

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Milzvolumen als diagnostischer Parameter bei Leberzirrhose und
der Morbidität durch portale Hypertension

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Rjasanow

aus Karl-Marx-Stadt

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Formelverzeichnis	7
Abstrakt	8
Abstract	10
1 Einleitung	12
1.1 Chronische Lebererkrankungen	12
1.1.1 Bedeutung der Leberzirrhose	12
1.1.2 Bedeutung und Folgen portaler Hypertension	12
1.1.3 Splenomegalie bei Leberzirrhose und portaler Hypertension	13
1.2 Pathogenese der Portalen Hypertension	14
1.2.1 Entstehung- backward flow theory	14
1.2.2 Entstehung- forward flow theory	15
1.2.3 Rolle der Milz bei Portaler Hypertension	15
1.3 Diagnostik	17
1.3.1 Diagnostik der Leberzirrhose	17
1.3.2 Diagnostik der Portalen Hypertension	19
1.3.3 Milzgröße in der Diagnostik portaler Hypertension	21
1.4 Fragestellung	22
2 Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv, Durchführung	24
2.2 Ausschlusskriterien	25
2.3 Datenerhebung	26
2.3.1 Leberfunktionstests	26
2.3.2 Milzvolumetrie	29
2.3.3 Milzindex	32
2.3.4 Evaluation Portaler Hypertension	33
2.3.5 PSR	33
2.4 Statistische Analyse	34
3 Ergebnisse	35

3.1 Gesamtkohorte	35
3.1.1 Deskriptive Analyse.....	35
3.1.2 Milzvolumetrie	36
3.1.3 Korrelationen.....	39
3.1.4 Portosystemische Kollateralen.....	39
3.1.5 Folgen und Komplikationen portaler Hypertension.....	46
3.2 Kohorte mit HVPG-Messung	48
3.2.1 Deskriptive Analyse.....	48
3.2.2 HVPG-Abnahme durch TIPSS-Intervention	48
3.2.3 Korrelationen.....	49
4 Diskussion.....	51
4.1 Milzvolumetrie bei Leberzirrhose?	51
4.2 Milzindex und Leberfunktion.....	51
4.3 LiMAx und Leberfunktion	52
4.4 Milzindex und Portale Hypertension	53
4.5 LiMAx und portale Hypertension	55
4.6 Milzindex und HVPG.....	56
4.7 Limitationen der vorliegenden Arbeit und Ausblick	58
5 Zusammenfassung	59
6 Literaturverzeichnis	60
7 Anhang	68
7.1 Eidesstattliche Versicherung	68
7.2 Lebenslauf	69
7.3 Publikationsliste	70
7.4 Danksagung.....	71

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmune Hepatitis
CT	Computertomographie
FHVP	free hepatic venous pressure
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HVPG	hepatic venous pressure gradient
INR	International Normalized Ratio
LiMAx	Liver Maximum Capacity
MELD	Model for End stage of Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	nitric oxide
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PSR	platelet count to spleen size ratio
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt-Stent
WHVP	wedged hepatic venous pressure

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Ermittlung des Child-Pugh-Scores
- Tab. 2: Interpretation des Child-Pugh-Scores
- Tab. 3: Spearman-Korrelationen zwischen Milzvolumen und Körperoberfläche, -gewicht, -größe und BMI
- Tab. 4: Einteilung der Schweregrade von Aszites
- Tab. 5: Klinische und laborchemische Charakteristika
- Tab. 6: Ätiologie der Leberzirrhose
- Tab. 7: Ergebnisse der Milzvolumetrie
- Tab. 8: Verteilung des Milzindex in den Child-Pugh-Gruppen
- Tab. 9: Spearman-Korrelationen von LiMAX-Wert und Milzindex
- Tab. 10: Prävalenz von Kollateralkreisläufen
- Tab. 11: Milzindex je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen
- Tab. 12: Milzindex [ml/m²] je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen und je Child-Pugh-Gruppe
- Tab. 13: LiMAX je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen
- Tab. 14: LiMAX-Werte [µg/kg/h] je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen und je Child-Pugh-Gruppe
- Tab. 15: Milzindex [ml/m²], PSR [1/ µl · mm], LiMAX-Wert [µg/kg/h], MELD-Score bei Prävalenz von Aszites, portosystemischen Kollateralen, Ösophagusvarizen, stattgehabter Varizenblutung
- Tab. 16: Klinische und laborchemische Charakteristika
- Tab. 17: HVPG vor und nach TIPSS-Intervention
- Tab. 18: Spearman-Korrelationen des präinterventionellen HVPG und des Milzindex

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schema der HVPG-Messung
- Abb. 2: Studiendesign
- Abb. 3: Durchführung des LiMAx-Testes
- Abb. 4: Markierung der Organkontur in der transversalen Ebene
- Abb. 5: Automatische Rekonstruktion der Umfangslinien des Organs
- Abb. 6: Darstellung des errechneten Organvolumens
- Abb. 7: Ermittlung des maximalen Milzdurchmessers in der transversalen Schnittebene
- Abb. 8: Ermittlung des maximalen Milzdurchmessers in der koronaren Schnittebene
- Abb. 9: Milzindex bei Patienten mit Leberzirrhose und Kontrollen
- Abb. 10: Verteilung des Milzindex in den Child-Pugh-Gruppen
- Abb. 11: Prävalenz portosystemischer Kollateralen insgesamt und Prävalenz von Ösophagusvarizen je Child-Pugh-Gruppe
- Abb. 12: Verteilung des Milzindex je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen
- Abb. 13: Verteilung des Milzindex je Child-Pugh-Gruppe und je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen
- Abb. 14: Verteilung des LiMAx-Wertes je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen
- Abb. 15: Verteilung der LiMAx-Werte je Child-Pugh-Gruppe und je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen
- Abb. 16: Verlauf des HVPG vor und nach TIPSS-Intervention

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des LiMAx-Wertes

Formel 2: Berechnung des MELD-Scores

Formel 3: Berechnung des Milzindex

Formel 4: Berechnung des HVPG

Formel 5: Berechnung des PSR

Abstrakt

Einleitung: Splenomegalie ist ein typischer Befund bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension. Kommt es dadurch zur Thrombo- und/oder Leukozytopenie, spricht man von Hypersplenismus. Es soll in dieser Arbeit primär die Frage geklärt werden, ob das Milzvolumen mit dem Schweregrad der Leberzirrhose und dem Vorliegen sowie den klinischen Folgezuständen portaler Hypertension wie beispielsweise Aszites assoziiert ist. Zudem wurde eine mögliche Assoziation des LiMAx-Testes, welcher die enzymatische Leberfunktion zuverlässig widerspiegelt, mit den klinischen Folgezuständen der portalen Hypertension untersucht.

Methoden: In diese retrospektive Analyse wurden zwischen 2008 und 2013 155 Patienten mit Leberzirrhose in allen Child-Pugh-Stadien eingeschlossen. Es wurden CT- (Computertomographie) oder MRT- (Magnetresonanztomographie) gestützte Volumetriemessungen der Milz durchgeführt und daraus der Milzindex berechnet (Quotient aus Milzvolumen und Körperoberfläche). Zur Evaluation der Leberfunktion wurden laborchemische Parameter, Child-Pugh-Score, MELD-Score (Model for End Stage of Liver Disease) sowie die enzymatische Leberfunktion mithilfe des LiMAx-Testes (Liver Maximum Capacity) erhoben. Gesondert betrachtet wurden 24 Patienten, bei denen im Rahmen einer TIPSS-Anlage (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt-Stent) periinterventionell der HVPG (hepatic venous pressure gradient), welcher den Portalvenendruck widerspiegelt, gemessen wurde.

Ergebnisse: Der Milzindex korreliert nicht mit Surrogatparametern der Leberfunktion, dem Child-Pugh-Score ($r = -0,15$, $p = 0,07$) oder MELD-Score ($r = -0,07$, $p = 0,39$) und verändert sich nicht signifikant zwischen den Child-Pugh-Stadien (je $p > 0,05$). Es bestand kein signifikanter Unterschied des Milzindex beim Vorliegen von Ösophagusvarizen ($p = 0,06$), portosystemischen Kollateralen ($p = 0,41$) oder beim Vorhandensein von Aszites ($p = 0,11$). Er zeigt keine Korrelation zum portalvenösen Druck, gemessen als HVPG ($r = -0,1$, $p = 0,64$).

Wir reproduzierten, dass der LiMAx-Test signifikant mit den Child-Pugh-Stadien abnimmt (je $p < 0,05$) und signifikant mit dem MELD-Score ($r = -0,71$, $p < 0,001$), dem Child-Pugh-Score ($r = -0,72$, $p < 0,001$) sowie Parametern der laborchemischen Leberfunktion korreliert. Beim Vorhandensein portosystemischer Kollateralen war er signifikant niedriger ($p = 0,007$).

Im Child-A-Stadium nahm er signifikant niedrigere Werte an, wenn portosystemische Kollateralen vorlagen ($p=0,02$); im Stadium B und C war der LiMAx bei Vorhandensein portosystemischer Kollateralen nicht signifikant verschieden (je $p>0,05$).

Zusammenfassung: Der Milzindex kann weder verlässlich zur Diskriminierung der Schwere einer Leberzirrhose noch in der Diagnostik portaler Hypertension und deren Komplikationen eingesetzt werden. Andere Methoden, wie die Messung der Milzelastizität und Risiko-Scores, die das Milzvolumen neben anderen Variablen integrieren, scheinen aussichtsreicher in der Diagnostik der portalen Hypertension.

Der LiMAx-Test eignet sich zur Evaluation der aktuellen Leberfunktionskapazität und ermöglicht darüber hinaus die Progredienz der Leberzirrhose zu evaluieren und klinische Folgezustände der portalen Hypertension zu detektieren. Eine Limitation in der Anwendung des LiMAx-Testes kann das Bestehen von portosystemischen Kollateralen sein.

Abstract

Introduction: Splenomegaly is a typical finding in patients with liver cirrhosis accompanied by portal hypertension. Frequently splenomegaly leads to thrombo- and/or leucocytopenia, then subsumed as hypersplenism. The subject of this investigation was primarily to assess the possible association between splenic volume and the severity of hepatic cirrhosis as well as the presence and complications of portal hypertension. Furthermore, we tested the possible association between LiMAx-testing, known to depict enzymatic liver function reliably, and the complications of portal hypertension.

Methods: In this retrospective study we included 155 subjects between 2008 and 2013 with hepatic cirrhosis of all Child-Pugh-classes. To assess splenic index (quotient of splenic volume to body surface area) spleen volumetries were derived from CT- (Computerized tomography) or MRI-scans (Magnetic Resonance Imaging). We evaluated liver function by laboratory parameters, investigation of Child-Pugh- and MELD-score (Model for End stage of Liver Disease) and with enzymatic liver function assessment by LiMAx-testing (liver maximum capacity).

A subgroup of 24 patients who received HVPG (hepatic venous pressure gradient) measurements during TIPSS-procedure (transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent) was examined separately as HVPG indirectly reflects portal venous pressure.

Results: Splenic index did neither correlate with laboratory parameters of liver function nor with Child-Pugh- ($r = -0,15$, $p = 0,07$) or MELD-Score ($r = -0,07$, $p = 0,39$). It did not differ along Child-Pugh-classes ($p > 0,05$) and could not discriminate patients with esophageal varices ($p = 0,06$), portosystemic shunts ($p = 0,41$) or patients who suffered from ascites ($p = 0,11$). There was no correlation of splenic index with portal venous pressure measured indirectly by HVPG ($r = -0,1$, $p = 0,64$).

We reproduced that LiMAx-values decrease significantly along Child-Pugh-classes ($p < 0,05$) and that LiMAx has significant correlations with MELD-Score ($r = -0,71$, $p < 0,001$), Child-Pugh-Score ($r = -0,72$, $p < 0,001$) and laboratory parameters of liver function. When portosystemic shunts were present, LiMAx-values were significantly lower ($p = 0,007$). In patients with Child-class A of cirrhosis with portosystemic shunts it was significantly lower ($p = 0,02$). In Child-classes B and C no difference could be found in patients when portosystemic shunts were present ($p > 0,05$).

Conclusion: Splenic index is neither a reliable tool to discriminate the severity of hepatic cirrhosis nor in the diagnostics of portal hypertension and its complications. Other

methods like measurement of splenic elasticity and evaluation of risk scores that integrate splenic volume besides other prognostic parameters seem to be more promising to detect portal hypertension.

The LiMAx-value serves as a reliable parameter of current liver function capacity and allows to represent progredient liver cirrhosis and to detect clinical sequelae of portal hypertension. There could be a limitation in its use in patients with portosystemic shunts.

1 Einleitung

1.1 Chronische Lebererkrankungen

1.1.1 Bedeutung der Leberzirrhose

Chronische Lebererkrankungen zeitigen eine weltweit hohe Prävalenz. Die Leberzirrhose-assoziierte Mortalität in den Industrienationen ist in den meisten Fällen ätiopathologisch auf Alkoholabusus, auf eine chronische Infektion durch die hepatotropen Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren und auf die Nicht-Alkoholische Steatohepatitis, kurz NASH, zurückzuführen [1] [2]. Seltener Ursachen sind genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen und Autoimmunerkrankungen. Gründe für Morbidität und Mortalität der Patienten liegen im progredienten Versagen der Leberfunktion und in der Entstehung von portaler Hypertension und deren Komplikationen.

1.1.2 Bedeutung und Folgen portaler Hypertension

Portale Hypertension steht in Zusammenhang mit der Morbidität und Mortalität chronischer Lebererkrankungen. Die wichtigste Komplikation ist die Entstehung portosystemischer Kollateralen (durch schon existierende Gefäßverbindungen oder Angiogenese [3]) wie beispielsweise Ösophagus- und Magenfundusvarizen [4]. Dieser Mechanismus kann als Kompensation der überhöhten Druckverhältnisse im portalvenösen System verstanden werden, da das Auftreten von Ösophagusvarizen eng mit einer Druckerhöhung von >10 mmHg im portalvenösen System, ausgedrückt als hepatisch-venöser Druckgradient (HVPG), korreliert [5]. Zudem sind obere gastrointestinale Blutungen aus diesen Varizen verantwortlich für eine hohe Mortalität unter Patienten mit Leberzirrhose: Unter Patienten mit Leberzirrhose wird eine Prävalenz für Ösophagusvarizen um 60 % beschrieben [6] und es entwickeln 5 % pro Jahr neue Varizen. Durch Größenprogredienz der Varizen steigt das Blutungsrisiko durch Varizenruptur mit einer Inzidenz um 10 % [6]. Das Risiko innerhalb einer Woche nach einer ersten Blutungsepisode zu versterben wird in der Literatur mit zu 50 % beschrieben [6] [7].

Durch das partielle Vorbeifließen des portalvenösen Blutes an der Leber werden außerdem toxische Substanzen wie Bilirubin und Ammoniak nicht mehr ausreichend eliminiert, was zu Ikterus und hepatischer Enzephalopathie führen kann. Weitere

Komplikationen, die mit portaler Hypertension assoziiert sind, sind aszitische Dekompensation und portal-hypertensive Gastropathie.

Das Vorhandensein portaler Hypertension und die Höhe des HVPG bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sind also prognosebedeutend. Eine frühzeitige sensitive Diagnostik ist daher notwendig, um die genannten Komplikationen früh zu erkennen und ihnen vorzubeugen.

1.1.3 Splenomegalie bei Leberzirrhose und portaler Hypertension

Eine mögliche weitere und häufig beobachtete Manifestation der portalen Hypertension ist die Splenomegalie mit konsekutivem Hypersplenismus [8].

Neben der Tatsache, dass eine Splenomegalie signifikant häufiger bei Patienten mit Leberfibrose oder -zirrhose gegenüber gesunden Kontrollen auftritt [9], wurde auch wiederholt über eine Korrelation der Milzgröße mit dem histopathologischen Leberfibrose- und Leberzirrhosegrad berichtet [8] [10]. Das Milzvolumen vergrößert sich im Verlauf bei an Leberzirrhose Erkrankten und ist mit dem Auftreten von Komplikationen der portalen Hypertension assoziiert [11]. Die genannten Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Milzgröße auch mit den Folgen der Leberzirrhose und portaler Hypertension kausal in Zusammenhang stehen könnte.

Die Splenomegalie ihrerseits bewirkt weitere Komplikationen: als Hypersplenismus oder Hyperspleniesyndrom wird das gleichzeitige Auftreten von Splenomegalie und Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Erythrozytopenie oder Panzytopenie bezeichnet. Etliche Studien zeigten bereits den gegensinnigen Zusammenhang von Milzgröße und Leukozyten- und/oder Thrombozytenkonzentration [12] [13] [14]. Eine vermehrte Thrombozytensequestrierung durch eine verlängerte Transitzeit des Blutes in der vergrößerten Milz (Pooling) wird hierfür in erster Linie verantwortlich gemacht [15] [16]. Es wurde gezeigt, dass es nach Splenektomie zu einem signifikanten Anstieg von Thrombozyten- und Leukozytenzahl kommt, da die übermäßige Sequestrierung der Blutzellen durch die Milz wegfällt [13] [17]. Zwar kommen im Rahmen chronischer Lebererkrankungen noch weitere Ursachen für die genannten Blutbildveränderungen in Betracht, z.B. ist durch verminderte Bildung von Thrombopoetin in der insuffizienten zirrhotischen Leber die Thrombopoese zusätzlich beeinträchtigt [18]. Außerdem besitzt Ethanol einen knochenmarkstoxischen Effekt, der die Hämato- und Thrombopoese in Fällen ethyltoxischer chronischer Lebererkrankungen zusätzlich beeinträchtigen kann. Im

Rahmen einer chronischen Hepatitis C-Infektion kann es zur Autoimmunthrombopenie und der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) kommen [19]. Die bei der Hepatitis-C-Infektion verwendeten Virostatika wie z.B. Peginterferon-Derivate und Ribavirin weisen Thrombopenie als unerwünschte Arzneimittelwirkung auf. Die Ursachen einer Thrombozytopenie im Rahmen einer Leberzirrhose sind also vielfältig, nichtsdestotrotz wird die Splenomegalie als hauptverursachend angesehen, da auch eine Zunahme der splenischen phagozytären Aktivität korrelierend mit dem Milzvolumen gezeigt werden konnte [12]. Unter gewissen Voraussetzungen ist sogar eine Splenektomie bei Leberzirrhose indiziert, beispielsweise um eine Behandlung mit Interferon/Ribavirin bei Hepatitis-C-Infektion zu ermöglichen [17]. Die Ergebnisse dieser Behandlung zeigen ausgezeichnete Ergebnisse, was den Anstieg der Thrombozytenkonzentration betrifft [20]. Das Hyperspleniesyndrom als Folge von Splenomegalie betont nur das Interesse an der Milzgröße im Rahmen der Diagnostik bei Leberzirrhose und portaler Hypertension.

Angesichts der häufig beobachteten, die Milz betreffenden Veränderungen entstand im klinischen Kontext der Leberzirrhose die Frage, ob der Milzgröße diagnostische und prognostische Bedeutung zukommt. Zudem ist sie in der Ätiopathogenese der portalen Hypertension immer wieder Gegenstand von Betrachtungen.

1.2 Pathogenese der Portalen Hypertension

1.2.1 Entstehung- backward flow theory

Die Pathogenese der portalen Hypertension ist komplex und Gegenstand intensiver Forschung. Verschiedene Entstehungsmechanismen, die miteinander einhergehen, werden diskutiert.

