

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wolfram T. Knoefel

Differentielle Therapie der akuten Pfortaderthrombose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Magdalena Schneider

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alexander Rehders

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Verena Keitel-Anselmino

Für meine Eltern und meine Schwester

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Verwendet wird das generische Maskulinum. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei aber ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Zusammenfassung

Die akute Pfortaderthrombose ist eine seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, da diese schwere Komplikationen nach sich ziehen kann. Das klinische Bild ist vielfältig und die Diagnostik ist daher ausgesprochen anspruchsvoll. Häufig wird die Krankheit erst in einem chronischen Stadium mit bereits ausgebildeten Kollateralkreisläufen diagnostiziert. Das wesentliche Ziel der akuten Therapie ist die Rekanalisation der Pfortaderstrombahn. Hierzu ist die Datenlage bislang allerdings spärlich. Hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens gibt es noch keine verbindlichen Behandlungsstandards. Aktuelle Studien zeigen, dass die rein antikoagulative Therapie gute Erfolge hinsichtlich der Rekanalisation aufweist. Viele Patienten präsentieren sich jedoch mit einer ausgeprägten Beschwerdesymptomatik bis hin zum akuten Abdomen. Des Weiteren kann es im Rahmen des portalvenösen Staus zu intestinalen Infarzierungen kommen, die operative Maßnahmen zwingend erforderlich machen. Neben rein antikoagulativen Maßnahmen wurden daher weitere interventionelle Therapieansätze entwickelt, um auch in akuten Notfallsituationen die Pfortader zu rekanalisieren und intestinale Infarzierungen zu limitieren.

In dieser Arbeit wurde hypothetisiert, dass Patienten, die mittels lokal thrombolytischer Therapie über einen interventionell oder chirurgisch eingebrachten Katheter plus Antikoagulation therapiert werden, bessere Rekanalisationsraten erzielen und somit weniger Komplikationen aufweisen als Patienten, die alleinige antikoagulative Maßnahmen erhalten. Daher wurden alle Patienten zwischen 2003 und 2020 Patienten, die an der Universitätsklinik Düsseldorf mit diesem Krankheitsbild behandelt wurden, analysiert. In besagtem Zentrum wurden 34 Patienten mittels reiner Antikoagulation und 18 mittels lokal thrombolytischer Therapie plus Antikoagulation behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass in beiden Therapiegruppen hohe, jedoch beinahe identische Rekanalisationsraten von 77% erreicht wurden. Auch hinsichtlich der primären und sekundären enteralen Resektionen bei bestehender Darminfizierung wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die lokal thrombolytische Therapie wies allerdings ein signifikant höheres Risiko an interventionsbedürftigen Nachblutungen auf. Erstmals wurde im Rahmen dieser Arbeit eine *Follow Up* Untersuchung von 69,3 Monaten durchgeführt. Unter Exklusion von Malignompatienten zeigte sich eine 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 79,6% und 75,1%. In lediglich 5% der Fälle kam es zu Rezidiven der Pfortaderthrombose. Ein weiterer Parameter, der untersucht wurde, war die posttherapeutische Lebensqualität. Hierbei hatten die Patienten mit akuter Pfortaderthrombose eine um 25% reduzierte Lebensqualität im Vergleich mit einer gesunden, standardisierten Vergleichspopulation. Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität beider Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend stellt die primär antikoagulative Therapie die Erstlinien-Therapie dar. Bei ausgeprägter abdomineller Symptomatik bis hin zum akuten Abdomen können durch die lokal thrombolytische Therapie ebenfalls Behandlungsergebnisse erzielt werden, die nahezu vergleichbar gute Ergebnisse liefern.

Abstract

Acute portal vein thrombosis is a rare but potentially life-threatening disease, as it can lead to severe complications. The symptoms are diverse, and the diagnosis is extremely demanding. The disease is often diagnosed at a chronic stage when a collateral circulation has already developed. The main goal of acute therapy is achieving recanalization of the portal vein. However, scientific data available are sparse at best with no validated and agreed upon standard procedure in place with regard to therapy. Current studies show that a conservative treatment, on the basis of anticoagulants, produces good results regarding the recanalization of the portal vein. However, many patients present advanced symptoms up to acute abdomen. Furthermore, intestinal infarction can occur in the context of portal venous obstruction requiring indispensable surgical measures. In addition to anticoagulative measures, further interventional therapy approaches have been developed to recanalize the portal vein in acute emergency and limit intestinal infarctions.

In this study, it was hypothesized that patients treated with local thrombolytic therapy via an interventional or surgical inserted catheter in combination with anticoagulants achieve higher recanalization rates and, thus, exhibit fewer complications than patients who solely receive a conservative treatment with solely anticoagulants.

Therefore, the analysis was undertaken with regard to patients who were treated with this condition at the University Hospital Düsseldorf within the past 17 years. At this clinic, 34 patients were solely treated with anticoagulants and 18 with local thrombolytic therapy in combination with anticoagulants. Upon comparison, it can be shown that both therapeutical groups achieved high but nearly identical recanalization rates of almost 77%. Furthermore, no significant difference was found with regard to primary and secondary enteral resections in the presence of intestinal infarction. The local thrombolytic therapy, however, showed a significantly higher risk of intervention-required post-operative bleeding.

For the first time, a follow up study of 69,3 months was carried out in the context of this study. Excluding patients with malignancy diseases, the 5- and 10-year survival rates were at 79,6% and 75,1%. Recurrences of portal vein thrombosis solely occurred in 5% of the cases. A further parameter examined in this study was the post-therapeutic quality of life, whereby patients with acute portal vein thrombosis had a 25% reduced quality of life compared to a healthy, standardised comparison population. However, there was no significant difference quality of life between the two treatment groups.

Conclusively, the primary anticoagulative therapy constitutes the front-line therapy. In cases of pronounced abdominal symptoms up to acute abdomen, local thrombolytic therapy can likewise achieve treatment results that may provide for almost comparable success.

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikoagulation
AMS	Arteria mesenterica superior
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
AT III	Antithrombin III
aPTT	partial thromboplastin time = aktivierte partielle Thromboplastinzeit
aPVT	acute portal vein thrombosis = akute Pfortaderthrombose
BDV	Bauchdeckenverschluss
bzw.	beziehungsweise
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CI	Confidence Interval = Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
COPD	chronic obstructive lung disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	day = Tag
dl	Deziliter
Fib.	Fibrinogen
g	Gramm
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GLQI	Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	hour = Stunde
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatocelluläres Karzinom
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Hkt	Hämatokrit
IE	Internationale Einheiten
INR	international normalized ratio
JAK2	Janus Kinase 2
KDS	Kurzdarmsyndrom

kg	Kilogramm
l	Liter
LAE	Lungenarterienembolie
LDH	Lactatdehydrogenase
LMWH	low molecular weight heparin= Niedermolekulares Heparin
m	Monat
m²	Quadratmeter
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
Mio	Millionen
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPD	myeloproliferative disease = Myeloproliferative Erkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NOAK	neue orale Antikoagulantien
OR	Odds Ratio
Pkt.	Punkte
PV	portal vein = Pfortader
PVT	portal vein thrombosis = Pfortaderthrombose
Q 1	unteres Quartil
Q 2	Median
Q 3	oberes Quartil
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
RF	Risikofaktor
SD	standard deviation = Standardabweichung
s	Sekunden
sec.	Sekunden
sek.	sekundär
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
tPA	tissue plasminogen activator
TVT	Tiefe Venenthrombose

TZ	Thrombinzeit
U	Unit
VL	Vena lienalis
VMS	Vena mesenterica superior
VMI	Vena mesenterica inferior
vs.	versus
y	year = Jahr
Z.n.	Zustand nach
ZVK	zentralvenöser Katheter
µl	Mikroliter

