J. Carey, H. E. Vargas, T. J. Byrne, D. D. Douglas, M. E. Harrison, J. Rakela und B. A. Aql, „Portal vein thrombosis in patients with end stage liver

- disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation," *Dig Dis Sci*, pp. 1776-80, Juni 2013.
- [93] L. Amitrano, M. A. Guardascione, A. Menchise, R. Martino, M. Scaglione, S. Giovine, L. Romano und A. Balzano, „Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis," *J Clin Gastroenterol*, pp. 448-51, Juli 2010.
- [94] K. T. Werner, S. Sando, E. J. Carey, H. E. Vargas, T. J. Byrne, D. D. Douglas, M. E. Harrison, J. Rakela und B. A. Aql, „Portal Vein Thrombosis in Patients with End Stage Liver Disease Awaiting Liver Transplantation: Outcome of Anticoagulation," *Digestive diseases and sciences.*, pp. 1776-80, Juni 2013.
- [95] N. Kinjo, H. Kawanaka, T. Akahoshi, Y. Matsumoto, M. Kamori, Y. Nagao, N. Hashimoto, H. Uehara, M. Tomikawa, K. Shirabe und Y. Maehara, „Portal vein thrombosis in liver cirrhosis," *World Journal of Hepatology*, p. 6(2): 64–71, Februar 2014.
- [96] B. Luther, *Kompaktwissen Gefäßchirurgie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*, Springer, 2007.
- [97] C. D. Valla, „Thrombosis and anticoagulation in liver disease," *Hepatology*, p. 1384–1393, April 2008.
- [98] B. D. Confer, I. Hanouneh, M. Gomes und M. C. Alraies, „Is anticoagulation appropriate for all patients with portal vein thrombosis?," *Cleve Clin J Med*, pp. 611-3, Oktober 2013.
- [99] A. Singhal, A. Karachristos, M. Bromberg, E. Daly, M. Maloo und A. Jain, „Hypercoagulability in end-stage liver disease: prevalence and its correlation with severity of liver disease and portal vein thrombosis," *Clinical and applied thrombosis hemostasis*, pp. 18(6):594-8, November 2012.
- [100] S. Parikh, R. Shah und P. Kapoor, „Portal Vein Thrombosis," *The American Journal of Medicine*, pp. Volume 123, Issue 2, Pages 111–119, Februar 2010.
- [101] R. Rajani, E. Björnsson, A. Bergquist, A. Danielsson, A. Gustavsson, O. Grip, T. Melin, P. Sangfelt, S. Wallerstedt und S. Almer, „The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study," *Alimentary pharmacology and therapeutics*, pp. 32(9):1154-62, November 2010.
- [102] A. Luca, S. Caruso, M. Milazzo, G. Marrone, G. Mamone, F. Crinò, L. Maruzzelli, R. Miraglia, G. Floridia und G. Vizzini, „Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis," *Radiology*, pp. 265(1):124-32, Oktober 2012.

- [103] F. Charlotte, D. Bachir, M. Nénert, P. Mavier, F. Galactéros, D. Dhumeaux und E. Zafrani, „Vascular lesions of the liver in sickle cell disease. A clinicopathological study in 26 living patients.“ *Arch Pathol Lab Med*, pp. 119(1):46-52, Januar 1995.
- [104] O. Ilesanmi, „Pathological basis of symptoms and crises in sickle cell disorder: implications for counseling and psychotherapy.“ *Hematol Rep*, p. doi: 10.4081/hr.2010.e2. Epub 2010 Apr 13, Januar 2010.
- [105] C. Francoz, J. Belghiti, V. Vilgrain, D. Sommacale, V. Paradis, B. Condat, MH. Denninger, A. Sauvanet, D. Valla, F. Durand. „Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation.“ *Gut*. Dezember 2005; 54:691–697;
- [106] G. Herold und Mitarbeiter, „Innere Medizin“ 2014

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon
APC	Aktiviertes-Protein-C
AT III	Antithrombin III
BLVD	Geblockter Lebervenenendruck
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
FLVD	Freier Lebervenenendruck
HCC	Cholangiozelluläres Karzinom
HIT II	Heparininduzierte Thrombozytopenie II
JAK-2	Janus kinase 2
LVGD	Lebervenengradient
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAC	Neue orale Antikoaganzien
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PH	Portale Hypertonie
PT	Pfortaderthrombose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAP	Systems, Applications & Products in Data Processing
Tab.	Tabelle
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic Shunt
UFH	Unfraktioniertes Heparin