Eine mögliche Hypothese ist die sogenannte „backward flow theory“ [21]: es besteht ein erhöhter Gewebewiderstand im Bereich der Leberläppchen durch fibrotischen bzw. zirrhotischen Umbau durch aktivierte Ito-Zellen. Ito-Zellen dienen im physiologischen Zustand der Speicherung von Vitaminen, können jedoch im Rahmen chronischer Lebererkrankungen zu Myofibroblasten differenzieren [22] [23]. Durch ihre kontraktile Eigenschaften und ihre perivasale Lage entsteht ein Druck, der sich auf das intrahepatische Gefäßbett transmittiert, sodass das in die Leber eintretende Blutvolumen einem höheren Gefäßwiderstand ausgesetzt ist. Folge davon ist der Rückstau des Blutes

in die Portalvene, in der sich konsekutiv der intravasale Druck erhöht. Pathophysiologisch bedeutend für den erhöhten Gefäßwiderstand ist außer dem zirrhotischen Gewebeumbau eine Mikrozirkulationsstörung durch Endotheldysfunktion der Lebersinus [3]. Das Endothel produziert in der zirrhotischen Leber übermäßig vasokonstriktorische Substanzen wie zum Beispiel Endothelin 1 und ist zugleich durch eine erhöhte Endothelinrezeptorendichte empfindlicher für dessen vasokonstriktorischen Effekt [24] [25] [26]. Durch die Vasokonstriktion im Gefäßbett der Lebersinus ist diesem ein erhöhter Einflusswiderstand vorgeschaltet, der portalvenöse Druck erhöht sich. Gleichzeitig fehlt der drucksenkende Effekt vasodilatatorischer Metabolite wie NO (nitric oxide) durch erniedrigte NO-Produktion und NO-Verfügbarkeit in der zirrhotischen Leber [3].

1.2.2 Entstehung- forward flow theory

Ergänzend soll die „forward flow theory“ die Entstehung portaler Hypertension erklären [27]:

Durch arterielle Vasodilatation in den Splanchnikusgefäßen kommt es zu einem erhöhten Blutfluss im Splanchnikusgebiet. Dies führt zu einem höheren in die Portalvene einmündenden Blutvolumen, wodurch diese „verstopft“ und sich der intravasale Druck erhöht. Eine erhöhte Konzentration vasodilatativer Metabolite wie NO in den Splanchnikusgefäßen und im systemischen Kreislauf wird für diesen erhöhten Blutfluss verantwortlich gemacht [3] [24] [26].

Sind einmal Kollateralkreisläufe entstanden, tragen diese zur Erhaltung des portalvenösen Flusses und Druckes bei. Zwar drainieren sie Blut aus der Portalvene, aber kompensatorisch erhöht sich auch wiederum der Blutfluss im Splanchnikusgebiet.

1.2.3 Rolle der Milz bei Portaler Hypertension

Splenomegalie ist ein charakteristischer Befund bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension. Verschiedene Theorien versuchen diesen Befund zu erklären. Zum einen wurde hypothetisiert, dass durch einen erhöhten Gefäßtonus der Portalvene Blut in die Milzvene zurückgestaut wird, es daraufhin zu einer Erweiterung der Milzsinus kommt und die Zunahme der Organgröße auf ein Pooling von Blut zurückzuführen ist [28] [29]. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass es bei portaler Hypertension zu strukturellen Veränderungen im Milzgewebe kommt. Zum einen wird eine Dilatation und Hyperplasie

der Milzsinus durch erhöhten vorgeschalteten Gefäßdruck sowie ein fibrotisches Remodeling des Parenchyms beschrieben [30] [31]. Womöglich sind diese Veränderungen nur teilweise reversibel. Zwar belegen Studien, dass nach orthotoper Lebertransplantation die Milzgröße signifikant abnimmt [25] [32] [33]. Dennoch blieb sie gegenüber gesunden Kontrollprobanden signifikant vergrößert [32] [33]. Dies zeigt, dass die Splenomegalie bei Leberzirrhose nicht nur Resultat einer Kongestion sein kann, da sie bei Normalisierung des portalvenösen Druckes persistiert. Das lässt auf irreversible Veränderungen der Gewebestruktur der Milz schließen.

Durch Kongestion der Milzvene wäre ein stagnierender Blutfluss zu erwarten. Interessanterweise konnte das Gegenteil gezeigt werden. Kongestion und struktureller Gewebeumbau scheinen gemeinsam zu einer Vergrößerung des Organs zu führen, was mit einem erhöhten Blutzeitvolumen der Milz verbunden ist und somit auch einem erhöhten venösen Blutvolumen, das die Milz verlässt [34] [35]. Der Blutfluss durch die Milz ist erhöht [36] und daher erhöht sich ihr Beitrag an portalvenösem Blut. Es konnte gezeigt werden, dass das Milzvolumen mit dem portalvenösen Blutvolumen und der Gefäßquerschnittsfläche der Portalvene eng korreliert [12]. So entstand die Theorie, die Milz trage aktiv zu einer „Verstopfung“ des portalvenösen Systems bei. Kawanaka et al. [20] fanden heraus, dass die Endothelin-1-Konzentration im Lebervenenblut nach Splenektomie bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant abnahm. Endothelin 1 führt über Endothelin-Rezeptoren A und B an Endothelzellen der Lebersinus zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Widerstandszunahme im Zustromgebiet der Portalvene und ist wesentlich an der Entstehung und Aufrechterhaltung portaler Hypertension beteiligt.

Andere Autoren unterstreichen die Bedeutung einer von der Milz ausgehenden Mehrproduktion von Endothelin 1. Es konnte gezeigt werden, dass Endothelzellen von Milzsinus und B-Lymphozyten der weißen Milzpulpa bei Leberzirrhose Quelle einer vermehrten Endothelin-1-Produktion sind [37].

Für gewisse Indikationen ist die Splenektomie bei Leberzirrhose indiziert [38]. Splenektomie führte in einer Studie von Kawanaka et al. [20] zu einem signifikanten Abfall der Konzentration von Endothelin 1 und einem signifikanten Anstieg von NO in der Lebervene. Es darf also angenommen werden, dass die Milz mit an der Dysbalance vasokonstriktorischer und –dilatativer Metabolite im portalvenösen Stromgebiet beteiligt ist. Es konnte sogar gezeigt werden, dass es nach Splenektomie zu einer Verbesserung

von Leberwerten kommt, z.B. einer signifikanten Abnahme der Serumbilirubinkonzentration [38] [39].

Diese Ergebnisse unterstreichen die Theorie, dass mit zunehmendem strukturellem Umbau der Mikroarchitektur des Leberparenchyms und der Lebergefäße der portalvenöse Druck steigt und es bereits im Stadium der Leberfibrose zu einer Größenzunahme der Milz kommen kann und diese mit dem Stadium der Zirrhose voranschreitet. Zusammenfassend bleibt die Rolle der Milz als Mitverursacher oder Folge der Portalen Hypertension Gegenstand gegenwärtiger Diskussionen, aber die genannten Beobachtungen wecken das Interesse an der klinischen Bedeutsamkeit der Milzgröße im genannten Kontext.

1.3 Diagnostik

1.3.1 Diagnostik der Leberzirrhose

Zur Diagnose der Leberzirrhose müssen mehrere Verfahren ergänzend angewendet werden. Die anamnestischen, klinischen und laborchemischen Befunde werden ergänzt mit bildgebenden Verfahren und gegebenenfalls der Leberbiopsie. Hinzu kommt der Child-Pugh-Turcotte-Score, der die Krankheitsschwere und die einhergehende Letalität bestimmt sowie prognostische Modelle wie der MELD-Score. Darüber hinaus existieren enzymatische Leberfunktionstests wie z.B. der LiMAx-Test (s.u.).

Leberbiopsie

Die Leberbiopsie ist ein relativer Goldstandard zur Diagnose der Leberzirrhose. Es handelt sich um ein invasives Verfahren, welches mit zahlreichen Risiken behaftet ist, wie beispielsweise Blutung oder Infektion [40]. Zudem bietet auch die Leberbiopsie nicht zweifelsfreie diagnostische Gewissheit, da sie falsch negativ ausfallen kann, wenn pathologische Gewebeeränderungen nur fokal auftreten [41]. Sie ist speziellen Fragestellungen vorbehalten und zählt nicht zur Routinediagnostik bei Leberzirrhose.

Klinisch-laborchemische Scores

Der Child-Turcotte-Score, welcher 1964 entwickelt wurde [42] und 1973 durch Pugh ergänzt wurde [43], ist eine im klinischen Alltag etablierte Methode zur Beschreibung des Schweregrads der Leberzirrhose. Im Score sind die Serumbilirubin- und Serumalbuminkonzentration, INR (International Normalized Ratio), der Grad der Hepatischen Enzephalopathie und Aszitesmenge enthalten. Er lässt sich non-invasiv

ermitteln, ist praktikabel und erlaubt die Einschätzung des Schweregrades einer Leberfunktionsstörung basierend auf laborparametrischen und klinischen Merkmalen. Er besitzt prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Sterberisikos von Patienten mit Lebererkrankung [44] [45] [46].

Weniger untersucherabhängig und objektiver ist der MELD-Score, für den die Werte für Bilirubin, Kreatinin und TPZ-Wert beziehungsweise INR die Berechnungsgrundlage bilden. Initial wurde der MELD-Score als prognostisches Werkzeug zur Überlebensprognose nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt-Stents (TIPSS) entwickelt [47]. Er dient der Beschreibung des Schweregrades einer hepatischen Dysfunktion [48]. Der MELD-Score etablierte sich zur Allokation von Spenderlebern, da er ein Maß für Mortalitätsrisiko bei chronisch Lebererkrankten ist [49] [50] und er objektivere Aussagen erlaubt, als der Child-Pugh-Turcotte-Score. Er ergänzt und präzisiert ihn [49] [51].

Enzymatischer Leberfunktionstest

Der LiMAx-Test (liver maximum capacity oder ^{13}C -Methacetin-Test) ist ein quantitativer Funktionstest, der in vivo die hepatozytäre enzymatische Leberfunktion evaluiert. Mit ^{13}C markiertes Methacetin wird körpergewichtsadaptiert (2 mg/kg Körpergewicht) intravenös verabreicht und in den Hepatozyten spezifisch vom Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 zu Paracetamol und $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt, von denen letzteres über die Lunge abgeatmet wird. Nach Bestimmung der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Baseline in der Ausatemluft vor Methacetin-Injektion wird der Anstieg des Quotienten von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft 60 Minuten nach Injektion über eine Gesichtsmaske gemessen und dient als Maß der maximalen Leberfunktionskapazität. Je höher die Konzentration und je steiler der Konzentrationsanstieg des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft, desto besser ist die enzymatische Leberfunktion.

Es konnte gezeigt werden, dass der LiMAx unabhängig von Geschlecht oder BMI eine hohe Wiederholungsgenauigkeit besitzt [52]. Er korreliert mit dem Schweregrad chronischer Lebererkrankungen und zeigt enge Korrelationen zu den gängigen Klassifikationen wie dem MELD- und dem Child-Turcotte-Pugh-Score [53].

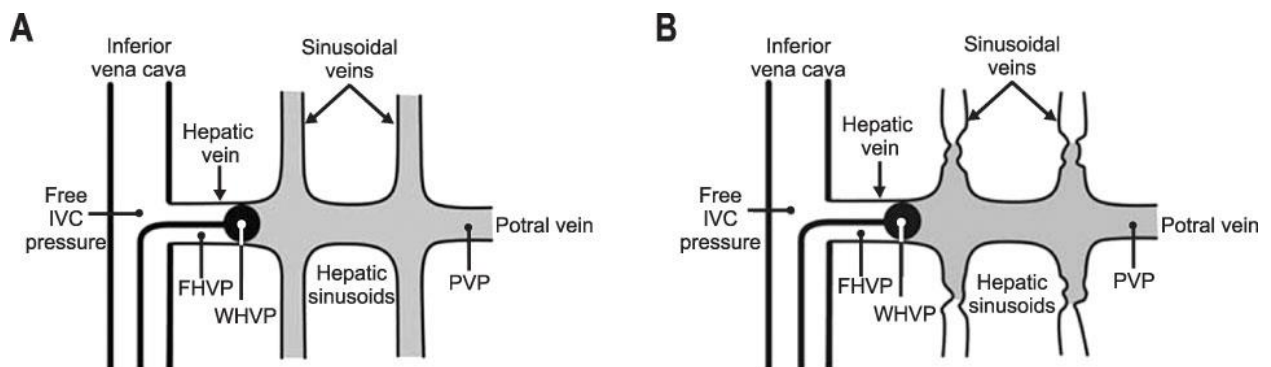
Der LiMAx erwies sich in der klinischen Evaluation für zahlreiche Fragestellungen als nützlich und hilfreich. Zum einen ermöglicht er bereits präoperativ eine Abschätzung über die zu erwartende Restleberfunktion nach Leberteilresektionen und ermöglicht daher eine präoperative Risikoevaluation in der Resektionsplanung [54]. Bei Anwendung eines

LiMAX-basierten Risikoevaluationsalgorithmus konnte eine Reduktion in der postoperativen Morbidität und Mortalität durch postoperative Leberinsuffizienz nach Leberteileresektion gezeigt werden [55]. Zudem besitzt er bereits früh nach Leberteileresektion einen prädiktiven Aussagewert über das mögliche Bestehen einer postoperativen Leberinsuffizienz und der damit assoziierten Mortalität [56]. Er eignet sich auch zur Überwachung der Regeneration der Leberfunktion nach Leberteileresektion [57]. Der Test dient darüber hinaus der Überwachung der Transplantatfunktion nach Lebertransplantation, da niedrige LiMAX-Werte frühzeitig mit einer initialen Transplantatdysfunktion sowie postoperativen Komplikationen nach Lebertransplantation korrelieren [58].

1.3.2 Diagnostik der Portalen Hypertension

Goldstandard für die Evaluation des portalvenösen Druckes ist die invasive Messung des HVPG, des hepatovenösen Druckgradienten [59]. Diese indirekte Methode hat sich gegenüber älteren direkten Messmethoden wie der perkutanen Punktion der Portalvene, intraoperativer Mesenterialvenenpunktion bei Laparoskopie oder direkter Messung des Pfortaderdrucks im Rahmen einer TIPSS-Implantation etabliert.

Abb. 1 Schema der HVPG-Messung [60]



Hierbei wird die Femoral- oder Jugularvene katheterisiert (siehe Abb. 1) und ein Ballonkatheter über die untere Hohlvene (IVC, inferior vena cava) bis zu einem Lebervenenast vorgeschoben. Die Lage des Katheters wird röntgenologisch verfolgt. Beim Aufblasen des Ballons entsteht vor dem Ballon eine Blutsäule, deren hydrostatischer Druck gemessen wird (s. Abb. 1A), der sogenannte Lebervenenverschlussdruck oder wedged hepatic venous pressure (WHVP). Der WHVP

reflektiert den Druck in der Portalvene, da eine kollateralenfreie Gefäßkommunikation der Lebervenenäste mit den aus der Portalvene gespeisten Lebersinus besteht. Daraufhin wird nach Deflation des Ballons der freie Lebervenenendruck free hepatic venous pressure (FHVP) gemessen (s. Abb. 1B) und vom WHVP subtrahiert. Die Differenz ergibt den HVPG.

Der HVPG liegt normalerweise zwischen 1 und 4 mmHg. In der gesunden Leber findet nach Okklusion des Ballons ein Druckausgleich über kommunizierende Lebersinusoide statt (siehe A in Abb. 1). Von portaler Hypertension spricht man bei Druckwerten ab 5 mmHg. Im zirrhotisch veränderten Lebergewebe wird nach Balloninflation kein Druckausgleich stattfinden, da kommunizierende Sinusoide durch knotigen und fibrotischen Umbau verengt sind, es resultieren erhöhte Verschlussdruckwerte und somit ein erhöhter HVPG (siehe B in Abb. 1).

Die Ermittlung des HVPG liefert wertvolle Informationen über die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose, da dessen Höhe mit den Folgen portaler Hypertension assoziiert ist: ein HVPG > 10 mmHg ist mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen und Aszites assoziiert [61] [62]. Man spricht dann von klinisch signifikanter portaler Hypertension. Ab einem HVPG von 12 mmHg steigt das Risiko einer Ösophagusvarizenblutung, das Risiko einer wiederkehrenden Blutung, der Unstillbarkeit einer Blutung und verminderten Überlebenschancen nach stattgehabter Ösophagusvarizenblutung [61] [62].

Darüber hinaus ist ein Monitoring des Therapieerfolgs der Senkung des Portalvenendrucks und somit der HVPG-Senkung, z.B. durch medikamentöse Therapie mit nichtselektiven Betablockern oder durch Alkoholkarenz, mit wiederholten HVPG-Messungen möglich. Eine ausreichende HVPG-Drucksenkung < 10 mmHg prognostiziert eine längere blutungsfreie Episode [63] [64].

Außerdem erlaubt die Messung des HVPG Aussagen über die Pathogenese der portalen Hypertension: ist er normal hoch und sind dennoch klinische Zeichen der portalen Hypertension vorhanden, muss die Ursache dafür präsinusoidal liegen, z.B. kann eine Pfortaderthrombose oder eine Schistosomiasis zugrunde liegen. Ist er erhöht, liegt eine sinusoidale (z.B. bei Leberzirrhose) oder postsinusoidale (z.B. bei Budd-Chiari-Syndrom) portale Hypertension vor [65] [66].

Auch ein Zusammenhang des HVPG mit Leberfunktionsparametern wie der Serumalbuminkonzentration und dem INR konnten gezeigt werden [11]. Zum anderen wird berichtet, dass er mit dem Schweregrad der Zirrhose und den histopathologischen

Veränderungen bei Leberzirrhose korreliert [67] [68] [69]. Mit einem erhöhten HVPG scheint ein erhöhtes Risiko, ein HCC (Hepatozelluläres Karzinom) zu entwickeln, assoziiert zu sein [65].

Obwohl der HVPG-Wert so außerordentlich viel diagnostische und prognostische Aussagen liefert, bleibt er wegen seines invasiven Charakters und mangelnder Praktikabilität sowie dem Komplikationsrisiko als Untersuchung im klinischen Alltag eine Ausnahme.

Die Ösophagogastroduodenoskopie ist Goldstandard zur diagnostischen und prognostischen Evaluation von Ösophagus- und Magenfundusvarizen [59].

1.3.3 Milzgröße in der Diagnostik portaler Hypertension

Die Diagnose portaler Hypertension mittels direkter oder indirekter Druckmessung und die endoskopische Evaluation von Ösophagusvarizen sind invasive, zeitaufwändige und im Falle der Endoskopie untersucherabhängige Methoden. Mit der Intention, individualisierte diagnostische Ansätze zu finden und unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden, gibt es viele Versuche, portale Hypertension und ihre Folgen non-invasiv und somit risikoärmer zu detektieren. Neben der transienten Elastographie der Leber [70], sonographischer Evaluation des Durchmessers der Portalvene [71] [72] oder hämodynamischer Veränderungen im portalen Stromgebiet wird der Milzdurchmesser [71] [73] [74] und das Milzvolumen [75] hier häufig in der gegenwärtigen Literatur diskutiert.

Da die Messung des Milzvolumens bisher nicht in der gängigen klinischen Praxis etabliert ist, existiert kein Standardverfahren. Zur Evaluation der Milzgröße ist die Sonographie die praktikabelste und daher am häufigsten angewendete Methode, wobei hier der größte Durchmesser im Hilusbereich verwendet wird [74]. Auch CT-gestützte [76] und MRT-gestützte [9] Verfahren finden im Rahmen klinischer Studien Anwendung ohne einheitlichen Algorithmus zur Volumenbestimmung. Verwendet werden das Produkt aus Länge, Breite und Dicke [77], es existieren aber auch Messmethoden, bei denen die Milzflächen in mehreren axialen Schnitten für eine volumetrische Rekonstruktion herangezogen werden [10] [78]. Es wurde gezeigt, dass ultraschallgestützte Messmethoden enge Korrelationen aufweisen zu CT-graphischen Verfahren [78] und enge Korrelationen mit dem Organgewicht nach Splenektomie existieren [79].