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 ANATOMIE.....	1
1.2 DEMOGRAPHIE	2
1.3 PATHOGENESE.....	3
1.4 ÄTIOLOGIE	5
1.5 SYMPTOME.....	8
1.6 DIAGNOSTIK.....	9
1.7 PROGNOSE.....	12
1.8 THERAPIE	13
1.8.1 Antikoagulation.....	13
1.8.2 Systemische Thrombolyse.....	15
1.8.3 Interventionelle, katheterbasierte Verfahren	15
1.8.4 Hybridverfahren.....	17
1.8.5 Komplikationen	19
1.9 ZIELE DER ARBEIT.....	22
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 MATERIAL.....	23
2.1.1 Ethikvotum.....	23
2.1.2 Einschlusskriterien.....	23
2.1.3 Ausschlusskriterien	23
2.1.4 Patientenkollektiv.....	23
2.2 METHODEN	25
2.2.1 Reine Antikoagulation.....	25
2.2.2 Lokal thrombolytische Therapie plus Antikoagulation	25
2.2.3 Statistik.....	26
2.2.4 Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (GLQI)	27
3 ERGEBNISSE	30
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	30
3.2 ÄTIOLOGIE	31
3.3 SYMPTOME.....	33
3.4 DIAGNOSTIK.....	35
3.5 THERAPIE	42
3.5.1 Posttherapeutischer Verlauf - aPTT	45
3.5.2 Posttherapeutischer Verlauf - Bilirubin.....	46
3.6 AUFENTHALTSDAUER.....	47
3.7 KOMPLIKATION	49
3.8 ÜBERLEBEN.....	53
3.8.1 Gesamtüberleben.....	53
3.8.2 Spezifisches Überleben.....	60
3.8.3 Rezidivfreies Überleben	64
3.9 LEBENSQUALITÄT.....	68
4 DISKUSSION	75
4.1 LIMITATIONEN DER STUDIE.....	95
4.2 SCHLUSSFOLGERUNGEN	95
5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	97

6 ANHANG..... 113

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomische Verhältnisse der Pfortader	1
Abb. 2: Virchow Trias	4
Abb. 3: Computertomographie Pfortaderthrombose	10
Abb. 4: Dünndarminfarkt bei Thrombose der PV und VMS	19
Abb. 5: Symptome nach therapeutischen Gruppen (Anteil in %)	33
Abb. 6: Lysekontrolle im Verlauf	42
Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach Alter	54
Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach Malignom.....	55
Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach interventionsbedürftigen Blutungen	56
Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach prokoagulativer Gerinnungsstörung	57
Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Spezifisches Überleben nach allgemeinen Komplikationen.....	60
Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Spezifisches Überleben nach interventionsbedürftigen Blutungen.....	61
Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Spezifisches Überleben nach enteralen Resektionen nach Therapiebeginn	62
Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Rezidivfreies Überleben nach Vorerkrankungen.....	64
Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Rezidivfreies Überleben nach Risikofaktoren	66
Abb. 16: Vergleich GLQI Gesamtpunktzahl.....	68
Abb. 17: GLQI Vergleich Gesamtkollektiv gewichtet.....	69
Abb. 18: GLQI: Vergleich nach Faktor Therapie	70
Abb. 19: GLQI: Vergleich nach Faktor Rekanalisation.....	71
Abb. 20: GLQI: Vergleich nach Faktor Operation.....	72
Abb. 21: GLQI: Vergleich nach Faktor enterale Resektion nach Therapiebeginn	74
Abb. 22: Behandlungsalgorithmus der aPVT.....	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren der aPVT.....	6
Tabelle 2: Statistisch untersuchte Parameter.....	24
Tabelle 3: Patientencharakteristika	31
Tabelle 4: Risikofaktoren der aPVT.....	32
Tabelle 5: Akutes Abdomen im Vergleich.....	34
Tabelle 6: Symptombdauer im Vergleich	35
Tabelle 7: Laborwerte bei Aufnahme.....	36
Tabelle 8: Vergleich ausgewählte Laborwerte bei Aufnahme nach Therapie	37
Tabelle 9: Korrelation Therapie und D-Dimer-Werte.....	38
Tabelle 10: Korrelation primäre Operation plus enterale Resektion und Laborparameter	39
Tabelle 11: Korrelation Darmischämie primär plus Resektion und kombinierte Laborwerte	40
Tabelle 12: Korrelation Therapie und Thrombusausmaß	41
Tabelle 13: Korrelation Therapie und Rekanalisation der PV	43
Tabelle 14: aPTT im Zielbereich nach Therapiebeginn im Vergleich.....	45
Tabelle 15: Bilirubinwerte nach Therapiebeginn im Vergleich.....	46
Tabelle 16: Aufenthaltsdauer im Vergleich	47
Tabelle 17: Intensivaufenthalt im Vergleich	48
Tabelle 18: Korrelation Therapie und Frühkomplikation	50
Tabelle 19: Korrelation Therapie und operative Versorgung im Verlauf.....	51
Tabelle 20: Korrelation Therapie und Frühkomplikation bei operierten Patienten	52
Tabelle 21: Korrelation Therapie und Spätkomplikation.....	52
Tabelle 22: Cox-Regression Gesamtüberleben	59
Tabelle 23: Cox-Regression Spezifisches Überleben	63
Tabelle 24: Cox-Regression Rezidivfreies Überleben	67
Tabelle 25: GLQI im therapeutischen Vergleich	70
Tabelle 26: GLQI im Vergleich nach Rekanalisation	71
Tabelle 27: GLQI im Vergleich nach operativer Versorgung.....	72
Tabelle 28: GLQI im Vergleich nach enteralen Resektionen nach Therapiebeginn.....	74

1 Einleitung

1.1 Anatomie

Die Vena portae (VP), zu deutsch Pfortader, ist ein großkalibriges, venöses Gefäß des Abdomens, welches in die Leberpforte eintritt und für den Abtransport des Blutes vom Magen bis zum oberen Drittel des Rektums verantwortlich ist. Sie entsteht dorsal des Pankreas zwischen Pankreaskopf und -korpus auf Höhe des zweiten Lumbalwirbels aus dem Zusammenfluss der Vena mesenterica superior (VMS) und Vena lienalis (VL) [1, 2] (siehe Abb. 1).

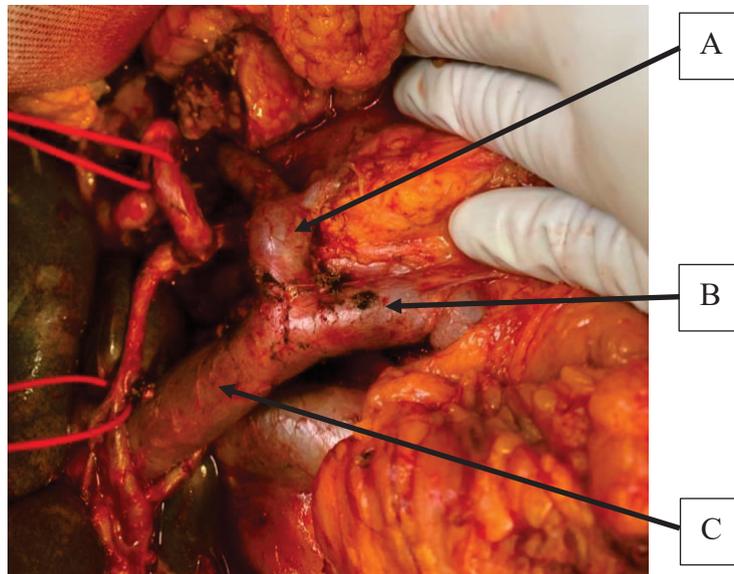


Abb. 1: Anatomische Verhältnisse der Pfortader

A: Vena lienalis, B: Vena mesenterica superior, C: Vena portae

Zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Alexander Rehders sowie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die Vena mesenterica superior nimmt Blut aus der großen Kurvatur des Magens rechts sowie aus Pankreas, Duodenum, Jejunum, Ileum, Caecum, Appendix vermiformis und auch aus dem Colon ascendens beziehungsweise transversum auf. Die Vena lienalis hingegen ist für den Abtransport aus der großen Kurvatur des Magens links, sowie des Magenfundus, Pankreas, Colon descendens und sigmoideum und des oberen Teils des Rektums zuständig. Die Venae gastricae dextra und sinistra sowie die Vena cystica bilden direkte Zuflüsse in die Pfortader.

Die Pfortader verläuft innerhalb des Ligamentum hepatoduodenale und wird hier einerseits von dem rechtsverlaufenden Ductus choledochus und der links davon verlaufenden Arteria hepatica propria begleitet. Die Leber erhält 75% des Blutzufusses aus der Vena portae, der Rest wird aus der Arteria hepatica propria bezogen [2].

Bei Eintritt in die Leberpforte teilt sich die Vena portae in einen linken und rechten Ast, wobei die linke Pfortader einen längeren extrahepatischen Verlauf aufweist und häufiger kaliberschwächer ist. Anatomische Variationen können vorkommen [1, 2].