UKT	Universitätsklinikum Tübingen
V.	Vene

8. ABBILDUNGS-/TABELLENVERZEICHNIS

Abb. 1 Blutgerinnung: Gerinnungskaskade (Quelle ARZT & PRAXIS Verlags gmbH)	6
Abb. 2 Leberblutkreislauf (Leberläppchen,Lebersinusoiden).....	7
Abb. 3 Das Pfortadersystem - IMC International Medical College	14
Abb. 4 Siemens MS CT Bilder in pv Kontrastierungsphase nach Gabe 100 ml Ultravist 370. Patient mit einem HCC und einer PT sowie einer tumorbedingte PT Infiltration .	17
Abb. 5 Siemens MS CT Bilder in pv Kontrastierungsphase nach Gabe 100 ml Ultravist 370.Patient mit einem HCC und reiner langerstreckigen Thrombose ohne CA Infiltration.....	18
Abb. 6 Patienten Data- Datenbogen	26
Abb. 7 Geschlechtsverteilung.....	27
Abb. 8 Akute und chronische PT- Verteilung nach Geschlecht.....	27
Abb. 9 Akute und chronische PT- Verteilung nach Geschlecht.....	28
Abb. 10 Ätiologie der akuten PT.....	29
Abb. 11 Abdominelle Inflammation.....	30
Abb. 12 Ätiologie der chronischen PT	31
Abb. 13 Ätiologien der akuten und chronischen PT	31
Abb. 14 Ausdehnungsverteilung	33
Abb. 15 Behandlung der akuten PT.....	34
Abb. 16 Akute PT-Therapie	35
Abb. 17 Chronische PT-Therapie	36
Abb. 18 Akute PT-Verlauf unter Therapie.....	37
Abb. 19 Chronische PT-Verlauf unter Behandlung	40
Abb. 20 Statistische Auswertung: Dauer und rückläufige Thrombose	41
Abb. 21 Statistische Auswertung: Dauer und chronische Thrombose	42
Abb. 22 Statistische Auswertung: Dauer und zunehmende Thrombose	42
Abb. 23 Statistische Auswertung: Dauer und Exitus	43
Abb. 24 Statistische Auswertung: Verlauf unter Behandlung.....	43
Abb. 25 Statistische Auswertung: Verlauf unter Behandlung.....	44
Abb. 26 Statistische Auswertung: Verlauf unter Behandlung.....	44
Abb. 27 Statistische Auswertung: Tod und Behandlung.....	44
Abb. 28 Tumorerkrankung-Verteilung.....	45
Abb. 29 Geschlechtsverteilung –Tumorerkrankung.....	46
Abb. 30 Alle Tumorerkrankungen und Ausdehnung	47
Abb. 31 Tumorerkrankung-akute PT-Ausdehnung.....	48
Abb. 32 Tumorerkrankung-chronische PT-Ausdehnung	48
Abb. 33 Tumorerkrankung-akute PT-Therapie	49
Abb. 34 Tumorpatienten-Verlauf unter Therapie (akute PT).....	50
Abb. 35 Tumorpatienten-Verlauf ohne Therapie	51
Abb. 36 Chronischer Verschluss bei Tumorpatienten.....	51

Abb. 37 Zunahme der Thrombose bei Tumorpatienten	52
Abb. 38 Tod bei Tumorpatienten	52
Abb. 39 Verteilung der PT bei Patienten mit Leberzirrhose	53
Abb. 40 Leberzirrhose- akute und chronische PT	54
Abb. 41 Stadien der Leberzirrhose und Unterteilung nach akuter und chronischer PT .	55
Abb. 42 Zirrhosestadien	56
Abb. 43 Ausdehnung der PT bei Leberzirrhose	57
Abb. 44 Therapie bei akuter PT und Leberzirrhose	57
Abb. 45 Chronische PT bei Leberzirrhose-Therapie.....	58
Abb. 46 Stadium der Leberzirrhose und Behandlung	58
Abb. 47 PT bei Leberzirrhose-Therapie	59
Abb. 48 PT bei Leberzirrhose Verlauf unter Therapie.....	61
Abb. 49 PT bei Leberzirrhose Verlauf ohne Therapie	62
Abb. 50 Zirrhosestadium und Verlauf	63
Abb. 51 Zirrhosestadium und Verlauf-2	63
Abb. 52 Zirrhosestadium-Tod	64
Tab.1 Lokale Faktoren der PT.....	8
Tab.2 Systemische Faktoren	9
Tab.3 Child-Pugh-Kriterien	11

9. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. R. R. Plentz, Geschäftsführender Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. R. R. Plentz.

Die Erhebung und die statistische Auswertung der Daten wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Herr Prof. Dr. R.R Plentz hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Tübingen, den 23.07.2015

10.DANKSAGUNG

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. R. R. Plentz bedanken, Sie brachten mir sehr viel Geduld entgegen und sorgten mit wertvollen Ratschlägen und Ideen für das Gelingen dieser Arbeit.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meinen Ehemann für die Ruhe und Geduld und die liebevolle Unterstützung, womit er mich immer wieder aufgemuntert hat.