Auch die Kombination dieser Parameter mit der Thrombozytenkonzentration in Risikoscores wie beispielsweise dem platelet count to spleen size ratio (PSR) [71] [72] [73] [80] wird häufig in den Fokus der klinischen Betrachtungen genommen.

Der PSR versucht, dem gemeinsamen Auftreten von Thrombozytopenie und Splenomegalie bei Leberzirrhose Rechnung zu tragen. Der PSR wird non-invasiv ermittelt; er ist der Quotient aus Thrombozytenkonzentration und dem sonographisch gemessenen Milzdurchmesser. In vielen Studien wurde bereits dessen prädiktive Vorhersagekraft für die Diagnostik der portalen Hypertension erprobt. Er korreliert mit HVPG-Werten > 10 mmHg [71] und zeigte wiederholt hohe prädiktive Werte für das Vorliegen und den Schweregrad von Ösophagusvarizen [73] [80]. Angesichts der in Kapitel 1.2.3 beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen scheint es nur naheliegend, dass ein kausaler Zusammenhang besteht zwischen portaler Hypertension und Ausmaß der Splenomegalie. Methodologische Vorteile der Evaluation der Milzgröße und des PSR sind, dass es sich um leicht erhebbare und non-invasive Variablen handelt, was die Frage um ihren praktischen klinischen Nutzen noch interessanter erscheinen lässt.

1.4 Fragestellung

Die Milzgröße als möglicher indirekter und non-invasiver Parameter der Leberfunktion bei Zirrhose und dem Ausmaß sowie den klinische Folgender portalen Hypertension sind angesichts der voran gegangenen Ausführungen im Fokus unserer Untersuchungen.

Die vorliegende retrospektive Arbeit soll den Befund Splenomegalie bei Leberzirrhose quantitativ in Form einer non-invasiven, reproduzierbaren, objektivierbaren Variable, dem Milzvolumen, erfassen. Diese Variable soll den charakteristischen Befund der Splenomegalie bei Patienten mit Leberzirrhose gegenüber gesunden Kontrollpatienten nachweisen und es soll festgestellt werden, ob ein Zusammenhang der Milzgröße mit gängigen Surrogatparametern der Leberfunktion und mit etablierten Risikoscores wie dem Child-Pugh- und dem MELD-Score zu verzeichnen ist. Anschließend wird untersucht, ob das Milzvolumen oder der PSR mit dem portalvenösen Druck und Folgen portaler Hypertension, wie der Entstehung portosystemischer Kollateralverbindungen oder Aszites, in Zusammenhang steht. Ziel der Arbeit ist es zu zeigen, ob die Ermittlung des Milzvolumens ein adäquates Mittel ist, um indirekt auf das Bestehen von portaler

Hypertension und deren Folgen zu schließen und somit, ob sie in der klinischen Praxis Anwendung finden kann.

Zudem soll geprüft werden, ob der LiMAX-Test, welcher bereits alltägliche klinische Anwendung findet, in der Diskrimination von Patienten mit Komplikationen der portalen Hypertension geeignet ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv, Durchführung

Bei der aktuellen Untersuchung handelt sich um eine retrospektive Analyse einer prospektiv erhobenen Datenbank. Diese prospektive klinische Registerstudie namens „Prognostische Bedeutung von enzymatischen Leberfunktionstests bei Patienten mit Leberzirrhose“ stammt aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum. Die Studie wurde durch einen Bescheid der Ethikkommission bewilligt (EA2/066/09). Die Durchführung und Methodik sind kohärent mit den Prinzipien der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki von 1964. Alle Patienten hatten bei Studieneintritt das achtzehnte Lebensjahr erreicht und von allen Probanden liegt eine schriftliche Einwilligungserklärung vor.

Wir verwendeten im Rahmen einer retrospektiven Analyse Daten einer prospektiven Studie mit insgesamt 342 Patienten, bei denen zwischen 2008 und 2013 Leberfunktionstests prospektiv und kontrolliert durchgeführt wurden. Beim hier erfassten Studienkollektiv fand sich eine klinisch, laborchemisch und radiologisch gesicherte Leberzirrhose oder eine bereits vorliegende Indikation zur Lebertransplantation. Nur, wenn in einem Zeitraum von maximal 30 Tagen um den Einschusstag eine Bildgebung des Abdomens mittels CT oder MRT-Technik erfolgt war, wurden die Patienten in der retrospektiven Analyse betrachtet. Anhand dieser Bildgebung erfolgte bei allen Probanden die Messung des Milzvolumens sowie des maximalen koronaren und transversalen Milzdurchmessers (s. Kapitel 2.5.2). An den Patienten erfolgte eine ausführliche klinische, laborchemische und sonographische Evaluation (s. Kapitel 2.5). Die metabolische enzymatische Leberfunktion wurde mithilfe des LiMAx-Testes evaluiert (s. Kapitel 2.5.1).

Weiterhin waren für eine Subanalyse nur diejenigen Patienten einzuschließen, bei denen nach Einschluss im Rahmen einer TIPSS-Anlage eine interventionelle HVP-G-Messung stattfand (n=24) (siehe Abb. 2). Die TIPSS-Anlage erfolgte im Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin im Institut für Radiologie und Strahlenheilkunde.

In einem Kontrollkollektiv 20 gesunder Probanden ermittelten wir das Milzvolumen (Technik s. Kapitel 2.3.2) mittels CT oder MRT-Bildgebung des Abdomens sowie Körperlänge, Körpergewicht, BMI und die Körperoberfläche. Diese Kontrollprobanden

waren gesunde Leberlebendspender mit routinemäßiger Messung der Leberfunktion mittels LiMAX-Messung und routinemäßiger Bildgebung. Die Daten zu den gesunden Kontrollen wurden ebenfalls aus der prospektiven Datenbank retrospektiv analysiert.

2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden insgesamt 187 Patienten (siehe Abb. 2).

Nicht betrachtet wurden Patienten mit Zustand nach Splenektomie (n=5).

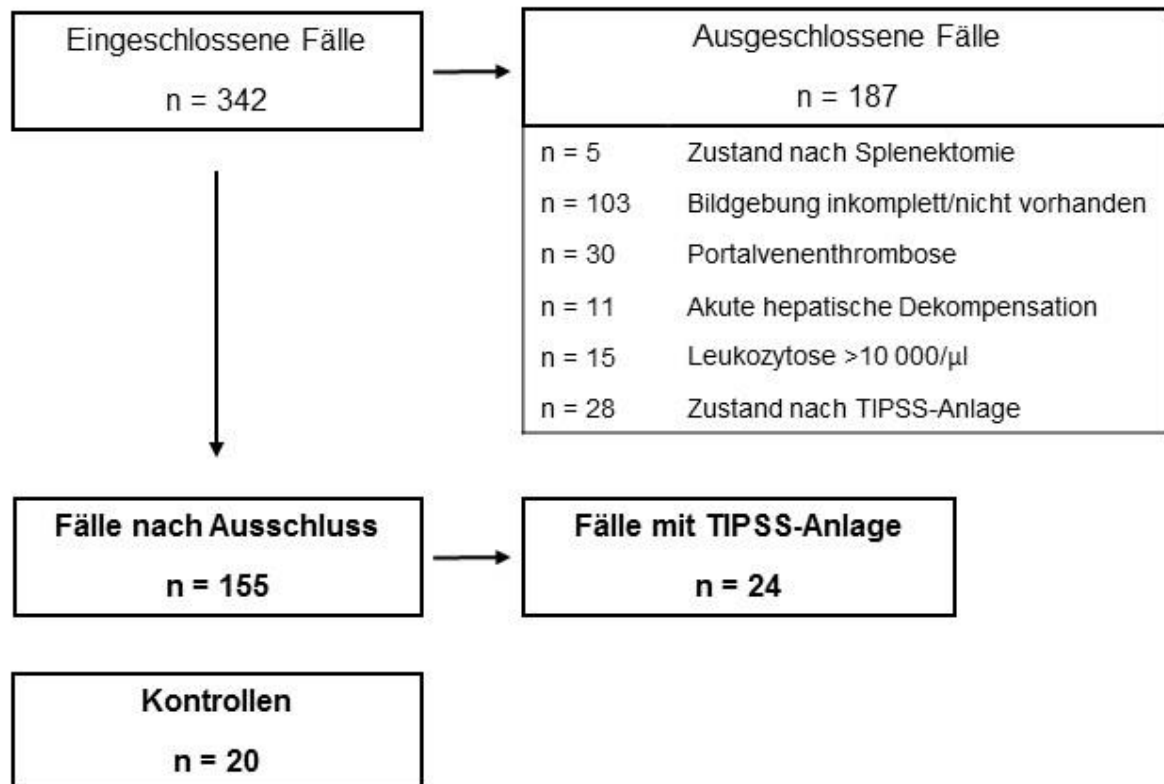
Wenn im Zeitraum von 30 Tagen vor oder nach Einschluss keine Bildgebung des Abdomens vorlag oder die CT- oder MRT-Aufnahmen nach kranial oder kaudal die Milz nicht vollständig darstellten, sodass Teile des Milzparenchyms nicht in die Volumenberechnung mit einbezogen hätten werden können, wurden die Patienten ausgeschlossen (n=103).

Anhand der Aufarbeitung von Patientenakten wurde evaluiert, ob es im Zeitraum zwischen der Bildgebung des Abdomens und dem Einschlussdatum, an dem die Leberfunktion gemessen wurde, zu einer akuten hepatischen Dekompensation gekommen war. Dann wurden die Patienten ebenso ausgeschlossen (n=11). Als hepatische Dekompensation zählte hepatische Enzephalopathie, spontan bakterielle Peritonitis, Ikterus oder das Vorliegen von Aszites. Hintergrund dafür war, den möglichen Einfluss der hepatischen Dekompensation auf die Erhebung der Laborparameter und die bildmorphologische Evaluation des Milzvolumens auszuschließen.

Außer der bei den Patienten vorliegenden Leberzirrhose beeinflussen verschiedene Faktoren die Hämodynamik im Bereich der Milzvene und der Portalvene. Daher wurden Patienten mit einer Pfortaderthrombose ausgeschlossen (n=30). Dieser Parameter wurde mittels Kontrastmittel-unterstützter CT-Bildgebung oder MRT-Bildgebung evaluiert. Aus demselben Grund ausgeschlossen wurden Patienten mit einem bei Einschluss bereits vorhandenen TIPSS (n=28).

Ursachen von Splenomegalie sind vielfältig und es handelt sich um keinen spezifischen Befund bei portaler Hypertension. Um einen zusätzlichen Störfaktor auszuschließen, schlossen wir Patienten mit einer Leukozytenkonzentration von $>10.000/\mu\text{l}$ aus (n=15).

Bei fünf Patienten lagen zwei Ausschlusskriterien gleichzeitig vor.

Abb. 2 Studiendesign

2.3 Datenerhebung

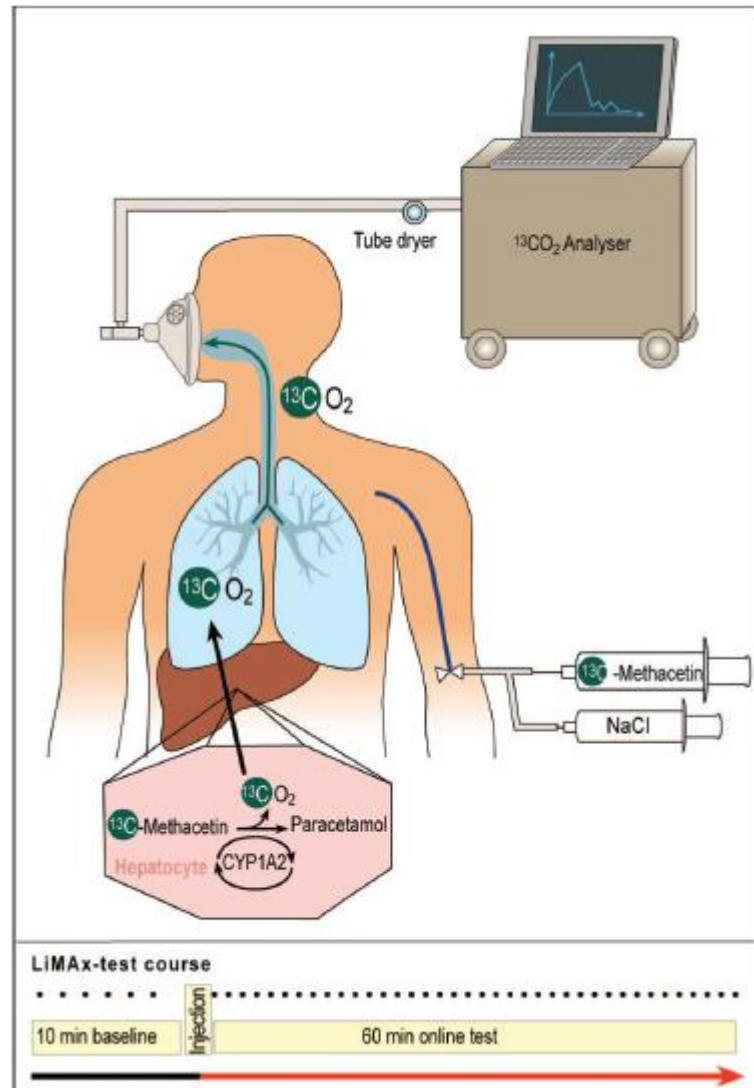
2.3.1 Leberfunktionstests

LiMAX

Der LiMAX-Test (auch ^{13}C -Methacetin-Test) ist ein quantitativer Funktionstest, der in vivo spezifisch die hepatozytäre Leberfunktion evaluiert. Er wird in den Morgenstunden nach mindestens 3 Stunden Nüchternheit erhoben. Mit ^{13}C markiertes Methacetin wird körpergewichtsadaptiert (2 mg/kg Körpergewicht) intravenös verabreicht und in den Hepatozyten vom Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 zu Paracetamol und $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt. Das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 wird ausschließlich von Hepatozyten exprimiert, woraus sich die Spezifität des Testes für die enzymatische Leberfunktion ergibt. Durch Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ über die Lunge ändert sich das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft. Über eine Gesichtsmaske wird nach Bestimmung der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Baseline in der Ausatemluft vor Methacetin-Injektion der Anstieg des Quotienten von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft 60 Minuten nach Injektion

gemessen. Je höher die Konzentration und je steiler der Konzentrationsanstieg des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft, desto besser ist die enzymatische Leberfunktion. Werte oberhalb von $315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ werden als normwertig angesehen. Der Test wurde an allen Probanden bei Einschluss durchgeführt (siehe Abb. 3).

Abb. 3 Durchführung des LiMax-Testes [54]



Der LiMax-Wert wird anhand folgender Formel berechnet:

Formel 1 Berechnung des LiMax-Wertes

$$\text{LiMax } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}] = \frac{\text{DOB} \cdot \frac{^{13}\text{CO}_2}{^{12}\text{CO}_2} [\text{standard}] \cdot \text{CO}_2\text{-Produktion} \cdot \text{Molare Masse } ^{13}\text{C} - \text{Methacetin}}{\text{Körpergewicht } [\text{kg}]}$$

DOB: delta-over-baseline. Zehn Minuten vor Injektion wird die Baseline registriert und der Mittelwert zur Berechnung des DOB herangezogen.

Child-Pugh-Score

Für die Ermittlung des Child-Pugh-Scores wurde eine Blutentnahme sowie eine klinische Evaluation durchgeführt. Anhand des Child-Turcotte-Pugh-Scores [42] [43] wurde die Leberzirrhose in die Stadien Child A, B oder C unterteilt:

Tab. 1 Ermittlung des Child-Pugh-Scores

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin [g/dl]	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin [mg/dl]	< 2	2-3	> 3
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Aszites	kein	mäßig	massiv
Grad der HE	gering	mäßig	massiv

Tab. 2 Interpretation des Child-Pugh-Scores

Punktzahl	Child-Pugh-Klasse	Leberfunktion
5-7	A	gut
8-10	B	moderat
11-15	C	gering

MELD-Score

Die Werte für Bilirubin, Kreatinin und der INR bilden die Berechnungsgrundlage des MELD-Scores:

Formel 2 Berechnung des MELD-Scores

$$MELD = 10 \cdot [0.957 \cdot \ln (\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \cdot \ln (\text{Bilirubin gesamt}) + 1.12 \cdot \ln (\text{INR}) + 0.643]$$

Der MELD-Score dient der Beschreibung des Schweregrades einer hepatischen Dysfunktion [81]. Da er ein Maß für Mortalitätsrisiko bei chronisch Lebererkrankten ist [50] [82], wird er zur Allokation von Transplantatlebern verwendet. Er ergänzt und präzisiert den Child-Pugh-Score [48] [82].

2.3.2 Milzvolumetrie

Nach Erhalt einer Bildgebung des Abdomens selektierten wir die Patienten retrospektiv. Vorzugsweise wurden angiographische Multispiral-Computertomogramm-Aufnahmen als Grundlage zur Volumetrie herangezogen. Falls keine Bildgebung mittels CT möglich oder vorhanden war, wurden magnetresonanztomographische (MRT) Aufnahmen des Abdomens verwendet (insgesamt 151 CTs und 4 MRTs). Der Zeitpunkt der Bildgebung war durchschnittlich $4,5 \pm 5,7$ Tage, jedoch maximal 30 Tage um das Einschlussdatum herum. Wenn CT-Technik angewendet wurde, wurden zur Ermittlung des Milzvolumens Aufnahmen in der venösen Phase zur Volumetrie verwendet, da sich hierbei die Milz besonders kontrastreich gegenüber umliegender Strukturen wie dem linken oberen Nierenpol, der Gefäße am Milzhilus, der linken Kolonflexur, des Pankreaskörpers und der Magenwand darstellte. Analog wurden bei MRT-Technik T1-Zeit-gewichtete Sequenzen genutzt.

Die Volumenmessung erfolgte mittels dem Programm Visage Client 7.1.3 (Visage Imaging ©). Das Prinzip der Volumetrie mit dieser Software besteht darin, dass zunächst manuell mittels eines Cursors die Organkontur eines parenchymatösen Organs wie der Milz genau umrandet wird. Dies erfolgt zunächst am kranialen und kaudalen Organpol und danach in mehreren Schnittebenen dazwischen (siehe Abb. 4). In den unmarkierten Schnittebenen rekonstruiert das Programm automatisch die Umfangslinien des Organs (siehe Abb. 5), welche nun noch Schnitt für Schnitt manuell mittels eines Cursors nachkorrigiert werden müssen. Anhand der so vom Untersucher erhobenen Umfänge in unterschiedlichen Schnittebenen und der Schichtdicke der einzelnen Schnitte errechnet das Programm das Organvolumen (siehe Abb. 6).