Von großer, klinischer Bedeutung ist die mögliche Formation von Anastomosen und Umgehungskreisläufen der Pfortader. Diese entstehen zwischen Vena portae und Vena cava inferior und werden folglich portocavale Anastomosen genannt. Grund für die Ausbildung dieser ist eine Flussbehinderung der Pfortader, die beispielsweise durch einen Thrombus oder eine Widerstandserhöhung innerhalb der Leber entstehen kann. Der Körper versucht die Stauung zu beheben, und leitet das Blut über die ihm zur Verfügung stehenden Umgehungskreisläufe direkt in die Hohlvene. Besagte Wege können einerseits über die Ösophagus-, andererseits über Paraumbilikal-, Colon- oder Rektumvenen verlaufen.

Reichen besagte Mechanismen nicht aus, kann es zu Komplikationen wie Aszites, Caput medusae oder hämorrhoidenartigen Erweiterungen der Rektumvenen, aber auch zu akut lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Varizenblutungen oder Darmischämien kommen.

1.2 Demographie

Erstmalig beschrieben wurde das Krankheitsbild der Pfortaderthrombose 1868 durch *Balfour und Stewart* anhand eines Patienten mit Splenomegalie, Aszites und Varizen [3]. Laut einer 2006 durchgeführten Studie, bei der 23 796 Autopsien durchgeführt wurden, beläuft sich das Lebenszeitrisiko für eine Pfortaderthrombose auf die Gesamtbevölkerung gerechnet auf 1% [4].

Die PVT ist häufiger in Entwicklungsländern zu finden als in den westlichen Industrieländern. Ein Grund hierfür könnte die höhere Rate an intraabdominellen Infektionen sein [5].

Neben intraabdominellen Infekten spielt auch die Leberzirrhose eine nicht zu vernachlässigende Rolle bei der Entstehung von Pfortaderthrombosen. Die Prävalenz bei Patienten mit Leberzirrhose variiert stark, steigt abhängig von der Schwere der Zirrhose und wird in der Literatur zwischen 0,6-16% angegeben [5, 6]. Obwohl man primär davon ausgehen würde, dass die Zirrhose durch die Einschränkung des Gerinnungssystems einen

hypokoagulativen Zustand hervorbringt, wird vermutet, dass die Entwicklung einer PVT innerhalb dieser Erkrankung aufgrund des verminderten Blutflusses und den Auswirkungen der periportalen Fibrose begünstigt wird [7, 8].

Eine weitere Gruppe, die eine hohe Rate an Pfortaderthrombosen aufweist, sind Patienten, die an einem leber-assoziierten Malignom erkrankt sind. Bei derartigen Patienten wird in der aktuellen Literatur die Inzidenz einer PVT zwischen 10 und 40% angegeben [5].

Weitet sich die Pfortaderthrombose aus, können auch die venösen Mesenterialgefäße mitbetroffen sein. Die geschätzte Inzidenz der Mesenterialvenenthrombosen, die mit einer transmuralen Darmischämie einhergehen, beläuft sich auf 1,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [9]. Unter allen Mesenterialischämien machen Mesenterialvenenthrombosen jedoch nur 5-15% aus [10].

1.3 Pathogenese

Grundsätzlich fußt die Entstehung einer Thrombose auf dem Prinzip der Virchow-Trias. Sie setzt sich anhand folgender drei Faktoren zusammen: 1. die Schädigung des Gefäßendothels, 2. die Verlangsamung der Geschwindigkeit des Blutstroms und 3. die Veränderung der Blutzusammensetzung (siehe Abb. 2).

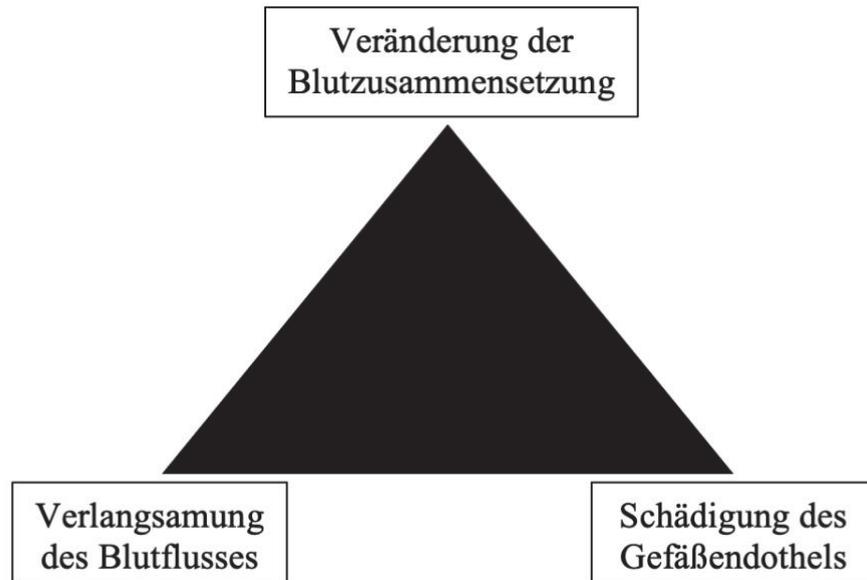


Abb. 2: Virchow Trias

basierend auf Chawla und Bodh [11]

Bei der Entstehung einer Pfortaderthrombose, bedient sich der Körper zweier kompensatorischer Mechanismen, um die Perfusion der Leber aufrecht zu erhalten. Der erste Mechanismus nennt sich „*arterial rescue*“ und beruht auf einem Reflex der Gefäße, welcher zur Vasodilatation der A. hepaticae führt, um so die Leberfunktion im Sinne einer gesteigerten Durchblutung gewährleisten zu können. Es folgt der zweite Mechanismus, der für den Aufbau von Kollateralkreisläufen verantwortlich ist, um das verschlossene Gefäß zu umgehen. Dieser nennt sich „*venous rescue*“ und tritt erst einige Tage nach dem Ereignis auf. Bis die Kollateralkreisläufe ausgereift sind, können drei bis fünf Wochen vergehen. Von einer kavernösen Transformation der Pfortader spricht man, wenn die Pfortader selbst verschlossen bleibt, der Blutfluss aber durch ein Netzwerk aus Kollateralkreisläufen aufrechterhalten wird, die das proximale und distale Ende des Thrombus verbinden. Hierdurch erscheint die Pfortader schwamm-ähnlich [12, 13].

Das Lebergewebe reagiert auf die veränderte Durchblutung. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Ligatur zum Verschluss eines Pfortaderhauptastes zur vermehrten Apoptose der Hepatozyten im betroffenen Leberlappen führt. Im normal perfundierten Leberlappen kommt es kompensatorisch zur Erhöhung der mitotischen Aktivität [12].

Die pathophysiologische Konsequenz der PVT ist eine erhöhte Rate an portaler Hypertension und eine Verschlechterung der Leberfunktion [14].

1.4 Ätiologie

Die Ätiologie der Pfortaderthrombose war lange Zeit unklar und es konnten keinerlei Ursachen für das Auftreten der Erkrankung festgestellt werden, weswegen diese meist unter dem Begriff „idiopathisch“ geführt wurde. Mittlerweile kann jedoch für die meisten Erkrankungsfälle ein Auslöser ermittelt werden [15]. Es gibt sehr vielfältige Ursachen für eine aPVT. Unterteilt werden diese grob in lokale (70%) und systemische (30%) Ursachen [12] (siehe Tabelle 1).

Lokale Risikofaktoren (70%)

Maligne Erkrankung	jede Entität
Fokale Entzündung	Divertikulitis, Appendizitis Pankreatitis Cholezystitis Duodenalulzera CED Leberabszess CMV-Hepatitis Lymphadenitis bei Tuberkulose Omphalitis, Katheteranlage Umbilikalvene
Verletzung des portalvenösen Systems	Splenektomie Kolektomie, Gastrektomie Cholezystektomie intraabdominelle chirurgische Eingriffe Lebertransplantation Abdominelles Trauma Anlage TIPS oder portosystemischer Shunt iatrogen z.B. bei Feinnadelpunktion
Lebererkrankung	Zirrhose Budd-Chiari-Syndrom

Systemische Risikofaktoren (30%)

Angeboren	Faktor V Leiden Mutation Prothrombin Mutation Protein C Mangel Protein S Mangel Antithrombin III Mangel
Erworben	Myeloproliferative Syndrome Antiphospholipidsyndrom Faktor VIII Erhöhung Orale Kontrazeptiva Schwangerschaft Wochenbett Hyperhomocysteinämie Malignom Sepsis

Tabelle 1: Risikofaktoren der aPVT

basierend auf Ponziani et al. [12], Chawla et al. [15], Webster et al. [16]

In einer Studie mit 172 Patienten mit aPVT waren in 16% der Fälle lokale und systemische Risikofaktoren coexistent, in 31% hingegen waren mehr als 1 Risikofaktor zu finden, unabhängig davon, ob diese systemisch oder lokal waren [17]. Weitere Studien sprechen davon, dass in 87% der Fälle ein oder mehr Risikofaktoren auffindbar waren. Die übrigen 13% wurden unter dem Begriff „idiopathisch“ zusammengefasst [18,19].