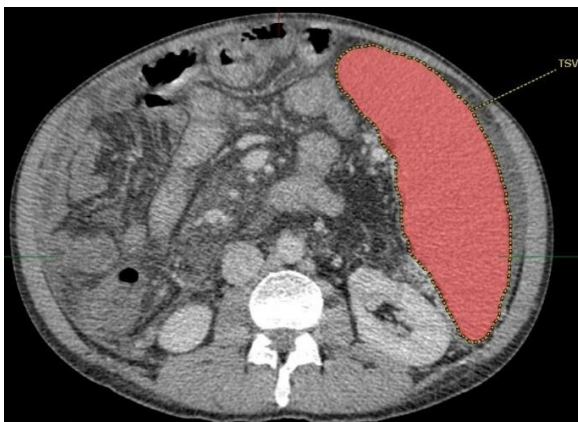


Abb. 4 Markierung der Organkontur in der transversalen Ebene

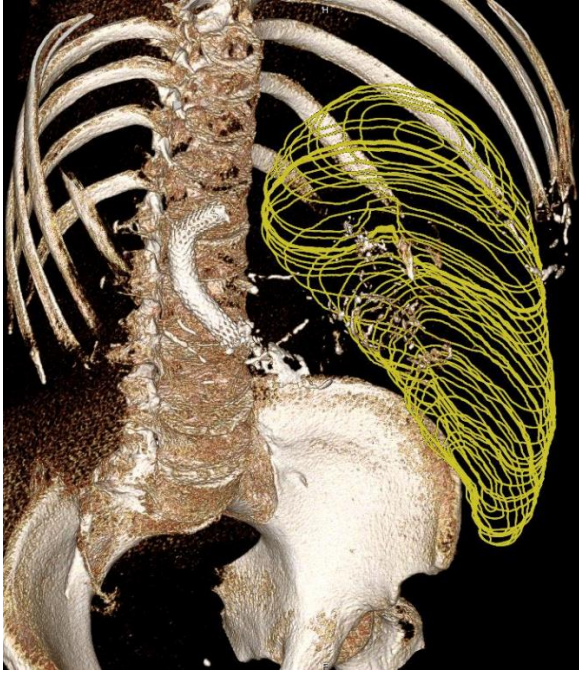


Abb. 5 Automatische Rekonstruktion der Umfangslinien des Organs

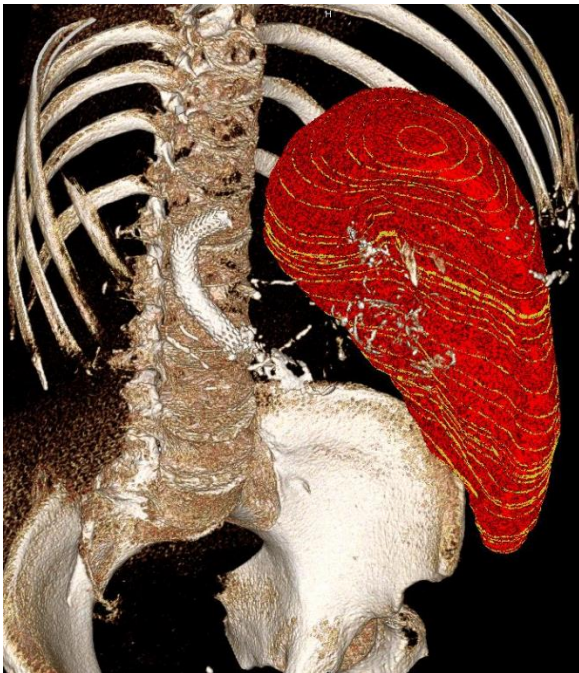


Abb. 6 Darstellung des errechneten Organvolumens

Der koronare und transversale Durchmesser der Milz wurden auch mit der o.g. Software erhoben. Dazu wurde die Ebene der maximalen Organausdehnung aufgesucht und mittels eines im Programm vorhandenen Lineals abgemessen (siehe Abb. 7 und 8).



Abb. 7 Ermittlung des maximalen Milzdurchmessers in der transversalen Schnittebene

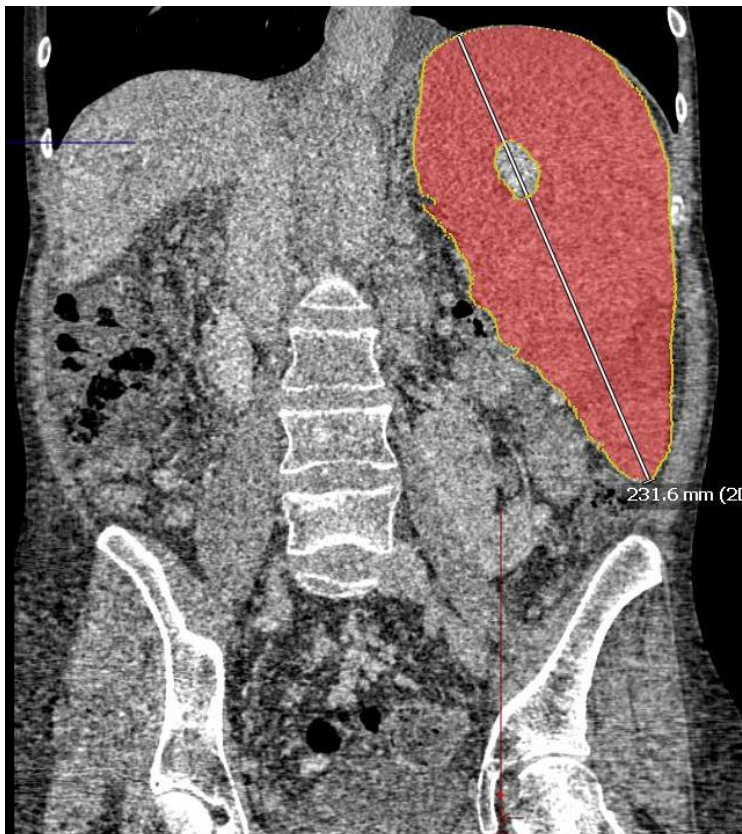


Abb. 8 Ermittlung des maximalen Milzdurchmessers in der koronaren Schnittebene

Die Erhebung der Volumina und beider Durchmesser wurde je durch einen zweiten radiologisch versierten Untersucher validiert.

2.3.3 Milzindex

Es ist bekannt, dass Organmaße (Durchmesser, Volumen, Gewicht) parenchymatöser Organe wie der Milz bei gesunden Probanden mit Körpergröße, Körpergewicht und somit mit BMI und Körperoberfläche korrelieren [77].

Auch in unserem Kollektiv (sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen) bestanden zwischen Milzvolumen und jeweils Körperoberfläche, -größe, -gewicht und BMI enge signifikante Korrelationen (siehe Tab. 3).

Tab. 3 Spearman-Korrelationen zwischen Milzvolumen und Körperoberfläche, -gewicht, -größe und BMI

Milzvolumen	Kontrollen		Patienten	
	r	p	r	p
Körperoberfläche	0,82	<0,001	0,3	<0,001
Körpergewicht	0,8	<0,001	0,3	<0,001
Körpergröße	0,72	<0,001	0,22	0,001
BMI	0,5	0,03	0,25	0,01

r Korrelationskoeffizient nach Spearman. Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben

Das Milzvolumen korrelierte jeweils am stärksten mit der Körperoberfläche. Daher wurde anschließend aus dem Milzvolumen und der Körperoberfläche ein Quotient gebildet, der Milzindex. Die so entstandene Variable errechnete sich also folgendermaßen:

Formel 3 Berechnung des Milzindex

$$\text{Milzindex} \left[\frac{\text{ml}}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{Milzvolumen [ml]}}{\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]}}$$

Hiermit sollten die Körpergröße und das Körpergewicht als mögliche das Milzvolumen beeinflussende Faktoren ausgeschaltet und die interindividuelle Vergleichbarkeit erhöht werden.

2.3.4 Evaluation Portaler Hypertension

Mittels Sonographie des Abdomens wurde evaluiert, ob bei den Patienten Aszites vorlag und in mehrere Grade unterteilt [83]:

Tab. 4 Einteilung der Schweregrade von Aszites [83]

Aszites-Grad	Beschreibung
0	kein Aszites
1	milde Mengen Aszites, nur sonographisch detektierbar
2	moderate Mengen Aszites
3	große Mengen Aszites, die eine sichtbare Vorwölbung der Bauchdecke hervorrufen

Das Vorliegen von Ösophagusvarizen und eine bereits stattgehabte Ösophagusvarizenblutung wurden durch ein Patientenaktenreview und anamnestisch evaluiert.

Mittels der CT- und MRT-Aufnahmen des Abdomens wurden alle Patienten auf das Vorliegen portosystemischer Kollateralen untersucht. Als portosystemische Kollateralen zählten splenorenale, splenokavale, portokavale und umbilikale Umgehungskreisläufe. Außerdem wurde eine Subanalyse an 24 Patienten durchgeführt (Abb. 2), bei denen eine Bestimmung des HVPG im Rahmen der Anlage eines TIPSS erfolgte. Im Laufe der TIPSS-Intervention wurde der Lebervenenverschlussdruck WHVP und der freie Lebervenenenddruck FHVP vor und nach TIPSS-Anlage invasiv gemessen. Diese beiden Maße bilden die Berechnungsgrundlage des HVPG, der den portalvenösen Druck widerspiegelt. Der HVPG berechnet sich als Differenz aus WHVP und FHVP:

Formel 4 Berechnung des HVPG

$$HVPG = WHVP - FHVP$$

2.3.5 PSR

Der PSR, platelet count to spleen size ratio, berechnet sich folgendermaßen:

Formel 5 Berechnung des PSR

$$PSR [1/\mu l \cdot mm] = \frac{\text{Thrombozytenkonzentration } [/\mu l]}{\text{maximaler transversaler Milzdurchmesser } [mm]}$$

Der PSR nimmt dann hohe Werte an, wenn zugleich die Thrombozytenkonzentration hoch und der Milzdurchmesser klein sind. Umgekehrt wird er immer niedriger, je weniger Thrombozyten vorhanden sind und je höher der Milzdurchmesser ist. Für die Berechnung wurde der maximale transversale Durchmesser verwendet.

2.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung und zur Erstellung der Graphiken wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 20.0 (Chicago, Illinois) genutzt. Für quantitativ verteilte Variablen wurden je nach Datenverteilung (ermittelt anhand des Shapiro-Wilks-Tests) Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand ermittelt. Zu ihrer Darstellung wurden Boxplots verwendet. Die Darstellung qualitativ verteilter Variablen erfolgte mittels Balkendiagrammen.

In Korrelationsanalysen wurde der Korrelationskoeffizient je nach Datenverteilung nach Pearson (normalverteilt) oder nach Spearman (nicht-normalverteilt) berechnet.

Im Falle von Normalverteilung wurden als Signifikanztests der Student's t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben verwendet. Lag keine Normalverteilung vor, wurde für verbundene Variablen der Wilcoxon-Paarvergleichstest, für unverbundene der Mann-Whitney-Test oder bei mehr als zwei zu untersuchenden Gruppen der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Unterschiede auf einem Niveau von $p \leq 0,05$ wurden als signifikant bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkohorte

3.1.1 Deskriptive Analyse

Das gesamte Patientenkollektiv umfasste 155 Patienten. Die Patienten waren zwischen 27 und 75 Jahren alt, das durchschnittliche Alter betrug 55 ± 8 Jahre. Unter den Patienten waren 105 (68 %) männlich und 50 (32 %) weiblich. Tabelle 5 zeigt ihre klinischen und laborchemischen Charakteristika.

Tab. 5 Klinische und laborchemische Charakteristika

Variable	Kohorte n = 155
Geschlecht w/m (%)	50/105 (32/68)
Alter [Jahre]	$55 \pm 8,4$
BMI [kg/m²]	$26,2 \pm 5,6$
Child-Pugh-Gruppe A/B/C (%)	30/67/58 (19/43/37)
Child-Pugh-Score	8 ± 3
MELD-Score	15 ± 6
LiMAx-Wert [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	88 ± 88
Bilirubin [mg/dl]	$2,9 \pm 2,6$
INR	$1,5 \pm 0,4$
Albumin [g/dl]	$3,1 \pm 0,6$
AST [U/l]	60 ± 42
ALT [U/l]	37 ± 38
Thrombozyten [/nl]	88 ± 56
Leukozyten [/nl]	$5,3 \pm 1,8$
Erythrozyten [/nl]	$3,5 \pm 0,9$
PSR [$1/\mu\text{l} \cdot \text{mm}$]	610 ± 466

BMI Body Mass Index AST Aspartataminotransferase ALT Alaninaminotransferase MELD model for end stage liver disease LiMAx liver maximum capacity PSR platelet count to spleen size ratio [$1/\mu\text{l} \cdot \text{mm}$]

Der LiMAx, Parameter der enzymatischen Leberfunktion, lag deutlich unterhalb der Normgrenze von $> 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Auch Leberproduktionsparameter wie INR und Albumin

und Parameter der exkretorischen Leberfunktion wie das Bilirubin bewegten sich unter- bzw. oberhalb der Normgrenzen. Von den Child-Pugh-Gruppen A, B und C war die Child-Pugh-Gruppe B am stärksten vertreten (n= 67, 43,2 %).

Der Tab. 6 ist die Aufteilung der Fälle nach der Ätiologie der Leberzirrhose zu entnehmen. Am häufigsten war die Leberzirrhose ethyltoxisch bedingt (52,9 %). Eine chronische Hepatitis B oder C verursachte in 23,2 % der Fälle die Leberzirrhose. Andere Ursachen waren autoimmunologisch bedingte Erkrankungen wie die PBC (Primär Biliäre Zirrhose) und PSC (Primär Sklerosierende Cholangitis) (je n=2, 1,3 %) und AIH (Autoimmune Hepatitis) (n=8, 5,2 %) als auch Stoffwechselerkrankungen wie Hämochromatose (n=3, 1,9 %) und α 1-Antitrypsin-Mangel (n=1, 0,6 %). In 13 Fällen (8,4 %) war die Ätiologie unklar.

Tab. 6 Ätiologie der Leberzirrhose

Ätiologie	Fälle n (%)
Ethyltoxisch	82 (52,9)
Chronische Hepatitis B/C	36 (23,2)
AIH	8 (5,2)
PSC	2 (1,3)
PBC	2 (1,3)
SBC	2 (1,3)
Hämochromatose	3 (1,9)
α1-Antitrypsin-Mangel	1 (0,6)
NASH	6 (3,9)
kryptogen	13 (8,4)
gesamt Σ	155 (100)

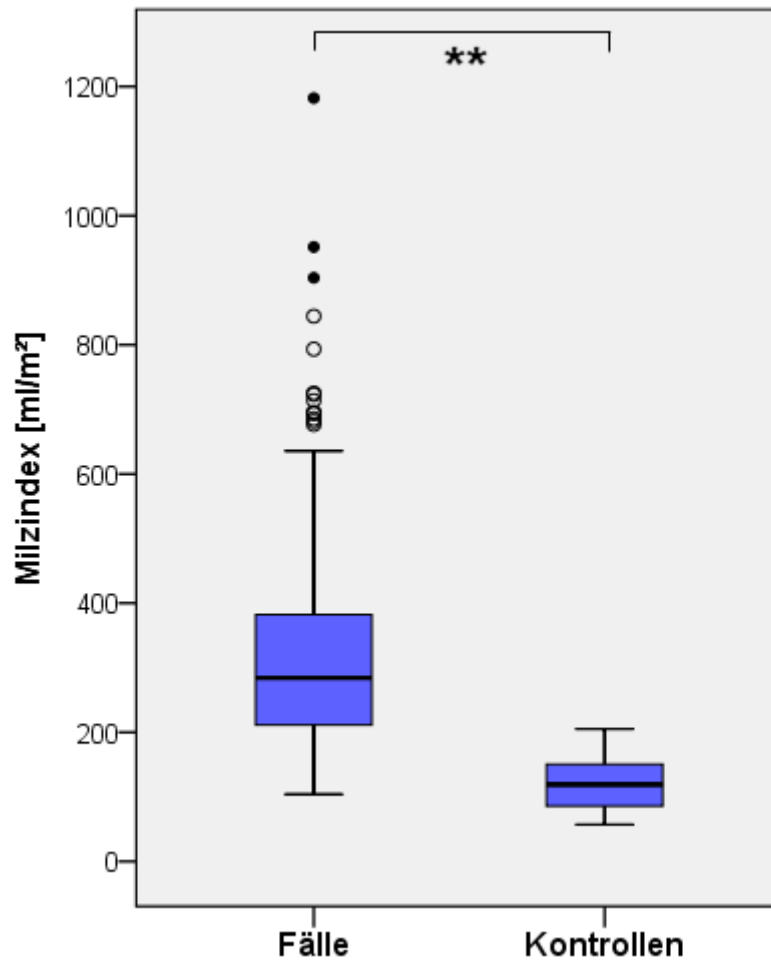
AIH Autoimmune Hepatitis PSC Primär Sklerosierende Cholangitis PBC Primär Biliäre Zirrhose SBC Sekundäre Biliäre Zirrhose NASH Nicht alkoholische Steatohepatitis

3.1.2 Milzvolumetrie

In Tab. 7 sind die Ergebnisse der Milzvolumetrie der Patienten sowie der Kontrollen dargestellt. Sowohl das Milzvolumen, der Milzindex (Quotient aus Milzvolumen und Körperoberfläche) als auch der maximale transversale und koronare Durchmesser waren

bei den Fällen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höher (je $p < 0,001$, siehe Tab. 7). Wie Abb. 9 zu entnehmen ist, wies die Kontrollgruppe eine engere Streuung der Werte für den Milzindex (minimal 57 ml/m^2 , maximal 205 ml/m^2) auf, als die Patienten mit Leberzirrhose (minimal 104 ml/m^2 , maximal 1182 ml/m^2).

Abb. 9 Milzindex bei Patienten mit Leberzirrhose und Kontrollen



**** $p < 0,001$**

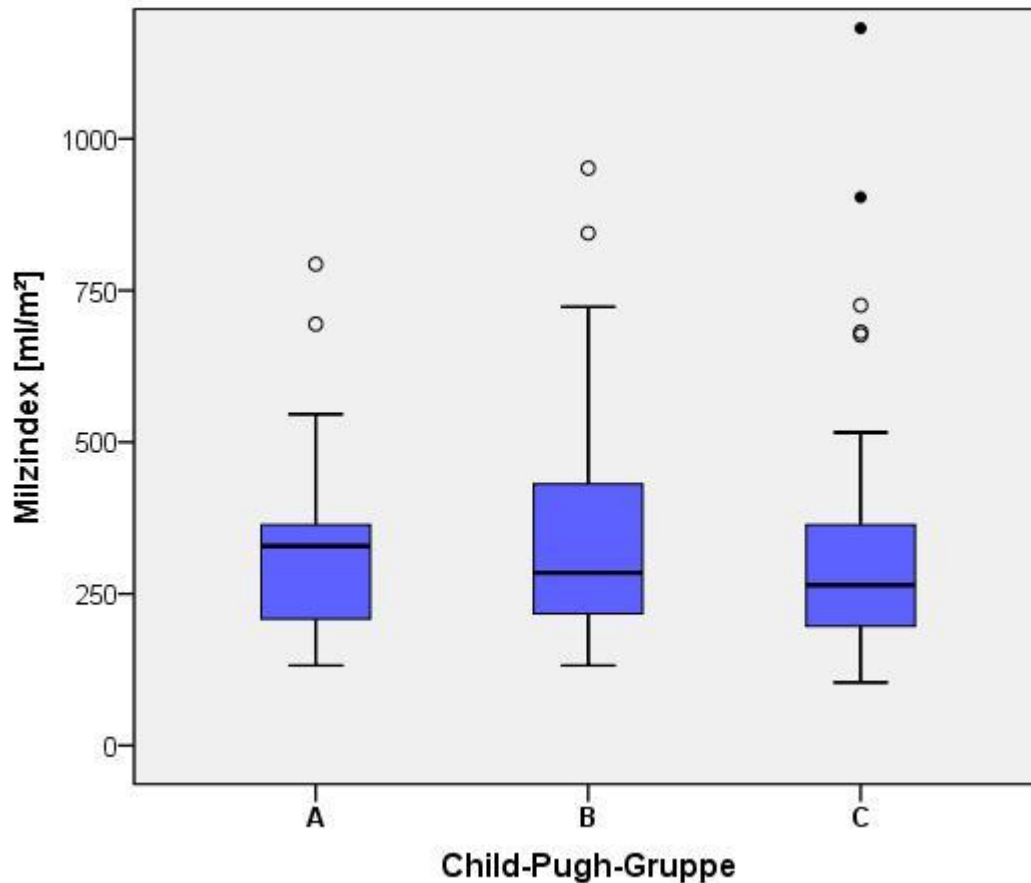
Tab. 7 Ergebnisse der Milzvolumetrie

Variable	Kohorte	Kontrollen	p
Milzindex [ml/m^2]	284 ± 181	119 ± 65	<0,001
Milzvolumen [ml]	544 ± 414	201 ± 167	<0,001
größter Milzdurchmesser transversal [mm]	141 ± 35	91 ± 35	<0,001
größter Milzdurchmesser koronar [mm]	134 ± 34	108 ± 23	<0,001

Milzindex [ml/m^2] = Milzvolumen [ml] / Körperoberfläche [m^2]. Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben

In Abb. 10 ist die Verteilung des Milzindex auf die drei Child-Pugh-Klassen dargestellt. Der Milzindex nahm im Median die höchsten Werte an in Child-Gruppe A gegenüber Child-Pugh-Gruppe B und C. In Gruppe C war der Milzindex gegenüber den beiden anderen Gruppen am niedrigsten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (siehe Tab. 8).