Hinsichtlich der thrombophilen Erkrankungen ist die Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien (MPD), wozu die Polycythämia vera, die chronisch myeloische Leukämie, die essentielle Thrombozytämie und die primäre Myelofibrose zählen, häufig Ursache einer aPVT, welche oftmals auch die Erstmanifestation solch einer onkologischen Erkrankung darstellt [20, 21, 22]. Vermehrt kann bei Diagnosestellung einer aPVT eine Janus Kinase 2 (JAK2) V617F-Genmutation identifiziert werden. Diese Mutation ist mit der Diagnose einer MPD signifikant assoziiert [23, 24].

Dem gegenübergestellt sind die soliden Malignome. Am häufigsten fallen hierunter die Tumorentitäten des hepatozellulären Karzinoms (HCC) und des Pankreaskarzinoms [25]. Außerdem leiden Patienten, die an einem HCC mit paraneoplastischem Syndrom erkrankt sind, häufiger an einer PVT als solche, die derartige Syndrome nicht entwickeln [26].

Landman et al. untersuchten in ihrer Studie 31 Patienten, die an einer Thrombose der mesenteriko-portalen Achse, ausgelöst durch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, (CED) erkrankt waren. Hierbei wurde festgestellt, dass nicht davon auszugehen ist, dass sich das Risiko der Pfortaderthrombose nur im akuten Entzündungsstadium der Erkrankung erhöht, sondern auch, wenn die CED inaktiv ist [27]. Außerdem ist auch das Patientenkontinuum, dass sich bereits im Stadium der Remission befindet, gefährdet, ein thrombotisches Ereignis zu erleiden [28].

Hervorzuheben ist auch die hohe Rate an Pfortaderthrombosen nach Splenektomien. In manchen Studien wird von einer Inzidenz zwischen 1,6 bis 11% gesprochen, in anderen wiederum von rund 10% [29, 30]. Erklärbar ist dieses erhöhte Risiko primär durch den Funktionsverlust der Milz nach Entfernung. Es kommt zu einer vorübergehenden, erhöhten Thrombozytenzahl um mindestens 30% [31] und aufgrund der fehlenden Mauserung auch zu qualitativ fehlerhaften Thrombozyten mit veränderter Kinetik. Der sekundär genannte Mechanismus ist sogar noch entscheidender für die Entwicklung einer Thrombose [32, 33]. Außerdem wird durch die Milz ein humoraler Faktor ausgeschüttet, der suppressiv auf die Megakaryozyten im Knochenmark wirkt, und nach Entfernung zu einer zeitweiligen Steigerung der Produktion führt [32]. Ein weiterer, thrombogener Risikofaktor könnte auch die Stase im abgesetzten Stumpf der Milzvene sein [34]. Außerdem muss hierbei noch die

Unterscheidung anhand zweier Gruppen erfolgen: Patienten, die eine laparoskopische Splenektomie erhalten, haben ein deutlich höheres Risiko für eine PVT als solche, die ein offenes Verfahren durchlaufen. Mögliche Erklärungen setzen bei der Operationstechnik an, die sich durch das angelegte Pneumoperitoneum, sowie durch das Ligieren der Milzhilusgefäße unterscheiden. Bei der offenen Splenektomie werden diese Gefäße konventionell ligiert, bei der Laparoskopie hingegen mit einem endoskopischen Stapler. Auch Patienten mit einer vorangegangenen Splenomegalie weisen ein höheres postoperatives Risiko auf, eine aPVT zu erleiden [35].

Bei Hepatektomien beträgt die Inzidenz 9,1%, wobei sich das Risiko bei Hepatektomien rechts sowie durch eine längere Operationszeit und ein größeres Resektionsvolumen erhöht [36]. Im Hinblick auf das Resektionsausmaß unterteilt man Leberresektionen prinzipiell in Minor- und Major-Resektionen, wobei Major-Resektionen als Entfernung von vier oder mehr Lebersegmenten definiert sind [37]. In einer Studie aus dem Jahr 2015 wurde gezeigt, dass derartige Operationen im Gegensatz zu Minor-Resektionen ein höheres Risiko für die postoperative Entstehung einer PVT aufweisen [38]. Insbesondere die Dauer des *Pringle*-Manövers und die damit verbundene Stase und Endothelverletzung der Pfortader ist entscheidend für das Ausbilden einer aPVT [36].

Die hormonelle Verhütung mittels oraler Kontrazeptiva bei Frauen weist zwar ein thrombogenes Risiko auf, wird aber als nur seltene Ursache einer aPVT beschrieben. Untersucht ist diese Tatsache allerdings nur in einzelnen Fallstudien [39, 40].

Im Hinblick auf die ätiologische Diagnostik bei aPVT sollte die Identifikation eines einzelnen Risikofaktors grundsätzlich nicht dazu führen, dass auf weitergehende diagnostische Maßnahmen verzichtet wird. Die erforderliche Diagnostik sollte aufgrund der Vielfältigkeit und Multiplizität der möglichen Ursachen in jedem Fall komplettiert werden [7]. Die akute Pfortaderthrombose lässt sich somit in den meisten Fällen als multifaktorielle Erkrankung beschreiben.

1.5 Symptome

Das Krankheitsbild kann sich auf sehr unterschiedliche und vor allem unspezifische Weise präsentieren, sodass die Diagnose im Anfangsstadium oftmals schwierig ist. Je nach Ausmaß und Bildungsgeschwindigkeit der Thrombose (partieller oder kompletter Verschluss der V. portae) können die Symptome variieren. Je größer und schneller sich der Thrombus formiert,

desto ausgeprägter ist die Symptomatik. Das Spektrum kann sich von einem asymptomatischen Bild, das sich häufig bei Patienten mit bestehender Leberzirrhose in einer Routine-Untersuchung mittels Ultraschall zeigt, über abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Aszites, untere und obere gastrointestinale Blutung, sowie Laktatazidose und Splenomegalie erstrecken. Durch einen Rückstau bis in die Vena mesenterica superior kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen wie Darmischämien, -infarkten oder Ileus kommen, die eine sofortige operative Versorgung zur Folge haben müssen [12, 15, 18, 41, 42, 43]. Insbesondere bei Patienten mit persistierend starken oder erneut ansteigenden Schmerzen, Hämatochezie, Aszites oder Multiorganversagen mit metabolischer Azidose sollte der Verdacht einer Darmischämie oder eines -infarktes dringlich abgeklärt werden [42].

1.6 Diagnostik

Vor dem Jahr 1995 wurde bei symptomatischen Patienten an manchen Zentren eine explorative Laparotomie durchgeführt, um den Verdacht einer akuten Pfortader- oder Mesenterialvenenthrombose zu erhärten [44]. Dies ist einerseits vor dem Hintergrund der damals noch weniger fortgeschrittenen, bildgebenden Verfahren zu sehen, verdeutlicht aber andererseits auch das möglicherweise lebensbedrohliche Potential dieser Erkrankung.