Abb. 10 Verteilung des Milzindex in den Child-Pugh-Gruppen



jeweils $p > 0,05$

Tab. 8 Verteilung des Milzindex in den Child-Pugh-Gruppen

Child-Pugh-Gruppe	A	B	C
Milzindex [ml/m ²]	329 ± 190	285 ± 218	264 ± 168
p: A und B	0,93		
A und C	0,26		
B und C	0,14		

3.1.3 Korrelationen

Tabelle 9 zeigt die Korrelationskoeffizienten des Milzindex und des LiMAx mit diversen Parametern der Leberfunktion, dem MELD-Score und dem PSR. Der Milzindex korrelierte hochsignifikant gegensinnig mit der Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration. Es zeigte sich eine schwache, aber signifikante lineare Korrelation mit dem LiMAx-Wert ($r=0,16$, $p=0,04$). Der LiMAx-Wert zeigte hochsignifikante Korrelationen zum MELD-Score, der Bilirubin- und Albuminkonzentration sowie dem INR-Wert. Ebenso korrelierte er hochsignifikant mit der Leukozyten- und Erythrozytenkonzentration.

Tab. 9 Spearman-Korrelationen von LiMAx-Wert und Milzindex

Variable	LiMAx-Wert		Milzindex	
	r	p	r	p
LiMAx-Wert	.	.	0,16	0,04
Milzindex	0,16	0,04	.	.
Child-Pugh-Score	-0,72	<0,001	-0,15	0,07
MELD-Score	-0,71	<0,001	-0,07	0,39
Bilirubin	-0,59	<0,001	-0,03	0,71
Albumin	0,53	<0,001	0,12	0,13
INR	-0,72	<0,001	0,01	0,89
Leukozyten	-0,2	0,01	-0,4	<0,001
Thrombozyten	0,13	0,1	-0,46	<0,001
PSR	0,05	0,5	.	.

r Korrelationskoeffizient nach Spearman LiMAx Liver maximum capacity PSR Platelet count to spleen size ratio INR International Normalized Ratio Signifikante Korrelationen ($p<0,05$) sind fett hervorgehoben.

3.1.4 Portosystemische Kollateralen

Getrennt betrachtet wurden das isolierte Vorliegen von Ösophagusvarizen sowie portosystemischer Kollateralen insgesamt (d.h. Ösophagusvarizen, umbilikale, splenorenale und/oder splenokavale Umgehungskreisläufe). In Tabelle 10 ist die Prävalenz portosystemischer Kollateralen insgesamt und die Prävalenz von ausschließlich Ösophagusvarizen dargestellt. Nur Ösophagusvarizen hatten 116 (75 %)

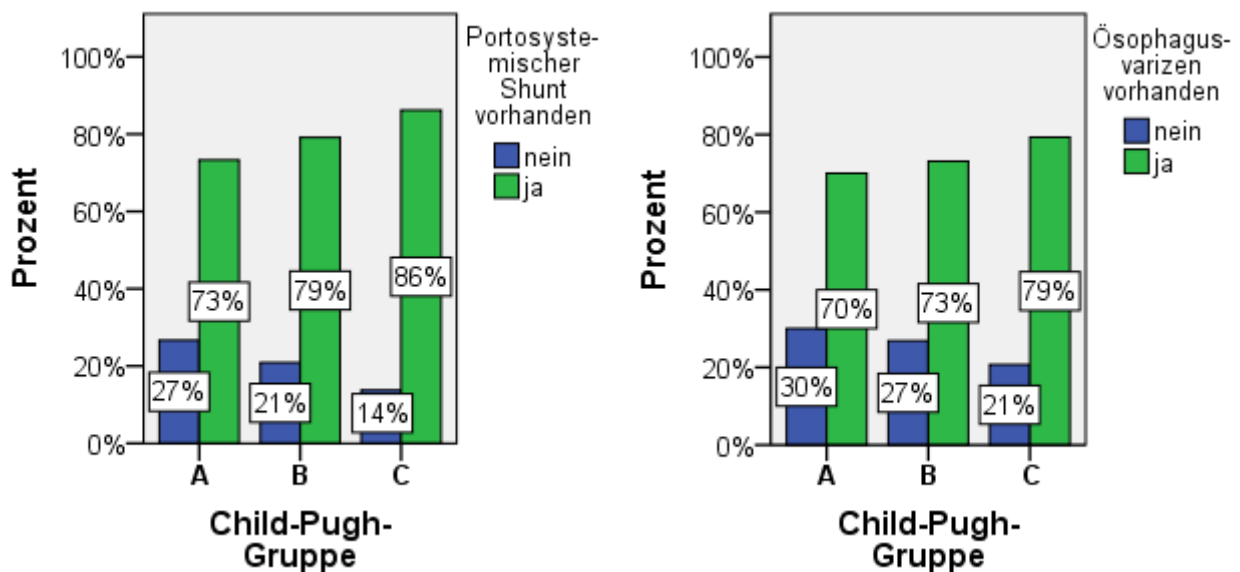
Patienten bei Einschluss. Bei 125 Patienten (81 %) lagen bei Einschluss portosystemische Kollateralen insgesamt vor.

Tab. 10 Prävalenz von Kollateralkreisläufen

	nur Ösophagusvarizen n (%)	alle portosystemischen Kollateralen n (%)
ja	116 (75)	125 (81)
nein	39 (25)	30 (19)
gesamt Σ	155 (100)	155 (100)

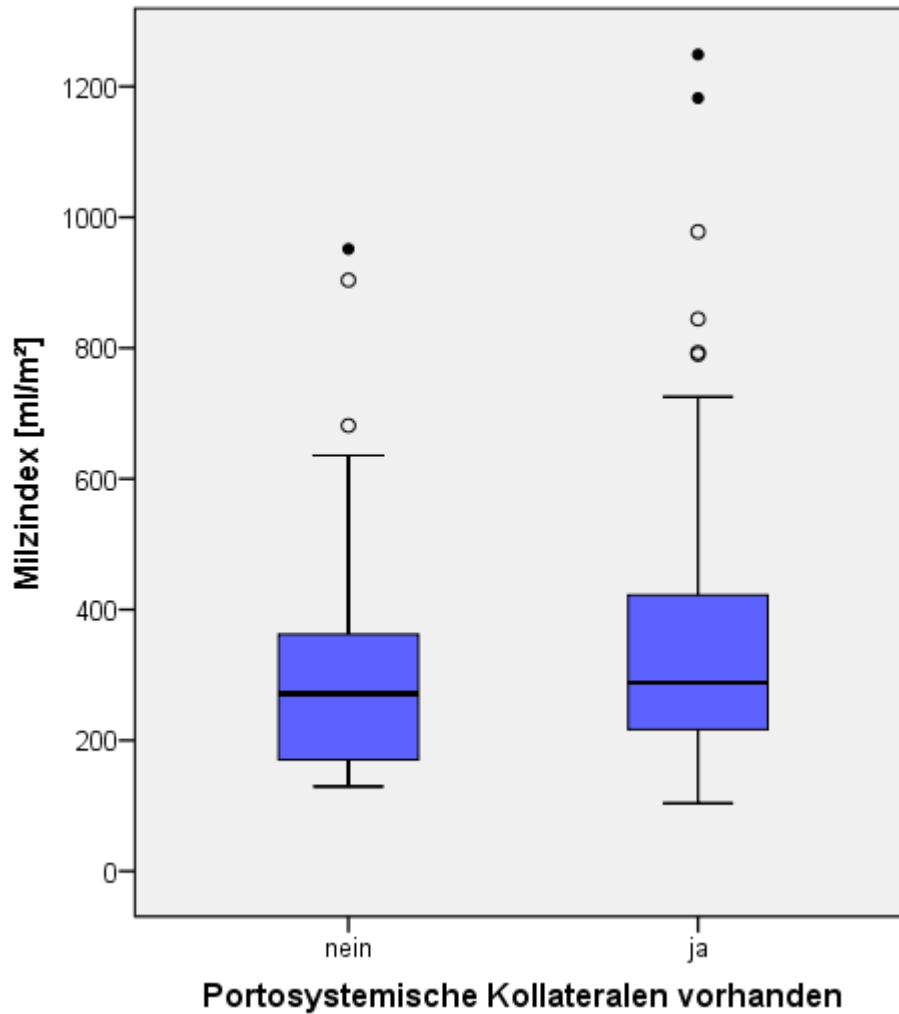
Abb. 11 stellt die Prävalenz der portosystemischen Kollateralkreisläufe aufgeteilt nach Child-Pugh-Gruppe dar. Bereits in Child-Gruppe A hatten 70 % der Patienten Ösophagusvarizen, in Child-Gruppe B waren es 73 %, in Child-Gruppe C 79 %. Die Prävalenz von Ösophagusvarizen war in Child-Pugh-Stadium C am höchsten und nahm mit den Child-Pugh-Gruppen zu, ebenso die Prävalenz portosystemischer Kollateralen insgesamt.

Abb. 11 Prävalenz portosystemischer Kollateralen insgesamt und Prävalenz von Ösophagusvarizen je Child-Pugh-Gruppe



In Abb. 12 ist die Verteilung des Milzindex der Patienten mit und ohne portosystemische Kollateralkreisläufe dargestellt. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 11).

Abb. 12 Verteilung des Milzindex je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen



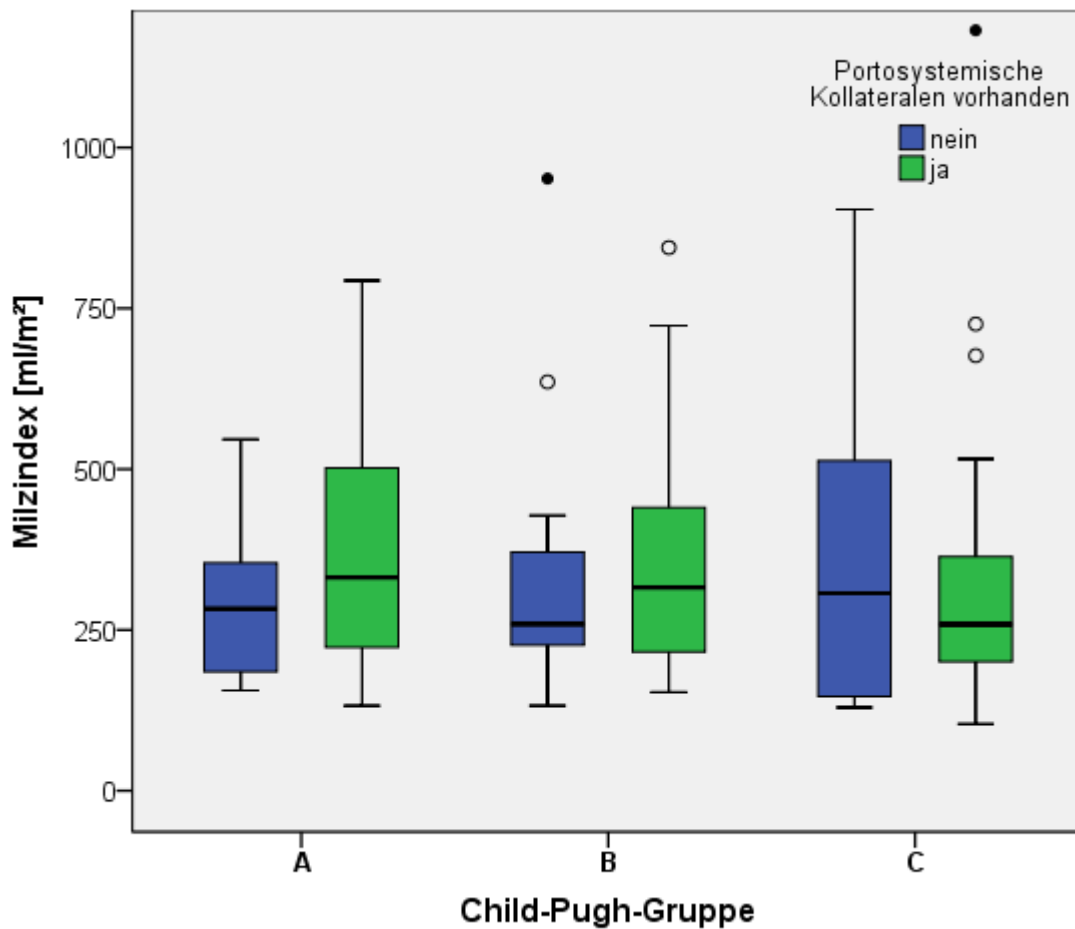
$p > 0,05$

Tab. 11 Milzindex je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen

	Portosystemische Kollateralen		
	nein	ja	p
Milzindex [ml/m ²]	272 ± 194	285 ± 182	0,41

Abb. 13 zeigt die Verteilung des Milzindex über die Child-Pugh-Gruppen, je aufgetrennt nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen. In den Child-Pugh-Stadien A und B war der Milzindex bei Vorhandensein portosystemischer Kreisläufe höher als bei Patienten, die noch keine Kollateralen ausgebildet hatten. Der Milzindex nahm über die Child-Pugh-Gruppen ab, wenn Kollateralen vorhanden waren (grüne Boxplots in Abb. 13). Alle Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 12).

Abb. 13 Verteilung des Milzindex je Child-Pugh-Gruppe und je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen



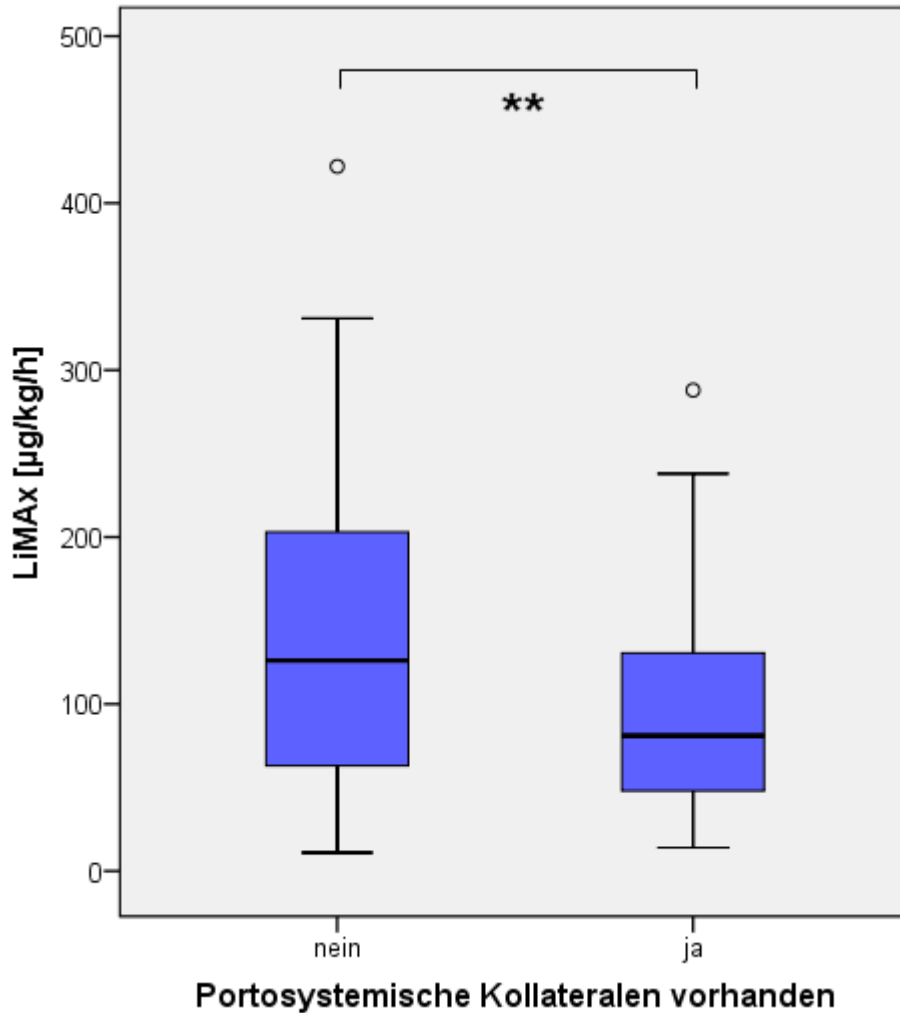
jeweils $p > 0,05$

Tab. 12 Milzindex [ml/m²] je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen und je Child-Pugh-Gruppe

Child-Pugh-Gruppe	Portosystemische Kollateralen		
	ja	nein	p
A	332 ± 291	283 ± 184	0,45
B	316 ± 231	259 ± 173	0,32
C	259 ± 164	307 ± 457	0,94
p: A und B	0,9	0,73	
A und C	0,09	0,83	
B und C	0,15	0,95	

In Abb. 14 und 15 ist die Verteilung der LiMAx-Werte in analoger Weise dargestellt. Zunächst zeigt Abb. 14 die Verteilung der LiMAx-Werte aller Patienten mit und ohne portosystemische Kollateralkreisläufe. Der Wert war signifikant niedriger, wenn portosystemische Gefäßverbindungen vorlagen (siehe Tab. 13).

Abb. 14 Verteilung des LiMAx-Wertes je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen



** $p < 0,01$

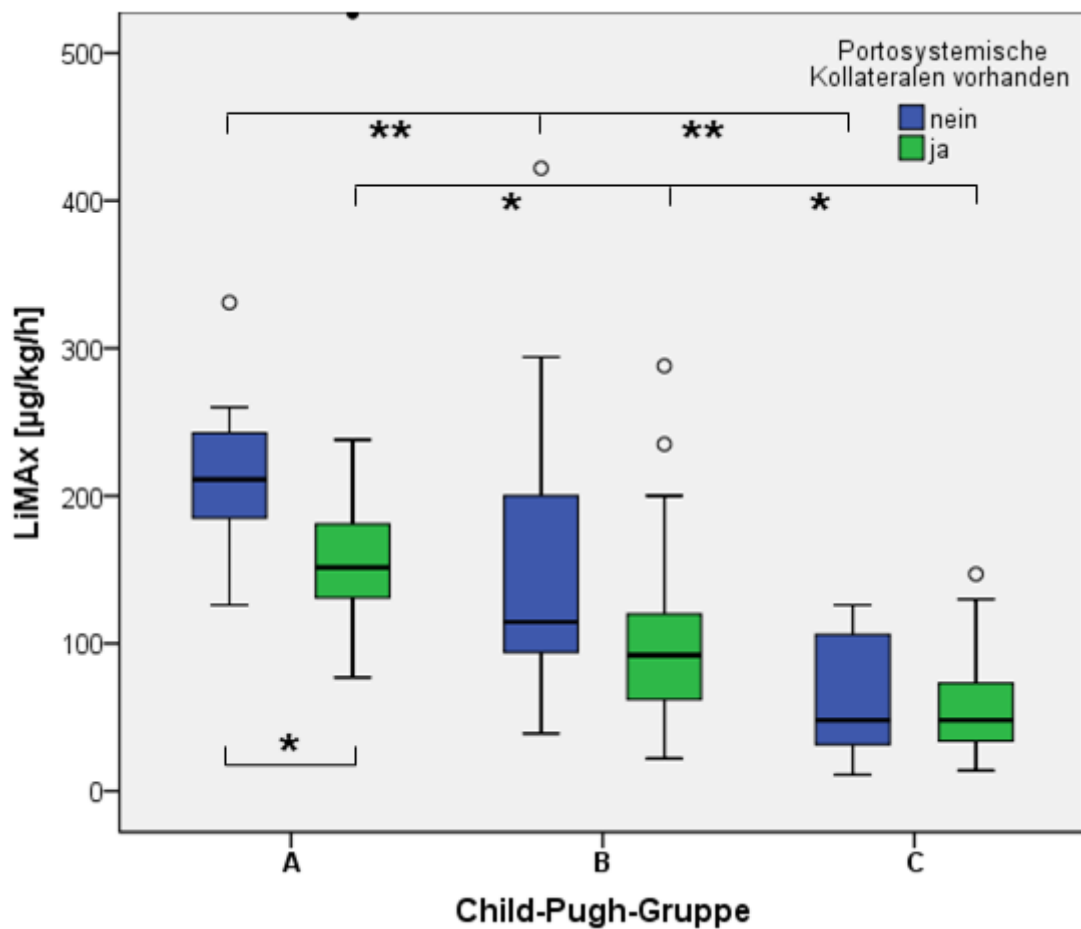
Tab. 13 LiMAx je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen

	Portosystemische Kollateralen		
	nein	ja	p
LiMAx [$\mu\text{g/kg/h}$]	126 \pm 144	79 \pm 82	0,007

Der LiMAx-Wert war jeweils signifikant niedriger mit Progredienz der Child-Pugh-Gruppen (siehe Abb. 15), sowohl bei Patienten mit als auch ohne portosystemischen Kollateralkreisläufen. Die enzymatisch gemessene Leberfunktion korrelierte also mit dem

Child-Pugh-Stadium. In Child-Pugh-Gruppe A zeigte sich ein signifikant niedrigerer LiMAx-Wert, wenn portosystemische Kollateralen vorlagen. In den Child-Pugh-Gruppen B und C waren die Unterschiede bei Vorhandensein oder Abwesenheit der portosystemischen Kollateralen nicht signifikant (siehe Tab. 14).

Abb. 15 Verteilung der LiMAx-Werte je Child-Pugh-Gruppe und je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen



** $p < 0,01$ und * $p < 0,05$

Tab. 14: LiMAx-Werte [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$] je nach Vorhandensein portosystemischer Kollateralen und je Child-Pugh-Gruppe

Child-Pugh-Gruppe	Portosystemische Kollateralen		p
	ja	nein	
A	152 \pm 53	211 \pm 70	0,02
B	92 \pm 59	115 \pm 119	0,08
C	48 \pm 40	48 \pm 77	0,9
p: A und B	<0,001	0,05	
A und C	<0,001	0,001	
B und C	<0,001	0,024	

3.1.5 Folgen und Komplikationen portaler Hypertension

Tab. 15 zeigt die Aufteilung des Milzindex, des PSR, des LiMAx-Wertes und des MELD-Scores auf die Prävalenz verschiedener klinischer Zustände, die auf portale Hypertension zurückzuführen sind. Betrachtet wurden hier das Bestehen von Aszites (in 35 % der Fälle), portosystemischer Kollateralen insgesamt, d.h. Ösophagusvarizen, umbilikale, splenorenale und/oder splenokavale Umgehungskreisläufe (in 81 % der Fälle vorhanden), Ösophagusvarizen isoliert (in 75 % der Fälle vorhanden) und stattgehabter Varizenblutung (in 80 % der Fälle stattgehabt).

Der Milzindex war signifikant höher bei stattgehabter Varizenblutung ($p=0,03$). Unterschiede des Milzindex in den anderen Kategorien Aszites, Portosystemische Kollateralen und Ösophagusvarizen waren statistisch nicht signifikant.

Der LiMAx-Wert war signifikant niedriger bei Vorliegen von Aszites ($p<0,001$) und beim Vorliegen Portosystemischer Kollateralen ($p=0,007$). Er unterschied sich nicht signifikant bei Ösophagusvarizen oder bei stattgehabter Blutung aus Ösophagusvarizen.

Der MELD-Score unterschied sich signifikant bei Vorliegen von Aszites ($p=0,001$) und beim Vorliegen portosystemischer Kollateralen ($p=0,02$).

Unterschiede des PSR in den genannten klinischen Kategorien waren statistisch nicht signifikant.

Tab. 15 Milzindex [ml/m²], PSR [1/ μ l · mm], LiMax-Wert [μ g/kg/h], MELD-Score bei Prävalenz von Aszites, portosystemischen Kollateralen, Ösophagusvarizen, stattgehabter Varizenblutung

	Aszites			Portosyste- mische Kollateralen		
	nein	ja	p	nein	ja	p
n (%)	54 (35 %)	101 (65 %)		30 (19 %)	125 (81 %)	
Milzindex	318 ± 244	281 ± 164	0,11	272 ± 194	285 ± 182	0,41
PSR	599 ± 560	635 ± 429	0,54	634 ± 495	610 ± 494	0,49
LiMax	124 ± 101	70 ± 72	<0,001	126 ± 144	79 ± 82	0,01
MELD-Score	14 ± 6	16 ± 8	0,001	14 ± 8	16 ± 7	0,02
	Ösophagus- varizen			Varizen- blutung		
	nein	ja	p	nie	ein-/mehrmals	p
n (%)	39 (25 %)	116 (75 %)		124 (80 %)	31 (20 %)	
Milzindex	248 ± 174	297 ± 185	0,06	273 ± 161	321 ± 298	0,03
PSR	665 ± 399	741,3 ± 505,7	0,43	783,5 ± 584,7	707,6 ± 305,8	0,65
LiMax	101 ± 156	82 ± 83	0,19	93 ± 85	76 ± 108	0,81
MELD-Score	15 ± 9	16 ± 7	0,25	14 ± 6	16 ± 7	0,28

Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben

3.2 Kohorte mit HVPG-Messung

3.2.1 Deskriptive Analyse

Die zweite Kohorte umfasste 24 Patienten. Deren klinische und laborchemische Charakteristika sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tab. 16 Klinische und laborchemische Charakteristika

Variable	Kohorte n=24
Geschlecht w/m (%)	5/19 (21/79)
Alter [Jahre]	54 ± 11
BMI [kg/m²]	25 ± 3,7
Milzindex [ml/m²]	368 ± 241
MELD-Score	12,5 ± 5,6
Bilirubin [mg/dl]	1,8 ± 1,7
INR	1,4 ± 0,3
Albumin [g/dl]	27 ± 14
Thrombozyten [/nl]	126 ± 98
PSR [1/μl*mm]	677 ± 1065

*BMI Body Mass Index MELD Model for End stage of Liver Disease PSR platelet count to spleen size ratio [1/μl*mm]*

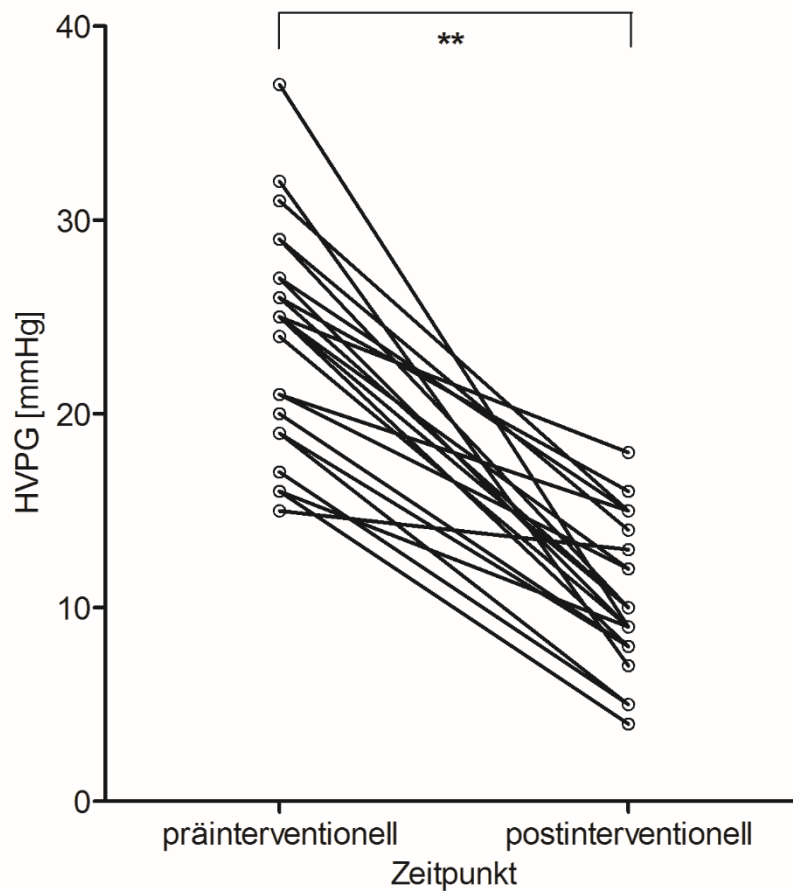
3.2.2 HVPG-Abnahme durch TIPSS-Intervention

Im Rahmen der Anlage eines TIPSS erfolgte bei 24 Patienten wie oben beschrieben eine interventionelle Messung des Lebervenenverschlussdrucks (HVPG). Die präinterventionellen Werte des HVPG nahmen gegenüber den postinterventionellen Werten signifikant ab (siehe Abb. 16), was den Erfolg der TIPSS-Intervention anzeigt. Die mittlere Drucksenkung betrug im Median 13,5 ± 6,5 mmHg (Tab. 17).

Tab. 17 HVPG vor und nach TIPSS-Intervention

Variable	Druck [mmHg]
HVPG präinterventionell	25 ± 9,3
HVPG postinterventionell	10 ± 5,6
Druckdifferenz HVPG	13,5 ± 6,5

Abb. 16 Verlauf des HVPG vor und nach TIPSS-Intervention



** $p < 0,001$

3.2.3 Korrelationen

Die Spearman-Korrelationen des präinterventionell gemessenen HVPG und des Milzindex sind in Tabelle 18 dargestellt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Milzindex und dem präinterventionellen Lebervenenverschlussdruck HVPG ($r = -0,1$, $p = 0,64$). Der Milzindex korrelierte auch nicht mit der prä- zur postinterventionellen Druckdifferenz nach TIPSS-Anlage ($r = -0,1$, $p = 0,64$). Der Milzindex korrelierte signifikant invers mit der Thrombozytenkonzentration ($r = -0,51$, $p < 0,001$).

Der präinterventionelle Lebervenenverschlussdruck HVPG korrelierte nicht signifikant mit Parametern der Leberfunktion wie der Bilirubin-, Albuminkonzentration, dem INR, noch mit dem MELD-Score. Jedoch korrelierte der präinterventionelle HVPG signifikant mit der Druckabnahme durch die TIPSS-Intervention. Das bedeutet, dass die Druckabnahme durch die Intervention umso höher war, je höher der präinterventionelle Lebervenenverschlussdruck war.

Tab. 18 Spearman-Korrelationen des präinterventionellen HVPG und des Milzindex

Variable	HVPG		Milzindex	
	r	p	r	p
Milzindex	-0,1	0,64	.	.
PSR	-0,002	0,99	.	.
HVPG präinterventionell	.	.	-0,1	0,64
Druckdifferenz HVPG	0,75	<0,001	-0,1	0,64
MELD-Score	-0,28	0,20	0,29	0,19
Bilirubin	-0,26	0,24	0,31	0,15
Albumin	0,04	0,85	0,33	0,13
INR	-0,3	0,16	0,28	0,18
Thrombozyten	0,03	0,9	-0,51	0,01

r Korrelationskoeffizient nach Spearman PSR Platelet count to spleen size ratio [1/ μ l*mm] INR International Normalized Ratio. Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben

Eine signifikante Korrelation des Milzindex mit dem HVPG und somit indirekt dem Pfortaderdruck bestand nicht ($r = -0,1$, $p = 0,64$). Auch die Druckabnahme des HVPG durch die TIPSS-Intervention korrelierte nicht signifikant mit dem Milzindex ($r = -0,1$, $p = 0,64$).

4 Diskussion

4.1 Milzvolumetrie bei Leberzirrhose?

Splenomegalie mit konsekutivem Hypersplenismus ist ein häufiger Befund bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension. Bereits viele Autoren beobachteten diesen Zusammenhang und konnten zeigen, dass es bei an Leberzirrhose Erkrankten gegenüber gesunden Probanden zu einer signifikanten Splenomegalie kommt [8] [9] [84]. Mittels Schnittbildgebung ermittelten wir non-invasiv den leicht reproduzierbaren Milzindex (Quotient aus Milzvolumen und Körperoberfläche) und konnten damit diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit reproduzieren. Im Fokus war der Milzindex angesichts zahlreicher Studien, die über die Milzgröße als mögliche non-invasive Variable in der Diagnostik der portalen Hypertension berichten [11]. Ob das Ausmaß dieser Organgrößenzunahme Rückschlüsse erlaubt, wie fortgeschritten eine Leberzirrhose ist, wie kompromittiert die Leberfunktion ist und ob das Ausmaß und die Folgen der portalen Hypertension wie beispielsweise Ösophagusvarizenbildung hiermit absehbar sind, waren Kernfragen dieser Studie.

4.2 Milzindex und Leberfunktion

Eine signifikante Zunahme des Milzvolumens bei histologisch zunehmendem Fibrose- bzw. Zirrhosegrad konnten bereits einige Studien belegen [8] [10] [85] [86]. Diese Beobachtung leitete zu der Fragestellung, ob die aus den zunehmenden histopathologischen Veränderungen bei progredienter Leberzirrhose resultierenden Leberfunktionseinschränkungen quantitativ mit der Milzgröße in Verbindung stehen. Die gegenwärtige Literatur liefert eine widersprüchliche Datenlage hinsichtlich des Zusammenhangs der Milzgröße mit den Child-Pugh-Stadien. Während einige Autoren beobachteten, dass es eine signifikante Progression der Milzgröße entlang der Child-Pugh-Stadien gibt [9] [85], widerlegen andere Studien hingegen diese Ergebnisse [73] [87] [88]. In unserem Kollektiv war der Milzindex zwischen den Child-Pugh-Stadien nicht signifikant verschieden. Ebenso wenig zeigte der Milzindex mit dem prognostisch bedeutsamen MELD-Score noch mit anderen Surrogatparametern der Leberfunktion eine signifikante Korrelation. Bei der Betrachtung dieser sich widersprechenden Daten sollten pathophysiologische Überlegungen mit einbezogen werden: ein pathophysiologischer

Zusammenhang beeinträchtigter Leberfunktion und der Milzgröße liegt nicht auf der Hand; vielmehr muss eine Wechselwirkung hämodynamischer Veränderungen im portalen Stromgebiet [35], in der Milzdurchblutung [34] und der veränderten Produktion vasoaktiver Metabolite im portalen Stromgebiet hypothetisiert werden [20]. Außerdem muss beachtet werden, dass keine einheitliche Methodik für die Bestimmung der Milzgröße verwendet wurde. Angewendet wurden sowohl uni- als auch mehrdimensionale Messmethoden, welche Ultraschall-, MRT- oder CT-gestützt waren. Der Involution des Lebervolumens bei zunehmender Leberzirrhose und somit beeinträchtigter Leberfunktion wird zusätzlich Rechnung getragen, indem einige Autoren den Quotienten aus Leber- und Milzvolumen betrachten. Für eine Kohorte von PBC-Patienten fanden Murata et al. heraus, dass der Quotient mit einer schlechteren Überlebensprognose und mit Entwickeln von Symptomen assoziiert war [89]. Sowohl einen Zusammenhang des Quotienten mit zunehmendem Fibrose- und Zirrhosegrad [10] [90], als auch signifikante Unterschiede zwischen den Child-Pugh-Klassen konnten festgestellt werden [9]. Möglicherweise liefern volumetrische Scores, welche Leber- und Milzvolumen kombinieren, hier prognostisch wertvollere Informationen. Nach unseren Kenntnissen wurde erstmalig die Milzgröße in Form des Milzindex mit einem ^{13}C -Methacetin-basierten Leberfunktionstests korreliert. Da hier aber nur schwache Korrelation zum LiMAx-Wert bestand, muss in Frage gestellt werden, inwiefern hieraus eine klinisch verwertbare Information abgeleitet werden kann. Ob ein Zusammenhang der quantitativen Milzgröße mit der Krankheitsprogression bei Leberzirrhose und der Leberfunktion existiert, bleibt also Gegenstand weiterer Untersuchungen.

4.3 LiMAx und Leberfunktion

Wie auch die Ergebnisse anderer Autoren belegen konnten, korrelierte in dieser Arbeit der LiMAx-Wert eng und signifikant mit laborchemischen Parametern der Leberfunktion wie der Bilirubin- und Albuminkonzentration, dem INR sowie den prognostisch bedeutsamen MELD- und Child-Pugh-Score [53]. Er war signifikant niedriger in Child-Gruppe B als in Child-Gruppe A und niedriger in Child-Gruppe C als in Child-Gruppe B, nahm also signifikant über die Child-Pugh-Stadien ab. Diese Ergebnisse unterstreichen den diagnostischen und prognostischen Wert des LiMAx-Testes in der Beurteilung einer hepatischen Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose und in der Bewertung der

verbliebenen Leberfunktion. Sie erlauben das Fazit, dass eine progrediente Leberzirrhose mit einer deutlichen Einschränkung der enzymatischen Leberfunktion einhergeht. Dies könnte in Zukunft bedeutsam sein bei der Resektionsplanung eines durch Leberzirrhose vorgeschädigten Lebergewebes. Im Bereich der präoperativen Planung und Risikoevaluation von Leberteilresektionen bei Patienten mit Lebertumoren hat sich der LiMAx-Test bereits als prognostisch bedeutsam bewährt. Unter Anwendung eines LiMAx-basierten Algorithmus konnte hier eine Mortalitätssenkung nach Leberteilresektionen nachgewiesen werden [55]. Speziell dann, wenn das verbleibende Restlebervolumen gering ist, oder z.B. durch Leberzirrhose funktionell beeinträchtigt ist, kann eine Leberteilresektion für den Patienten riskant sein. Hier liefert der LiMAx-Wert entscheidende Informationen über das optimale therapeutische Vorgehen.

4.4 Milzindex und Portale Hypertension

Womöglich stehen vielmehr die hämodynamischen Folgen der Leberzirrhose auf das portale Stromgebiet in pathophysiologischer Verbindung mit der Entwicklung einer Splenomegalie als die kompromittierte Leberfunktion selbst.