Heutzutage kommen primär deutlich weniger invasive Verfahren zum Einsatz. An erster Stelle steht diagnostisch die transabdominelle Doppler-Sonografie, um das Flussprofil in der Vena portae darzustellen. Anhand des Ultraschalls lässt sich einerseits der echoreiche Thrombus innerhalb des Gefäßlumens, andererseits vorhandene Kollateralkreisläufe oder die kavernöse Transformation der Pfortader darstellen. Bei einem akuten Geschehen vergrößert sich das Kaliber der Pfortader auf einen Durchmesser größer als 13-15 mm und das Gefäß ist nicht mehr atmvariabel. Der Doppler-Ultraschall hingegen zeigt den eingeschränkten oder nicht mehr vorhandenen Fluss in der Pfortader [45, 46, 47]. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Erkennung einer Pfortaderthrombose mittels Doppler-Ultraschall liegt bei 89% und 92% [48]. Demnach ist keine weitere bildgebende Diagnostik vonnöten, wenn im Doppler-Ultraschall eine unauffällige Pfortader nachgewiesen werden kann. Dieses Verfahren ist leicht verfügbar und kostengünstig, allerdings stark untersucherabhängig [48]. Falls das portalvenöse System im Ultraschall beispielsweise aufgrund von Übergewicht oder luftbedingter Darmüberlagerung nicht ausreichend dargestellt werden kann oder das Ausmaß der Thrombose unklar ist, ist

eine weitergehende Bildgebung indiziert [47]. In diesen Fällen wird die Diagnostik durch eine Kontrastmittel-verstärkte Computertomographie (CT) erweitert, welche eine aPVT sensibel detektiert und bereits entstandene Kollateralkreisläufe nachweisen kann. Außerdem können zusätzliche Aussagen über Ausmaß und Alter des Thrombus oder das Vorhandensein einer Darmischämie getroffen werden [46, 47, 49] (siehe Abb. 3).

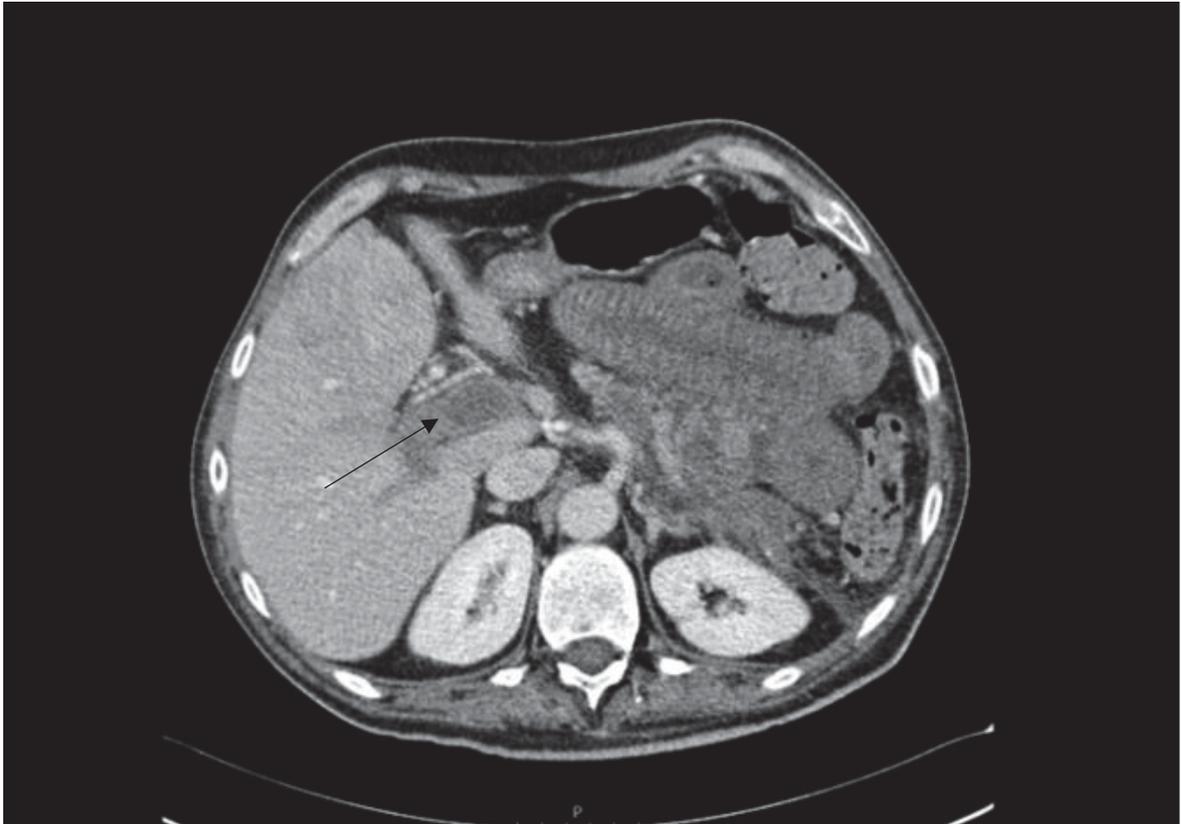


Abb. 3: Computertomographie Pfortaderthrombose

Gezeigt wird eine Computertomographie im Transversalschnitt. Der Thrombus in der Pfortader kommt hypodens zur Darstellung (Pfeilmarkierung). Des Weiteren ist ein deutliches Darmwandödem erkennbar.

Zur Verfügung gestellt von Univ.- Prof. Dr. med. Gerald Antoch sowie des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Auch eine Katheter-basierte Angiografie als indirekte Spleno-Portographie kann in Einzelfällen in Betracht gezogen werden, wenn die Pfortader im Ultraschall oder CT nicht ausreichend beurteilbar ist oder eine Shunt-Operation im Raum steht, die ihre Anwendung aber eher bei chronischen Pfortaderthrombosen findet. Beide zuletzt genannten Verfahren kommen aber nur selten zum Einsatz [46, 47].

Sobald eine aPVT festgestellt wurde, sollte ein Screening auf hereditäre oder erworbene Thrombophilien erfolgen, welche unter anderem Tests für Protein C- und S-Mangel, Faktor V Leiden und andere Mutationen, sowie Hyperhomocysteinämie beinhalten. Besonderes Augenmerk gebührt den Patienten mit Leberzirrhose. Diese sind hinsichtlich des Screenings deutlich komplizierter, da manch angeborene prothrombotische Erkrankung aufgrund der ohnehin schon eingeschränkten Leberfunktion schwerer zu erkennen ist. Bei Verdacht auf eine myeloproliferative Erkrankung sollte außerdem eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Des Weiteren kann bei einigen Patienten mit entsprechender Anamnese, nach Abklingen der Symptome eine Endoskopie des Magendarmtrakts indiziert sein, um die Möglichkeit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung auszuschließen [6, 50].

Das klinische Labor ist bei der Diagnosefindung der aPVT nicht aussagekräftig, kann aber hinweisgebend sein. Ein verfeinertes Gerinnungslabor mit der Bestimmung von D-Dimeren ist bei Verdacht auf eine aPVT indiziert. Die D-Dimere sind bei dieser Erkrankung oft erhöht. Sie sind sensitive, jedoch sehr unspezifische Laborparameter und müssen deshalb immer in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten beurteilt werden [51]. Außerdem kann im Erstlabor häufig eine Leukozytose, sowie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und Laktatdehydrogenase nachgewiesen werden [51].

Darüber hinaus zeigen sich meist unveränderte Leberparameter, da der Mechanismus des gesteigerten arteriellen Blutflusses in Kraft tritt und die portalvenöse Minderperfusion kompensiert [52].

Neben einem typischen klinischen Untersuchungsbefund mit dem Bild eines akuten Abdomens, können ein erhöhtes Serum Laktat und/oder eine metabolische Azidose hinweisgebend auf eine bereits bestehende Darmischämie auf dem Boden einer aPVT sein [50].

Aufgrund der Heterogenität der diagnostischen Möglichkeiten existiert derzeit noch keine offizielle Leitlinie. Orientierend kann aber eine Arbeit von *Praktiknjo et al.* hinsichtlich des Vorgehens bei akuter Pfortaderthrombose herangezogen werden [53].

1.7 Prognose

Entscheidend für die Prognose ist die oft erst verspätete Diagnosestellung der aPVT, die zu signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität führen kann [54]. Die Sterblichkeitsrate der aPVT wird in der Literatur verschieden angegeben und reicht von 17% [55] bis 23% [56]. Die 5-Jahres-Überlebensrate hat sich in den letzten Jahren auf bis zu 85% gesteigert [57]. Die Morbiditätsrate, die in der Studie von *Brunaud et al.* Pneumonie, Wundinfektion, Nierenversagen, Sepsis und Kurzdarmsyndrom beinhaltete, wird mit 35% angegeben [44]. Sowohl die frühe Diagnosestellung als auch das adäquate Therapiemanagement kann die Mortalität und Morbidität entscheidend senken [5, 58].

Basierend auf einer multizentrischen Datenerhebung an acht Kliniken aus dem Jahr 2001 ist die Prognose bei Patienten, die weder eine Zirrhose noch ein Malignom aufweisen, gut und weist eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80% auf [17]. Im Gegensatz dazu beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einer aPVT, die simultan an einem Malignom erkrankt sind, lediglich 8%. Bei 0-2% der Patienten trat der Tod aufgrund einer Varizenblutung ein [17, 59].

Die Datenlage zum prognostischen Einfluss verschiedener Schweregrade der aPVT ist ausgesprochen spärlich. Hinzu kommt die multifaktorielle Genese dieser Erkrankung, so dass die Prognose häufig durch die vorliegenden Ko-Morbiditäten überlagert wird. Es zeigen sich spezifische Variablen, die zwar mit einem signifikant kürzeren Überleben einhergehen, jedoch unabhängig von der Ausprägung der aPVT einzustufen sind. Dazu zählen fortgeschrittenes Alter, das Vorhandensein von Malignomen, die Abwesenheit von abdomineller Inflammation, ösophageale Varizen, Leberzirrhose, Aszites und bestimmte Blutwerte, wie hohe Werte der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. niedrige Serum-Albuminwerte [17]. Überraschenderweise scheint das Auftreten einer myeloproliferativen Erkrankung keinen Einfluss auf das jeweilige Überleben zu haben [17, 23].

Außerdem wird festgestellt, dass die Mortalität von Patienten mit einer aPVT erstrangig abhängig von der die Thrombose verursachenden Funktionsstörung ist und nicht von den Komplikationen der portalen Hypertension [17, 51, 60].

Auch wenn intestinale hämorrhagische Infarzierungen mit Durchwanderungsperitonitis typische Komplikationen einer aPVT darstellen [12, 18, 41], gibt es in der vorliegenden

Literatur nur spärliche Angaben über die Häufigkeit und Mortalität dieser Komplikation. Der vollkommene Verschluss der VMS ist typischerweise mit Beschwerden einer intestinalen Minderperfusion bis hin zur Darmischämie assoziiert [14]. Patienten mit einer akuten Mesenterialvenenthrombose weisen eine Mortalitätsrate von 27% innerhalb von 30 Tagen und ein Langzeitüberleben gemessen über drei Jahre von 36,4% auf [41]. Neuere Studien besagen, dass sobald die Diagnose einer Mesenterialischämie gestellt wird, die Mortalitätsrate sogar auf 50-90% ansteigt [61].

1.8 Therapie

Bis zum heutigen Tag gibt es kein wissenschaftlich fundiertes Standardvorgehen bezüglich dieses Krankheitsbildes. Neben antikoagulativen und chirurgischen Therapiemöglichkeiten sind insbesondere neue, interventionelle Techniken auf dem Vormarsch [62].

Da eine spontane Besserung hinsichtlich der portalvenösen Gefäßdurchgängigkeit in Studien selten beobachtet wird, sollte man sich für eine der unten beschriebenen Therapiemöglichkeiten auswählen [5, 7, 51, 63].

Die Entscheidung, wie man das Krankheitsbild der akuten Pfortaderthrombose behandelt, ist stark abhängig vom Alter des Patienten, den Symptomen, der Grunderkrankung, sowie dem Ausmaß der Thrombose und sollte individuell getroffen werden. Außerdem muss die zugrundeliegende Erkrankung therapiert werden, um das Risiko einer Re-Thrombose zu minimieren [47]. Folglich fußt das Therapiemanagement auf folgenden Faktoren: 1. das schnellstmögliche Erreichen einer Rekanalisation des Gefäßes, 2. die Behandlung möglicher Komplikationen wie beispielsweise einer Darmischämie und die Therapie weiterer simultan bestehender Grunderkrankungen, 3. die Identifikation möglicher thrombophiler Risikofaktoren und deren Behandlung und 4. die Prävention hinsichtlich weiterer Thrombosen [7].

Die folgenden Therapiemöglichkeiten sind wissenschaftlich gesehen lediglich Empfehlungen. Diese basieren auf Erfahrungen, die man in den letzten Jahrzehnten anhand retrospektiver Studien mit kleiner Fallzahl oder *Case Reports* gesammelt hat [7, 11, 15, 52, 63, 64].

1.8.1 Antikoagulation

Hauptbestandteil der Therapie ist der frühestmögliche Einsatz von antikoagulativen Maßnahmen, die die Ausweitung der Thrombose verhindern. Die Rate an Blutungskomplikationen ist hierbei gering [59]. Initial kommen häufig unfraktioniertes oder

niedermolekulares Heparin zum Einsatz [63]. Neue orale Antikoagulantien (NOAK) zählen mittlerweile zu einer sicheren und effektiven Alternative gegenüber der traditionellen Heparintherapie [65].

Empfohlen wird der Beginn innerhalb von 30 Tagen nach erstmaligem Symptomauftritt [15]. Obwohl keine kontrollierten Studien vorliegen, gibt es überzeugende Beweise, dass die schnelle Einleitung einer antikoagulativen Therapie eine entweder komplette oder zumindest partielle Rekanalisation der Pfortader bei einer signifikanten Anzahl an Patienten zur Folge hat [7, 16].

Turnes et al. bekräftigen dies in seiner Abhandlung. Basierend auf einer multizentrischen Studie, in welcher Patienten innerhalb der ersten Woche eine solche Therapie erhalten, weisen 60% der Fälle eine Gefäßrekanalisation auf. Jene, die erst später therapiert werden, dagegen nur in 20% der Fälle [66].

Im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolges der konservativ antikoagulatorischen Therapie wurden prädiktive Faktoren ermittelt, die mit einer geringen Chance auf Rekanalisation des Gefäßes einhergehen. Hierzu zählen der verspätete Therapiebeginn durch antikoagulative Maßnahmen, das Vorhandensein von mehr als einem prothrombotischen Auslöser und die Kombination einer Thrombose der Vena lienalis mit bestehendem Aszites [59, 66].

Neben der antikoagulatorischen Behandlung mit Heparin, wurde auch über eine orale Therapie mit Vitamin-K Antagonisten berichtet. Eine Studie untersuchte 69 Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet waren, gleichzeitig an einer Pfortaderthrombose erkrankten, und mit Warfarin behandelt wurden. Gezeigt wurde hierbei ein gutes Ansprechen der Patienten auf besagte Therapie. 39% der behandelten Patienten zeigten eine komplette, 43% eine partielle Auflösung des Thrombus und lediglich 18% keinerlei Änderung hinsichtlich ihrer Thrombose. Während der Dauer der Studie kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer Thrombusprogression oder Blutungskomplikation verursacht durch Varizen [6]. Grundsätzlich ist eine primäre Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten aber mit einer höheren Rate an Blutungskomplikationen assoziiert als der Gebrauch von niedermolekularem Heparin [8].

Bei Ausschluss einer Thrombophilie sollte die antikoagulatorische Therapie für drei bis sechs Monate fortgeführt werden, bei Feststellung einer prothrombotischen

Gerinnungsstörung sogar lebenslang [12, 15]. Langfristig werden meist Vitamin-K-Antagonisten verabreicht [5]. Hierbei sollte labortechnisch ein INR zwischen zwei und drei erreicht werden [5, 10, 67].

Da in einer Studie von *Delgado et al.* bei 38% der Patienten mit Leberzirrhose nach Absetzen der primären Therapie eine Re-Thrombose in der bis dahin komplett rekanalisierten Pfortader festgestellt wurde, empfehlen sie nicht nur die Dauer der antikoagulativen Therapie bei Vorhandensein dieses Krankheitsbildes auf mindestens zwölf Monate auszuweiten, sondern nach Erreichen einer kompletten Rekanalisation sogar lebenslang einzunehmen, um das Risiko einer Re-Thrombose zu minimieren. Erklärt wird dieses Phänomen dadurch, dass der ursprüngliche pathophysiologische Mechanismus, der zum Entstehen der Thrombose geführt hat, weiterhin unverändert bestehen bleibt. Außerdem wird diese Therapie aufgrund der geringen Blutungskomplikationen und dem Fehlen von tödlichen Ereignissen als sicher eingestuft [8].

Insbesondere Patienten, deren aPVT auch intrahepatische Abschnitte betrifft, haben ein erhöhtes Risiko, dass die alleinige Antikoagulation nicht ausreicht und der Verschluss weiter bestehen bleibt, weswegen aggressivere Therapieansätze entwickelt wurden [68].