Unter dem Einfluss portaler Hypertension kommt es einerseits zu denen bereits eingangs erläuterten histopathologischen Veränderungen am Milzgewebe: Fibrose und Hypertrophie der roten Milzpulpa mit konsekutiver Kongestion [30] [91] . Damit einhergehend finden sich alterierte hämodynamische Zustände: erhöhte Durchblutung im Splanchnikusgebiet und erhöhtes portales Blutvolumen bei erhöhtem Blutzeitvolumen der Milz und somit auch einem erhöhten venösen Blutvolumen, das die Milz verlässt [34] [35]. Da Korrelationen zwischen dem Milzvolumen mit dem portalvenösen Blutvolumen sowie der Gefäßquerschnittsfläche der Portalvene nachgewiesen werden konnten [12], kommt es zur klinischen Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit des Milzvolumens als non-invasives diagnostisches Werkzeug in Hinblick auf die Komplikationen der portalen Hypertension. CT- und MRT-gestützte Studie zeigen, dass ein erhöhtes Milzvolumen mit dem Vorliegen von Ösophagusvarizen und Aszites korreliert [75] [92]. In der Mehrzahl der Studien konnte belegt werden, dass der Milzdurchmesser sowohl in uni- als auch multivariaten Analysen mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen assoziiert ist [51] [71] [73] [80]. Für das Milzvolumen konnte in einer prospektiven Studie sogar gezeigt werden, dass es prognostisch bedeutsam war: bei Patienten mit Hepatitis-C-bedingter Leberfibrose oder -zirrhose, die in einer zwei Jahre

dauernden Follow-up-Untersuchung eine Ösophagusvarizenblutung hatten, eine Hepatische Enzephalopathie entwickelten, einen Progress im Child-Pugh-Score hatten oder an Folgen der Lebererkrankung verstarben, war das Milzvolumen bei Einschluss signifikant höher [93]. Diese Erkenntnisse stehen im Widerspruch zu anderen Studien, in denen Zusammenhänge der Milzgröße mit dem Bestehen von Varizen oder anderen Folgezuständen der portalen Hypertension nicht gezeigt werden konnten [94] und zu den eigenen Ergebnissen der eigenen Studie; der Milzindex war bei uns nicht signifikant unterschiedlich bei Vorliegen von Ösophagusvarizen, portosystemischen Kollateralen insgesamt noch bei Vorliegen von Aszites. Nur bei Patienten mit stattgehabter Ösophagusvarizenblutung war der Milzindex signifikant höher. Hierbei darf nicht unerwähnt bleiben, dass das Vorhandensein von Ösophagusvarizen in unserem Kollektiv eine (akten-)anamnestische Variable war und nicht endoskopisch evaluiert war, was eine bedeutende Fehlerquelle sein könnte.

Thrombopenie in Kombination mit Splenomegalie ist ein charakteristischer Befund bei Leberzirrhose. Auch in unserer Studie korrelierte der Milzindex signifikant invers mit der Thrombozytenkonzentration. Dieses als Hypersplenismus vorbeschriebene Phänomen ist hauptsächlich durch übermäßige Sequestrierung in der hyperplastischen Milz anzusehen [12]. Um diesen beiden miteinander einhergehenden Veränderungen Rechnung zu tragen, beschäftigten sich viele Autoren mit der Frage, ob eine erniedrigte Thrombozytenkonzentration in Kombination mit einer vergrößerten Milz als PSR als non-invasiver Marker für portale Hypertension und deren Komplikationen dienen kann. Giannini et al. [73] zeigten wiederholt, dass der PSR und auch die einfließenden Größen Thrombozytenkonzentration und Milzgröße allein in uni- und multivariater Analyse mit dem Vorliegen von Ösophagusvarizen assoziiert waren [73] [80] [95]. Auch andere Autoren konnten dem PSR gute diskriminative Kraft für das Vorliegen klinisch signifikanter portaler Hypertension (definiert als HVPG >10 mmHg) und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen nachweisen [74]. Der PSR zeigte bei uns keine signifikanten Unterschiede bei Vorliegen von Aszites, portosystemischen Kollateralen, Ösophagusvarizen oder stattgehabter Varizenblutung. In den oben genannten Studien wurde der Milzdurchmesser für den PSR sonographisch ermittelt mit größtem Durchmesser im Hilusbereich. Dies unterscheidet sich methodologisch von unserer Studie, da in der vorliegenden Arbeit der Milzdurchmesser mittels CT-Bildgebung erfasst wurde als maximaler Durchmesser in der transversalen Ebene. Somit besteht bezüglich

des PSR nur bedingt eine Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse mit der genannten Literatur.

Mit der Intention, überflüssige invasive Diagnostik zu vermeiden, wurden auch andere Surrogatparameter der Leberzirrhose wie die Leberelastizität in Kombination mit der Milzgröße zur Diagnostik der klinisch relevanten portalen Hypertension herangezogen. Berzigotti et al. [74] zeigten kürzlich, dass der liver stiffness to spleen/platelet score (LSPS), welcher Leberelastizität und den PSR kombiniert, mit hoher diagnostischer Sicherheit Patienten mit signifikanter portaler Hypertension (HVPG >10 mmHg) und Ösophagusvarizen diskriminieren kann. Bei Abraldes et al. konnte der LSPS abgesehen davon sogar Patienten mit größeren behandlungsbedürftigen Varizen diskriminieren [96]. Mithilfe dieser non-invasiven Scores wären individuellere Entscheidungen über diagnostische Regimes möglich, wenn sie sich in Zukunft in randomisierten prospektiven Studien gegenüber Goldstandards wie der Endoskopie als morbiditäts- und mortalitätsreduzierend erweisen könnten.

Basierend auf unseren Daten können von der Milzgröße keine Rückschlüsse auf Folgen der portalen Hypertension gezogen werden. Umgekehrt war es in unserem Kollektiv auch bei relativ kleinen Milzvolumina bereits zur Bildung portosystemischer Kollateralen gekommen. Dies beobachteten auch Gibson et al. [88]: Nur bei 52 % der Patienten, die klinische Zeichen der portalen Hypertension wie Ösophagusvarizen aufwiesen, lag eine Splenomegalie vor.

Somit bleibt die Milzgröße als prädiktiver Marker für Folgen portaler Hypertension abschließend nicht eindeutig bewertbar und scheint eher in Zusammenschau mit anderen Surrogatparametern der Leberfunktion diagnostische Bedeutung aufzuweisen.

4.5 LiMAx und portale Hypertension

Bei Vorliegen portosystemischer Shunts war der LiMAx-Wert signifikant niedriger. In einer Subgruppenanalyse der drei Child-Pugh-Gruppen war er auch innerhalb der Child-Pugh-Gruppe A signifikant niedriger, wenn portosystemische Kollateralen vorlagen. Dies suggeriert einen möglichen Einfluss der Leberperfusion auf das Ergebnis des LiMAx-Testes. Auf der anderen Seite bestanden in den Child-Pugh-Gruppen B und C bei dem Vorhandensein von Kollateralkreisläufen keine signifikanten Unterschiede, sodass dieser Einfluss kritisch hinterfragt werden sollte.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse müssen die möglichen methodischen Limitationen des LiMAx-Testes betrachtet werden. Durch portosystemische Kollateralkreisläufe könnte es potentiell zu einem beeinträchtigten Anfluten des intravenös injizierten Substrates ^{13}C -Methacetin in der Leber kommen, wenn das gar nicht erst das Leberparenchym und somit sein Target, das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2, erreicht. Resultat könnten konsekutiv falsch niedrige LiMAx-Werte sein. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose scheint dies jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen, wie eine kürzlich veröffentlichte Studie demonstriert: In einem Kollektiv von Leberzirrhosepatienten mit vorhandenem TIPSS und ohne TIPSS gab es keine signifikanten Unterschiede des LiMAx-Wertes [53]. Auch in den vorliegenden Ergebnissen zeigt der LiMAx bei den Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose keinen signifikanten Unterschied, wenn Umgehungskreisläufe vorhanden waren. Die CYP1A2-Systeme der zwar rarefizierten Hepatozyten bei Leberzirrhose werden scheinbar vom Substrat doch vollständig besetzt. In den fortgeschrittenen Child-Pugh-Stadien ist die Prävalenz von Umgehungskreisläufen zudem deutlich höher als in den kompensierten Stadien der Leberzirrhose. Also unterstreichen die aktuellen Ergebnisse noch, dass der mögliche Einfluss der Leberperfusion auf das Ergebnis des LiMAx-Testes in dieser Patientenkohorte von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint.

4.6 Milzindex und HVPG

Es konnte gezeigt werden, dass die TIPSS-Intervention eine signifikante Senkung des HVPG bewirkte, womit ihre Wirksamkeit als therapeutische Maßnahme gegen portale Hypertension bestätigt wird. Die mittlere Druckdifferenz des HVPG vor und nach TIPSS-Intervention war umso größer, je höher der präinterventionelle HVPG-Wert war. Das bedeutet, dass eine TIPSS-Intervention besonders effektiv ist bei stark ausgeprägter portaler Hypertension.

Der Milzindex zeigte in der vorliegenden Studie keine Korrelation zum HVPG. Die Erkenntnisse über den Zusammenhang der Milzgröße und des HVPG sind uneinheitlich. In einigen Studien, die zum Teil methodologisch ähnlich schnittbildgebende Verfahren wie CT oder MRT zur Ermittlung des Milzvolumens nutzten [76], konnte ebenso keine signifikante Korrelation zwischen Milzgröße und HVPG ermittelt werden [12] [36] [97]. Dumont et al. konnten sogar zeigen, dass bei Patienten ohne Splenomegalie der portalvenöse Druck höher war [98].

Berzigotti et al. hingegen konnten mehrfach zeigen, dass die sonographisch ermittelte Milzlänge wie auch der PSR signifikant höher bei HVPG-Werten >10 mmHg war [11] [71]. Ab einem HVPG-Wert von 10 mmHg ist das Risiko des Auftretens von Ösophagusvarizen deutlich erhöht, man spricht auch von klinisch signifikanter portaler Hypertension.

Nach Splenektomie kommt es zu einer signifikanten Abnahme des HVPG, des portalvenösen Durchmessers und des portalvenösen Blutflusses [5] [49]. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die Milz und deren Größenzunahme nicht nur Ergebnis, sondern auch Ursache portaler Hypertension zu sein scheinen. Sowohl die Evaluation der Milzgröße und Scores, in denen sie integriert ist, werden aufgrund der dargestellten Beobachtungen in der Diskussion bleiben.

Wie bereits zu Anfang erwähnt, sind die Gründe für eine Splenomegalie bei portaler Hypertension komplex, multikausal bedingt und bis dato noch nicht vollständig verstanden. Eben weil sie nicht nur das simple Ergebnis einer hämodynamischen Kongestion durch einen erhöhten Gefäßdruck in der Portalvene zu sein scheinen, sondern zusätzlich durch Umbauvorgänge im Gewebe und Induktion vasokonstriktorischer Metabolite bedingt sind, ist es durchaus erklärlich, dass der HVPG nicht mit dem Milzindex korreliert. Auch eine genetisch bedingte Suszeptibilität für die Induzierbarkeit der Milzparenchym- und Milzgefäßveränderungen sowie die gesteigerte Endothelin-1-Produktion ist für die Milzvergrößerung denkbar.

In einigen Studien wird versucht, über die Milzelastizität Rückschlüsse auf klinisch relevante portale Hypertension zu ziehen. Die Milzelastizität wird analog der Messung der Leberelastizität mittels transienter Elastographie durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Milzelastizität einen erhöhten portalvenösen Druck und das Vorliegen von Ösophagusvarizen prädictieren kann [99] [100] [101]. Diese Ergebnisse zur Milzelastizität werden jedoch in neuesten Studien widerlegt [102].

Fehlerquellen der zuvor genannten Betrachtungen sind vielfältig. Zum einen wurde in der vorliegenden Studie eine sehr kleine Kohorte von nur 24 Patienten betrachtet. Um aussagekräftige Aussagen über eine Korrelation von Milzvolumen und HVPG liefern zu können, hätte man die invasive Druckmessung an allen eingeschlossenen Patienten durchführen müssen. In der vorliegenden Studie waren jedoch nur Daten verfügbar von Patienten, bei denen die Indikation für eine TIPSS-Anlage bestand. Für eine valide Aussage über den Zusammenhang von Milzindex und HVPG wären follow-up-

Messungen des HVPG und des Milzindex über einen größeren Beobachtungszeitraum bei einer größeren Patientenzahl sinnvoll.

4.7 Limitationen der vorliegenden Arbeit und Ausblick

Eine prospektive Follow-up-Evaluation der Milzgröße über einen langen Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um valide Aussagen über einen Zusammenhang mit dem portalvenösen Druck zu treffen. Dies wäre darüber hinaus interessant, um Aussagen über die Entwicklung der Milzgröße bei Fortschreiten der Leberzirrhose und dabei abnehmender Leberfunktion treffen zu können und diese ggf. mit auftretenden Komplikationen in Verbindung zu setzen.

Zwar ist die Messung des Milzvolumens mit der angewandten Methode schnell, reproduzierbar, non-invasiv und dadurch sicher und komplikationsarm. Gegenüber der Sonographie ist sie weniger untersucherabhängig, somit objektiver und der Darstellung leichter zugänglich und weniger von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Falls CT-Aufnahmen des Abdomens aufgrund von Kontraindikationen wie beispielsweise einem niedrigen Lebensalter nicht durchführbar sind, kann auf magnetresonanztomographische Bildgebung gewechselt werden. Die MRT-Untersuchung ist jedoch nicht überall verfügbar und ist kosten- und zeitintensiv und erfordert eine entsprechende medizinische Infrastruktur. Vorteil beider Methoden ist, dass die Darstellung der Bauchorgane wie der Milz auch bei großen Mengen Aszites möglich ist, was eine Limitation der Ultraschalldarstellung ist.

Nicht unerheblich ist die Frage, wie stark das mit der oben genannten Methode ermittelte Milzvolumen mit dem wahren Organgewicht der Milz korreliert. Hierfür wäre es notwendig, eine prospektive Studie durchzuführen, bei der vor Splenektomie die Milzvolumetrie mit der oben genannten Methode erhoben wird und mit dem postoperativen Organgewicht korreliert wird.

Eine weitere Limitation war, dass die Diagnose der Leberzirrhose in den meisten Fällen nicht bioptisch und somit nicht zweifelsfrei gesichert war. Das Vorhandensein von Ösophagusvarizen wurde (akten-) anamnestisch erhoben. Eine validere Einschätzung auch mit Gradeinteilung der Varizengröße sollte optimalerweise endoskopisch erfolgen.

5 Zusammenfassung

Splenomegalie und Hyperspleniesyndrom sind charakteristische Befunde bei Leberzirrhose. Der Milzindex (Milzvolumen geteilt durch Körperoberfläche) zeigt keinen Zusammenhang zu Surrogatparametern der Leberfunktion noch prognostisch bedeutsamen Scores bei Leberzirrhose. Andere Methoden, wie die Messung der Milzelastizität und Risikoscores, die das Milzvolumen neben anderen Variablen integrieren, scheinen aussichtsreicher in der Diagnostik der portalen Hypertension. Diese unterliegen womöglich aber auch einer höheren Variabilität durch Abhängigkeit vom Untersucher und sind somit weniger objektiv. Anhand des Milzindex kann zusammenfassend keine valide Aussage über die Leberfunktion oder das Voranschreiten einer Leberzirrhoseerkrankung getroffen werden.

Diese Studie zeigt die hervorragende Anwendbarkeit des LiMAx-Testes in einem Leberzirrhosekollektiv. Er evaluiert non-invasiv die maximale metabolische Leberfunktionskapazität auch bei zirrhotisch vorgeschädigter Leber. Er nimmt signifikant mit der Krankheitsprogredienz ab und korreliert signifikant mit etablierten Parametern der Leberfunktion. Eine enge Korrelation zum Milzindex besteht nicht. Limitationen in der Anwendung des Testes sind möglicherweise portosystemische Kollateralen.

Da keine Korrelation des Milzindex zum HVPG-Wert noch zu klinischen Folgezuständen der portalen Hypertension gezeigt werden konnten, kommt dem Milzindex ohne Einbeziehung weiterer Variablen in der Betrachtung der Morbidität durch portale Hypertension als Folge von Leberzirrhose nur untergeordnete prognostische Bedeutung zu.

6 Literaturverzeichnis

1. Wong, R.J., Aguilar, M., Cheung, R., Perumpail, R.B., Harrison, S.A., Younossi, Z.M. and Ahmed, A., Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, 2015. 148(3): p. 547-55.
2. Heidelbaugh, J.J. and Bruderly, M., Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*, 2006. 74(5): p. 756-62.
3. Iwakiri, Y., Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*, 2014. 18(2): p. 281-91.
4. D'Amico, G., De Franchis, R. and Cooperative Study, G., Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*, 2003. 38(3): p. 599-612.
5. Groszmann, R.J., Garcia-Tsao, G., Bosch, J., Grace, N.D., Burroughs, A.K., Planas, R., Escorsell, A., Garcia-Pagan, J.C., Patch, D., Matloff, D.S., Gao, H., Makuch, R. and Portal Hypertension Collaborative, G., Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 2005. 353(21): p. 2254-61.
6. D'Amico, G. and Luca, A., Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1997. 11(2): p. 243-56.
7. Schepis, F., Camma, C., Niceforo, D., Magnano, A., Pallio, S., Cinquegrani, M., D'Amico, G., Pasta, L., Craxi, A., Saitta, A. and Raimondo, G., Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*, 2001. 33(2): p. 333-8.
8. Hoefs, J.C., Wang, F.W., Lilien, D.L., Walker, B. and Kanel, G., A novel, simple method of functional spleen volume calculation by liver-spleen scan. *J Nucl Med*, 1999. 40(10): p. 1745-55.
9. Chen, X.L., Chen, T.W., Zhang, X.M., Li, Z.L., Zeng, N.L., Li, T., Wang, D., Li, J., Fang, Z.J., Li, H., Chen, J., Liu, J., Xu, G.H., Ren, J., Wu, J.L. and Li, C.P., Quantitative assessment of the presence and severity of cirrhosis in patients with hepatitis B using right liver lobe volume and spleen size measured at magnetic resonance imaging. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e89973.
10. Li, W.X., Zhao, X.T., Chai, W.M., Zhu, N.Y., Du, L.J., Huang, W., Ling, H.W., Chen, K.M. and Xie, Q., Hepatitis B virus-induced liver fibrosis and cirrhosis: the value of liver and spleen volumetry with multi-detector spiral computed tomography. *J Dig Dis*, 2010. 11(4): p. 215-23.
11. Berzigotti, A., Zappoli, P., Magalotti, D., Tiani, C., Rossi, V. and Zoli, M., Spleen enlargement on follow-up evaluation: a noninvasive predictor of complications of portal hypertension in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(10): p. 1129-34.
12. Shah, S.H., Hayes, P.C., Allan, P.L., Nicoll, J. and Finlayson, N.D., Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91(12): p. 2580-3.
13. Kercher, K.W., Carbonell, A.M., Heniford, B.T., Matthews, B.D., Cunningham, D.M. and Reindollar, R.W., Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension. *J Gastrointest Surg*, 2004. 8(1): p. 120-6.