1.8.2 Systemische Thrombolyse

Benmassoud et al. entwickelten ein Protokoll für Patienten mit aPVT, das schrittweise befolgt zu hohen Rekanalisationsraten von 86% führt. Hierbei wird Alteplase in Kombination mit einem niedermolekularen Heparin über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) appliziert. Es kann sowohl primär angewendet werden als auch um die Zeit bis zur Patientenverlegung in ein Zentrum zu überbrücken, welches Erfahrung mit der Verabreichung lokaler Thrombolyse hat. Es ist nicht standardisiert oder validiert, zeigt aber gute Erfolge in einer Kohorte von 22 Patienten behandelt zwischen 2014 und 2019. Für die standardisierte Anwendung fehlen allerdings weitere Testungen an größeren Patientenkohorten in verschiedenen medizinischen Zentren [69].

1.8.3 Interventionelle, katheterbasierte Verfahren

Trotz noch unzureichender Datenlage verspricht man sich viel von der Anwendung interventioneller Verfahren. Etabliert sind derartige Therapiemöglichkeiten allerdings noch nicht, da sich die Erfahrung hierbei nur auf Studien mit geringen Patientenzahlen bezieht [7,

52]. Es muss zwischen Verfahren der direkten und indirekten Thrombolyse unterschieden werden [70]. Zusätzlich erhalten die Patienten Heparin [63].

Bei der direkten Lyse wird der interventionell eingebrachte Lysekatheter bis in die PV vorgeschoben, kommt hier zu liegen und das thrombolytisch wirkende Medikament wird verabreicht. Die Wirkung wird somit direkt am Ort des Geschehens entfaltet. Mögliche Zugangswege sind transjugulär über das Verfahren eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts oder über eine transhepatische Punktion der Portalvene [70]. In manchen Fällen wird es als sinnvoll erachtet, dass bei Gabe eines lokalen Thrombolytikums direkt über die PV zusätzlich die Indikation eines TIPS besteht, um den venösen Abfluss der PV zu gewährleisten [71].

Der transhepatische Zugangsweg ist technisch gesehen einfacher, lässt die Möglichkeit der zusätzlichen mechanischen Thrombektomie zu und kommt aus diesem Grund bei Thromben mit sehr großem Ausmaß in PV und VMS zum Einsatz. Allerdings besteht bei diesem Punktionsweg das Risiko einer intraperitonealen oder subkapsulären Leberblutung. Somit ist der transjuguläre Zugang bei antikoagulierten Patienten oder Patienten mit Gerinnungsauffälligkeiten zu empfehlen [72].

Dem gegenüber steht die indirekte Lyse. Der Katheter wird nach Punktion der Leiste über die Arteria femoralis oder über die Arteria radialis bis in die Arteria mesenterica superior (AMS) vorgeschoben und kommt dort zu liegen. Auch über diesen Weg wird nun das Medikament verabreicht. Für eine indirekte Lyse sollte man sich entscheiden, wenn das Verfahren der direkten Lyse scheitert, da die indirekte Lyse in der Handhabung deutlich einfacher [70, 73] und vor allem für den Patienten weniger invasiv ist [74]. Vorteile der indirekten Lyse sind außerdem, dass Patienten keine strikte Bettruhe zu halten haben. Zudem sind die Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle und die Infektionsrate geringer [70]. Positiv ist auch noch zu vermerken, dass durch die antegrade, transarterielle Gabe der indirekten Lyse das gesamte venöse System von dem Medikament profitiert und somit auch die kleinen intramuralen Gefäße rekanalisiert werden können [74, 75].

In der Literatur wird das direkte Verfahren aber als das erfolgreichere angesehen. Gründe sind die geringere Dosis des benötigten thrombolytischen Medikaments und somit seltener auftretende, allgemeine Blutungskomplikationen, sowie eine größere Wirksamkeit des direkt an der lokal bestehenden Thrombose wirkenden Medikaments [70].

Insbesondere das hohe Risiko der Blutungskomplikation steht bei der Lysetherapie im Vordergrund, da hierbei das Enzym Plasmin systemisch aktiviert wird [76]. Bei bestehenden Kontraindikationen sollte somit vom Gebrauch von lytisch wirksamen Medikamenten Abstand genommen werden. Hierzu zählen unter anderem stattgehabte gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten drei Monate, hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall, akute Blutungen und vorangegangene Operationen beziehungsweise Organpunktionen innerhalb der letzten zehn Tage [76].

Medikamentös wird meist rt-PA oder Urokinase benutzt [47].

Ersteres steht für „*recombinant tissue plasminogen activator*“ und basiert in seiner Wirksamkeit auf einem im Körper natürlich vorkommenden Enzym: dem „tissue plasminogen activator“ (tPA). Körpereigen wird besagtes Enzym mit einer Serin-Protease-Aktivität in den Endothelzellen synthetisiert. Dieses ist während des Prozesses der Fibrinolyse dafür zuständig, das inaktive Proenzym Plasminogen in das aktive Enzym Plasmin umzuwandeln, indem es an das im Thrombus vorhandene Fibrin bindet und somit den Prozess der Blutgerinnselauflösung in Gang bringt [76, 77]. Dieser Mechanismus wird durch das synthetisch hergestellte rt-PA künstlich herbeigeführt und ist im klinischen Gebrauch namentlich als Alteplase, Reteplase und Tenecteplase verfügbar.

Urokinase ist das zweite Medikament der Wahl [78] und hat im Vergleich mit Alteplase eine gleichwertige Effektivität bezüglich ihrer thromboytischen Wirkung [79]. Nachteil dieses Medikaments bleibt aber weiterhin, dass es nicht nur teurer als alternative Substanzen ist, sondern es auch häufig zu Herstellungsproblemen kommt [76].

Zusammengefasst sollte die Indikation für direkte und indirekte Verfahren zu jeder Zeit sehr streng gestellt und eine Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden, da therapieassoziierte Blutungskomplikationen nicht zu vernachlässigen sind [71]. Die Durchführung sollte nur an dafür spezialisierten Zentren erfolgen [57].

1.8.4 Hybridverfahren

Die Therapie mit reiner Antikoagulation ist in über 50% der Fälle [63, 66] erfolgreich. Die Rekanalisationsraten bei zusätzlich durchgeführten interventionellen Verfahren liegen in einzelnen Studien sogar noch höher [63].

Um somit die Behandlungsergebnisse noch weiter zu verbessern, wurde das so genannte Hybridverfahren entwickelt. Dieses definiert sich aus einer Kombination aus chirurgischer

und interventioneller Thrombusentfernung. Zunächst erfolgt eine mediane Laparotomie zur Exploration des Abdomens, um bei Bedarf nekrotische Darmanteile zu entfernen. Hierbei kann einerseits der Versuch der chirurgischen Thrombektomie mit einem Fogartykatheter getätigt werden, andererseits eine interventionell-radiologische Thrombektomie durch einen über die VMS eingeführten Aspirationskatheter oder Angioplastie-Ballon. Sollte sich anschließend noch thrombotisches Restmaterial in der PV befinden, kann ein interventioneller Lysekatheter zur kontinuierlichen Thrombolyse eingeführt werden. Dazu wird eine Mesenterialvene aufgesucht, präpariert und der Katheter bis in die PV vorgeschoben. Nach Verschluss der Bauchdecke wird über diesen extraperitoneal an der Bauchdecke befestigten Katheter das lytische Medikament eingebracht. Postoperativ bekommt der Patient außerdem eine systemische Antikoagulation. Empfohlen werden Gerinnungskontrollen mit einer aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) von 70-80s. Der Therapieerfolg wird durch angiographische Darstellungen im Intervall überprüft und die Vorgehensweise je nach Befund angepasst [68].

Die bereits angesprochene isolierte, operative Thrombektomie wird lediglich dann empfohlen, wenn die PVT schnell erkannt und der Thrombus noch frisch ist. Andernfalls bietet die chirurgische Thrombusentfernung keinerlei Vorteile verglichen mit einer rein antikoagulativen Therapie [38]. Der direkte Nutzen der operativen Thrombektomie ergibt sich daraus, dass man das Abdomen und somit die Darmschlingen direkt nach durchgeführter Thrombektomie einsehen kann, um bei Bedarf ischämische Anteile zu reseziieren. Schwierig bleibt es jedoch Thrombusanteile aus kleinen Mesenterialvenen zu entfernen, weswegen eine anschließende thrombolytische Therapie sinnvoll sein kann [72]. *Klempnauer et al.* befürworten die venöse Thrombektomie durch Inzision der PV und anschließendem Fogarty-Manöver allerdings nur, wenn das Abdomen aus anderen Indikationen wie beispielweise einer Darmischämie bereits eröffnet wurde. Eine Laparotomie zur chirurgische Thrombektomie allein ist dagegen nicht indiziert [80].