14. Shi, B.M., Wang, X.Y., Mu, Q.L., Wu, T.H. and Xu, J., Value of portal hemodynamics and hypersplenism in cirrhosis staging. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(5): p. 708-11.
15. Aster, R.H., Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest*, 1966. 45(5): p. 645-57.
16. Penny, R., Rozenberg, M.C. and Firkin, B.G., The splenic platelet pool. *Blood*, 1966. 27(1): p. 1-16.
17. Hayashi, P.H., Mehia, C., Joachim Reimers, H., Solomon, H.S. and Bacon, B.R., Splenectomy for thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2006. 40(8): p. 740-4.
18. Rios, R., Sangro, B., Herrero, I., Quiroga, J. and Prieto, J., The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2005. 100(6): p. 1311-6.
19. Rajan, S.K., Espina, B.M. and Liebman, H.A., Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2005. 129(6): p. 818-24.
20. Kawanaka, H., Akahoshi, T., Kinjo, N., Iguchi, T., Ninomiya, M., Yamashita, Y.I., Ikegami, T., Yoshizumi, T., Shirabe, K. and Maehara, Y., Effect of laparoscopic splenectomy on portal haemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Br J Surg*, 2014. 101(12): p. 1585-93.
21. Benoit, J.N., Womack, W.A., Hernandez, L. and Granger, D.N., "Forward" and "backward" flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology*, 1985. 89(5): p. 1092-6.
22. Pinzani, M., Failli, P., Ruocco, C., Casini, A., Milani, S., Baldi, E., Giotti, A. and Gentilini, P., Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest*, 1992. 90(2): p. 642-6.
23. Friedman, S.L., *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies.* *N Engl J Med*, 1993. 328(25): p. 1828-35.
24. Cichoz-Lach, H., Celinski, K., Slomka, M. and Kasztelan-Szczerbinska, B., Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol*, 2008. 59 Suppl 2: p. 231-8.
25. Bolognesi, M., Merkel, C., Sacerdoti, D., Nava, V. and Gatta, A., Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis*, 2002. 34(2): p. 144-50.
26. Iwakiri, Y., Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*, 2012. 32(2): p. 199-213.
27. Benoit, J.N. and Granger, D.N., Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis*, 1986. 6(4): p. 287-98.
28. Whipple, A.O., The Problem of Portal Hypertension in Relation to the Hepatosplenopathies. *Ann Surg*, 1945. 122(4): p. 449-75.
29. Moschowitz, E., The pathogenesis of splenomegaly in hypertension of the portal circulation; congestive splenomegaly. *Medicine (Baltimore)*, 1948. 27(2): p. 187-221.
30. Mejias, M., Garcia-Pras, E., Gallego, J., Mendez, R., Bosch, J. and Fernandez, M., Relevance of the mTOR signaling pathway in the pathophysiology of splenomegaly in rats with chronic portal hypertension. *J Hepatol*, 2010. 52(4): p. 529-39.

31. Manenti, A., Botticelli, A., Gibertini, G. and Botticelli, L., *Experimental congestive splenomegaly: histological observations in the rat. Pathologica*, 1993. 85(1100): p. 721-4.
32. Piscaglia, F., Zironi, G., Gaiani, S., Mazziotti, A., Cavallari, A., Gramantieri, L., Valgimigli, M. and Bolondi, L., *Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. Hepatology*, 1999. 30(1): p. 58-64.
33. Chezmar, J.L., Redvanly, R.D., Nelson, R.C. and Henderson, J.M., *Persistence of portosystemic collaterals and splenomegaly on CT after orthotopic liver transplantation. AJR Am J Roentgenol*, 1992. 159(2): p. 317-20.
34. Zwiebel, W.J., Mountford, R.A., Halliwell, M.J. and Wells, P.N., *Splanchnic blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension: investigation with duplex Doppler US. Radiology*, 1995. 194(3): p. 807-12.
35. Takagi, K., Ashida, H. and Utsunomiya, J., *The effect of splenomegaly on splanchnic hemodynamics in nonalcoholic cirrhosis after distal splenorenal shunt and splenopancreatic disconnection. Hepatology*, 1994. 20(2): p. 342-8.
36. Merkel, C., Gatta, A., Arnaboldi, L. and Zuin, R., *Splenic haemodynamics and portal hypertension in patients with liver cirrhosis and spleen enlargement. Clin Physiol*, 1985. 5(6): p. 531-9.
37. Nagasue, N., Dhar, D.K., Yamanoi, A., Emi, Y., Udagawa, J., Yamamoto, A., Tachibana, M., Kubota, H., Kohno, H. and Harada, T., *Production and release of endothelin-1 from the gut and spleen in portal hypertension due to cirrhosis. Hepatology*, 2000. 31(5): p. 1107-14.
38. Ikegami, T., Shimada, M. and Imura, S., *Recent role of splenectomy in chronic hepatic disorders. Hepatol Res*, 2008. 38(12): p. 1159-71.
39. Chen, X.P., Wu, Z.D., Huang, Z.Y. and Qiu, F.Z., *Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism. Br J Surg*, 2005. 92(3): p. 334-9.
40. Bravo, A.A., Sheth, S.G. and Chopra, S., *Liver biopsy. N Engl J Med*, 2001. 344(7): p. 495-500.
41. Maharaj, B., Maharaj, R.J., Leary, W.P., Cooppan, R.M., Naran, A.D., Pirie, D. and Pudifin, D.J., *Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. Lancet*, 1986. 1(8480): p. 523-5.
42. Child, C.G. and Turcotte, J.G., *Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg*, 1964. 1: p. 1-85.
43. Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C. and Williams, R., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg*, 1973. 60(8): p. 646-9.
44. Infante-Rivard, C., Esnaola, S. and Villeneuve, J.P., *Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology*, 1987. 7(4): p. 660-4.
45. Oellerich, M., Burdelski, M., Lautz, H.U., Binder, L. and Pichlmayr, R., *Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. Hepatology*, 1991. 14(6): p. 1029-34.
46. Christensen, E., Schlichting, P., Fauerholdt, L., Gluud, C., Andersen, P.K., Juhl, E., Poulsen, H. and Tygstrup, N., *Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. Hepatology*, 1984. 4(3): p. 430-5.
47. Malinchoc, M., Kamath, P.S., Gordon, F.D., Peine, C.J., Rank, J. and ter Borg, P.C., *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology*, 2000. 31(4): p. 864-71.

48. Angermayr, B., Cejna, M., Karnel, F., Gschwantler, M., Koenig, F., Pidlich, J., Mendel, H., Pichler, L., Wichlas, M., Kreil, A., Schmid, M., Ferlitsch, A., Lipinski, E., Brunner, H., Lammer, J., Ferenci, P., Gangl, A. and Peck-Radosavljevic, M., *Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. *Gut*, 2003. 52(6): p. 879-85.
49. Shimada, M., Ijichi, H., Yonemura, Y., Harada, N., Shiotani, S., Ninomiya, M., Terashi, T., Yoshizumi, T., Soejima, Y., Suehiro, T. and Maehara, Y., *The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft*. *Hepatogastroenterology*, 2004. 51(57): p. 625-9.
50. Kamath, P.S., Wiesner, R.H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T.M., Kosberg, C.L., D'Amico, G., Dickson, E.R. and Kim, W.R., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. *Hepatology*, 2001. 33(2): p. 464-70.
51. Gonzalez-Ojeda, A., Cervantes-Guevara, G., Chavez-Sanchez, M., Davalos-Cobian, C., Ornelas-Cazares, S., Macias-Amezcuca, M.D., Chavez-Tostado, M., Ramirez-Campos, K.M., Ramirez-Arce Adel, R. and Fuentes-Orozco, C., *Platelet count/spleen diameter ratio to predict esophageal varices in Mexican patients with hepatic cirrhosis*. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(8): p. 2079-84.
52. Jara, M., Bednarsch, J., Valle, E., Lock, J.F., Malinowski, M., Schulz, A., Seehofer, D., Jung, T. and Stockmann, M., *Reliable assessment of liver function using LiMAX*. *J Surg Res*, 2015. 193(1): p. 184-9.
53. Malinowski, M., Jara, M., Luttgert, K., Orr, J., Lock, J.F., Schott, E. and Stockmann, M., *Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAX test*. *Dig Dis Sci*, 2014. 59(12): p. 2983-91.
54. Stockmann, M., Lock, J.F., Riecke, B., Heyne, K., Martus, P., Fricke, M., Lehmann, S., Niehues, S.M., Schwabe, M., Lemke, A.J. and Neuhaus, P., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. *Ann Surg*, 2009. 250(1): p. 119-25.
55. Jara, M., Reese, T., Malinowski, M., Valle, E., Seehofer, D., Puhl, G., Neuhaus, P., Pratschke, J. and Stockmann, M., *Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAX algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments*. *HPB (Oxford)*, 2015. 17(7): p. 651-8.
56. Stockmann, M., Lock, J.F., Malinowski, M., Niehues, S.M., Seehofer, D. and Neuhaus, P., *The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. *HPB (Oxford)*, 2010. 12(2): p. 139-46.
57. Lock, J.F., Malinowski, M., Seehofer, D., Hoppe, S., Rohl, R.I., Niehues, S.M., Neuhaus, P. and Stockmann, M., *Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity*. *Langenbecks Arch Surg*, 2012. 397(8): p. 1297-304.
58. Lock, J.F., Schwabauer, E., Martus, P., Videv, N., Pratschke, J., Malinowski, M., Neuhaus, P. and Stockmann, M., *Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2010. 16(2): p. 172-80.
59. de Franchis, R. and Baveno, V.I.F., *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*. *J Hepatol*, 2015. 63(3): p. 743-52.

60. Lee, T.H., [Recent advances in diagnosis of portal hypertension]. *Korean J Gastroenterol*, 2010. 56(3): p. 135-43.
61. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G. and Pagliaro, L., Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 2006. 44(1): p. 217-31.
62. Ripoll, C., Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2007. 41 Suppl 3: p. S330-5.
63. D'Amico, G., Garcia-Pagan, J.C., Luca, A. and Bosch, J., Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*, 2006. 131(5): p. 1611-24.
64. Ripoll, C., Groszmann, R., Garcia-Tsao, G., Grace, N., Burroughs, A., Planas, R., Escorsell, A., Garcia-Pagan, J.C., Makuch, R., Patch, D., Matloff, D.S. and Bosch, J., Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, 2007. 133(2): p. 481-8.
65. Hobolth, L., Bendtsen, F. and Moller, S., Indications for portal pressure measurement in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 2012. 47(8-9): p. 887-92.
66. Armonis, A., Patch, D. and Burroughs, A., Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology*, 1997. 25(1): p. 245-8.
67. Nagula, S., Jain, D., Groszmann, R.J. and Garcia-Tsao, G., Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol*, 2006. 44(1): p. 111-7.
68. Kumar, M., Kumar, A., Hissar, S., Jain, P., Rastogi, A., Kumar, D., Sakhuja, P. and Sarin, S.K., Hepatic venous pressure gradient as a predictor of fibrosis in chronic liver disease because of hepatitis B virus. *Liver Int*, 2008. 28(5): p. 690-8.
69. Krogsgaard, K., Gluud, C., Henriksen, J.H. and Christoffersen, P., Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. *Hepatology*, 1984. 4(4): p. 699-703.
70. Bureau, C., Metivier, S., Peron, J.M., Selves, J., Robic, M.A., Gourraud, P.A., Rouquet, O., Dupuis, E., Alric, L. and Vinel, J.P., Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 27(12): p. 1261-8.
71. Berzigotti, A., Gilibert, R., Abraldes, J.G., Nicolau, C., Bru, C., Bosch, J. and Garcia-Pagan, J.C., Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(5): p. 1159-67.
72. Dib, N., Konate, A., Oberti, F. and Cales, P., [Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2005. 29(10): p. 975-87.
73. Giannini, E., Botta, F., Borro, P., Risso, D., Romagnoli, P., Fasoli, A., Mele, M.R., Testa, E., Mansi, C., Savarino, V. and Testa, R., Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*, 2003. 52(8): p. 1200-5.
74. Berzigotti, A., Seijo, S., Arena, U., Abraldes, J.G., Vizzutti, F., Garcia-Pagan, J.C., Pinzani, M. and Bosch, J., Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, 2013. 144(1): p. 102-111 e1.
75. Min, Y.W., Bae, S.Y., Gwak, G.Y., Paik, Y.H., Choi, M.S., Lee, J.H., Paik, S.W., Yoo, B.C. and Koh, K.C., A clinical predictor of varices and portal hypertensive

- gastropathy in patients with chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol*, 2012. 18(2): p. 178-84.
76. Hirooka, M., Ochi, H., Koizumi, Y., Kisaka, Y., Abe, M., Ikeda, Y., Matsuura, B., Hiasa, Y. and Onji, M., Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. *Radiology*, 2011. 261(3): p. 960-8.
 77. Watanabe, S., Hosomi, N., Kitade, Y., Kurokohchi, K., Arima, K., Kawabata, H., Uchida, Y. and Nishioka, M., Assessment of the presence and severity of esophagogastric varices by splenic index in patients with liver cirrhosis. *J Comput Assist Tomogr*, 2000. 24(5): p. 788-94.
 78. Lamb, P.M., Lund, A., Kanagasabay, R.R., Martin, A., Webb, J.A. and Reznick, R.H., Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *Br J Radiol*, 2002. 75(895): p. 573-7.
 79. Ishibashi, H., Higuchi, N., Shimamura, R., Hirata, Y., Kudo, J. and Niho, Y., Sonographic assessment and grading of spleen size. *J Clin Ultrasound*, 1991. 19(1): p. 21-5.
 80. Giannini, E.G., Zaman, A., Kreil, A., Floreani, A., Dulbecco, P., Testa, E., Sohaey, R., Verhey, P., Peck-Radosavljevic, M., Mansi, C., Savarino, V. and Testa, R., Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(11): p. 2511-9.
 81. Botta, F., Giannini, E., Romagnoli, P., Fasoli, A., Malfatti, F., Chiarbonello, B., Testa, E., Risso, D., Colla, G. and Testa, R., MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*, 2003. 52(1): p. 134-9.
 82. Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R.M., Wolfe, R.A., Krom, R. and United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score, C., Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 2003. 124(1): p. 91-6.
 83. Moore, K.P. and Aithal, G.P., Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 2006. 55 Suppl 6: p. vi1-12.
 84. Amarapurkar, D.N., Parikh, S.S., Shankaran, K., Chopra, K., Dhawan, P., Kalro, R.H. and Desai, H.G., Correlation between splenomegaly and oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Endoscopy*, 1994. 26(6): p. 563.
 85. Ito, K., Mitchell, D.G., Hann, H.W., Kim, Y., Fujita, T., Okazaki, H., Honjo, K. and Matsunaga, N., Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. 173(3): p. 591-6.
 86. Liu, P., Li, P., He, W. and Zhao, L.Q., Liver and spleen volume variations in patients with hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(26): p. 3298-302.
 87. Saygili, O.B., Tarhan, N.C., Yildirim, T., Serin, E., Ozer, B. and Agildere, A.M., Value of computed tomography and magnetic resonance imaging for assessing severity of liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Eur J Radiol*, 2005. 54(3): p. 400-7.
 88. Gibson, P.R., Gibson, R.N., Ditchfield, M.R. and Donlan, J.D., Splenomegaly--an insensitive sign of portal hypertension. *Aust N Z J Med*, 1990. 20(6): p. 771-4.
 89. Murata, Y., Abe, M., Hiasa, Y., Azemoto, N., Kumagi, T., Furukawa, S., Matsuura, B., Michitaka, K., Horiike, N. and Onji, M., Liver/spleen volume ratio as a predictor of prognosis in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol*, 2008. 43(8): p. 632-6.

90. Chen, X.L., Chen, T.W., Li, Z.L., Zhang, X.M., Chen, N., Zeng, N.L., Li, H., Tang, H.J., Pu, Y. and Li, C.P., Spleen size measured on enhanced MRI for quantitatively staging liver fibrosis in minipigs. *J Magn Reson Imaging*, 2013. 38(3): p. 540-7.
91. Zhou, L., Chen, T.W., Zhang, X.M., Li, C.J., Yang, Z.F., Zeng, N.L., Wang, L.Y., Li, T., Wang, D., Li, J., Li, C.P., Li, L. and Xie, X.Y., Spleen dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a new method for staging liver fibrosis in a piglet model. *PLoS One*, 2013. 8(12): p. e83697.
92. Ito, K., Mitchell, D.G., Hann, H.W., Outwater, E.K. and Kim, Y., Compensated cirrhosis due to viral hepatitis: using MR imaging to predict clinical progression. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 169(3): p. 801-5.
93. Everson, G.T., Shiffman, M.L., Hoefs, J.C., Morgan, T.R., Sterling, R.K., Wagner, D.A., Lauriski, S., Curto, T.M., Stoddard, A. and Wright, E.C., Quantitative liver function tests improve the prediction of clinical outcomes in chronic hepatitis C: results from the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Hepatology*, 2012. 55(4): p. 1019-29.
94. Westaby, S., Wilkinson, S.P., Warren, R. and Williams, R., Spleen size and portal hypertension in cirrhosis. *Digestion*, 1978. 17(1): p. 63-8.
95. Giannini, E.G., Botta, F., Borro, P., Dulbecco, P., Testa, E., Mansi, C., Savarino, V. and Testa, R., Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis*, 2005. 37(10): p. 779-85.
96. Abraldes, J.G., Bureau, C., Stefanescu, H., Augustin, S., Ney, M., Blasco, H., Procopet, B., Bosch, J., Genesca, J., Berzigotti, A. and Anticipate, I., Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology*, 2016. 64(6): p. 2173-2184.
97. Gusberg, R.J., Peterec, S.M., Sumpio, B.E. and Meier, G.H., Splenomegaly and variceal bleeding--hemodynamic basis and treatment implications. *Hepatogastroenterology*, 1994. 41(6): p. 573-7.
98. Dumont, A.E., Amorosi, E. and Stahl, W.M., Significance of splenomegaly in patients with hepatic cirrhosis and bleeding esophageal varices. *Ann Surg*, 1970. 171(4): p. 522-6.
99. Colecchia, A., Montrone, L., Scafoli, E., Bacchi-Reggiani, M.L., Colli, A., Casazza, G., Schiumerini, R., Turco, L., Di Biase, A.R., Mazzella, G., Marzi, L., Arena, U., Pinzani, M. and Festi, D., Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*, 2012. 143(3): p. 646-54.
100. Takuma, Y., Nouso, K., Morimoto, Y., Tomokuni, J., Sahara, A., Toshikuni, N., Takabatake, H., Shimomura, H., Doi, A., Sakakibara, I., Matsueda, K. and Yamamoto, H., Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*, 2013. 144(1): p. 92-101 e2.
101. Abraldes, J.G., Reverter, E. and Berzigotti, A., Spleen stiffness: toward a noninvasive portal sphygmomanometer? *Hepatology*, 2013. 57(3): p. 1278-80.
102. Elkrif, L., Rautou, P.E., Ronot, M., Lambert, S., Dioguardi Burgio, M., Francoz, C., Plessier, A., Durand, F., Valla, D., Lebrech, D., Vilgrain, V. and Castera, L., Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology*, 2015. 275(2): p. 589-98.

7 Anhang

7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Rjasanow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Milzvolumen als diagnostischer Parameter bei Leberzirrhose und der Morbidität durch portale Hypertension“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Unterschrift

7.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.3 Publikationsliste

Gonnermann J., Klamann M.K., Maier A.K., Rjasanow J., Jousseaume A.M., Bertelmann E., Rieck P.W., Torun N. Visual outcome and complications after posterior iris-claw aphakic intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Dec;38(12):2139-43. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.07.035. Epub 2012 Oct 2.

7.4 Danksagung

Bedanken möchte ich mich besonders bei meinem Vorbild und Betreuer Dr. med. Maximilian Jara für die stetige, zuverlässige und hilfreiche Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre. Bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Stockmann möchte ich mich für die Ermöglichung dieser Dissertation und die wissenschaftlichen Anregungen bedanken. Zudem danke ich allen Mitarbeitern der Workgroup for the Liver für die gute Zusammenarbeit. Die meiste moralische Unterstützung habe ich von meinen Freunden erfahren, besonders Jutta Swolinsky, die mich motiviert hat, den Mumm bei der Fertigstellung der Arbeit zu behalten sowie meinem Freund, der immer an mich glaubt. Meiner Familie danke ich, nie an meinen Vorhaben gezweifelt zu haben.