Das Hybrid-Verfahren empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit aPVT und auffälligem abdominellem Untersuchungsbefund.

Nach *Loss et al.* sollten das Hybridverfahren vor allem dann angewendet werden, wenn die Thrombose nicht älter als sieben Tage ist, Patienten vor ihrer Erkrankung gesund waren und eine lange Lebensdauer vor sich haben. Außerdem sollten keine relevanten Komorbiditäten oder Kontraindikationen hinsichtlich einer interventionellen oder chirurgischen Therapie bestehen [68]. Der Zugang über eine Mesenterialvene ist zwar

invasiver, aber mit weniger Blutungskomplikationen assoziiert als transkutane Punktionen zur Anlage eines Katheters in die PV [81].

Unabhängig davon, welches Verfahren schlussendlich angewandt wird, ist der langfristige Erfolg abhängig von der frühen und nachhaltigen Rekanalisation des portalvenösen Systems. Eine Erklärung hierfür könnte das Ausbleiben der Entstehung von PVT-assoziierten Komplikationen sein [82].

1.8.5 Komplikationen

Bei Nachweis einer Darmischämie bei Verschluss der Mesenterialvenen muss umgehend gehandelt werden [52] (siehe Abb. 4).



Abb. 4: Dünndarminfarkt bei Thrombose der PV und VMS

Zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Alexander Rehders sowie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Laut einer Studie mit 72 Patienten, die an einer akuten Mesenterialvenenthrombose erkrankt waren, erhielten 64% eine explorative Laparotomie, wovon wiederum 41% der Patienten eine *Second-Look-Operation* benötigten, um eine dann notwendige Darmresektion

durchzuführen [41]. Die Darmischämie zählt zu den Komplikationen, die am meisten gefürchtet wird. Die beschriebene Mortalität liegt in derartigen Fällen zwischen 20 und 60%. Die Literaturangaben zum Risiko eines Darminfarkts in Zusammenhang mit einer aPVT schwanken stark und werden zwischen 2-28% beziffert [42].

Darüber hinaus birgt die Problematik der Mesenterialvenenthrombose auch nicht zu unterschätzende Folgeschäden wie das Kurzdarmsyndrom (KDS) oder postischämische Darmstenosen [42]. Das Kurzdarmsyndrom zählt zu den malabsorptiven Erkrankungen [83] und definiert sich als eine kontinuierlich vorhandene Restdünndarmlänge von weniger als 200 cm [84]. Ausschlaggebend ist allerdings nicht die Darmlänge alleine, sondern insbesondere die Möglichkeit des Restdarms, diesen Verlust zu kompensieren und sich den neuen funktionellen Gegebenheiten anzupassen [83]. Um ein derartiges Syndrom so selten wie möglich hervorzurufen, sollte grundsätzlich immer so wenig Darm wie möglich reseziert werden [52]. Nach ausgedehnten Resektionen im Rahmen der Therapie einer aPVT wurden Kurzdarmsyndrome in bis zu 40% beschrieben [41]. Dies geht nicht nur mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher [83], sondern auch mit einer signifikant verringerten Lebensqualität [85].

Darmstenosen hingegen entstehen nach stattgehabter aPVT und VMS-Thrombose aufgrund der bestehenden chronischen Ischämie. Symptome treten ungefähr vier bis sechs Wochen nach thrombolytischer Therapie auf. In den meisten Fällen ist der Dünndarm von dieser Problematik betroffen. Dickdarmstenosen werden seltener beschrieben, da dieser Teil des Darms häufig besser ausgebildete Kollateralen aufweist [86].

Patienten ohne Rekanalisation des Pfortaderstammes oder zumindest eines Hauptastes erleiden eine portale Hypertension [52] und bilden Kollateralkreisläufe aus, die mit schweren Komplikationen, wie Leberinsuffizienz, Aszites oder Varizenblutung einhergehen können. Das Grundrisiko für Varizenblutungen kann durch portale Hypertension und intestinale Ischämie ansteigen. Eine große Studie von *Plessier et al.* berichten über 5% innerhalb der untersuchten Patienten, die eine schwere Blutungskomplikation aufwiesen, allerdings keine davon tödlich [59].

Zu wichtigen Umgehungskreisläufen zählt unter anderem die Ausbildung von ösophagealen Varizen. Die Entwicklungsdauer derartiger Varizen beläuft sich auf einen Monat nach initialem Symptombeginn der aPVT [66]. Um diese nachzuweisen und das vermeintliche

Fortschreiten zu dokumentieren, kann eine regelmäßige Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts empfehlenswert sein [87].

Zusammenfassend sollte aufgrund der beträchtlichen Mortalitätsrate die Entscheidung hinsichtlich der Therapie rasch getroffen werden, um den Patienten die bestmögliche Chance zu bieten und Komplikationen zu minimieren [55].

1.9 Ziele der Arbeit

In den letzten Jahren gab es vermehrt Diskussionen über die verschiedenen Behandlungsformen der akuten, oftmals lebensbedrohlichen Pfortaderthrombose. Bis zum heutigen Tag gibt es kein einheitliches Standardvorgehen und die Angaben in der Literatur sind nicht nur äußerst spärlich, sondern auch widersprüchlich.

Aus diesem Grund soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Datenbasis geschaffen werden, welche die verschiedenen Behandlungsverfahren, aber auch deren langfristige Behandlungsergebnisse erfasst.

Ziel jeder Behandlung ist eine möglichst hohe Patientenzufriedenheit, so dass wir bei bislang fehlenden Daten hierzu eine posttherapeutische Lebensqualitätsanalyse durchgeführt haben. Hinsichtlich der Therapieansätze wurden zwei Subgruppen gebildet: 1. alleinige Antikoagulation und 2. lokale Thrombolyse mittels eines interventionell oder chirurgisch eingebrachten Katheters plus Antikoagulation.

Folgende Fragen gilt es in dieser Studie zu beantworten:

- Welchen Stellenwert haben die vorbeschriebenen Risikofaktoren für diese Erkrankung?
- Gibt es einen Unterschied hinsichtlich der Rekanalisation in Abhängigkeit von der Therapie?
- Unterscheiden sich kurz- oder langfristige Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapie?
- Wie sind die Langzeitergebnisse und -überlebensraten der jeweiligen Therapie?
- Gibt es einen Unterschied hinsichtlich der posttherapeutischen Lebensqualität beider Subgruppen und im Vergleich mit gesunden Populationen?

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Ethikvotum

Die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki wurden während der Durchführung der Studie zu jeder Zeit berücksichtigt. Im Vorfeld der Datenerhebung wurde die Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studiennummer 2019-718, 2019-718_1).

2.1.2 Einschlusskriterien

- Die Studienteilnehmer wurden mittels Datenabfrage aller Patienten zwischen 01/2003 und 08/2020 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie und der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie identifiziert und gemäß Datenschutzverordnungen pseudonymisiert.
- Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer akuten Pfortaderthrombose, die entweder durch lokale Thrombolyse (interventionell oder Hybridverfahren) plus Antikoagulation oder durch alleinige Antikoagulation behandelt wurden.
- Die Patienten hatten alle das 18. Lebensjahr vollendet.

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Patienten mit chronischer Pfortaderthrombose.
- Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child B oder C.
- Patientinnen, die eine Schwangerschaft aufwiesen.
- Patienten, die kürzlich an der Pfortader voroperiert wurden.

2.1.4 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patienten mit dem Krankheitsbild einer akuten Pfortaderthrombose eingeschlossen, die im Zeitraum 01/2003 bis 08/2020 einerseits in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, als auch in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Definiert wurde die akute Form der Pfortaderthrombose durch den fehlenden oder zumindest deutlich eingeschränkten Pfortaderfluss anhand bildgebender Diagnostik, eine Symptomdauer von weniger als vier Wochen [69] und/oder dem Fehlen relevanter

Kollateralkreisläufe [41, 69]. Dies geschah gemäß der Datenschutzverordnung pseudonymisiert. Ausgewertet wurden 390 Patienten, 338 aber aufgrund der o.g. Ausschlusskriterien eliminiert. Das Patientenkollektiv bestand demnach aus 52 Patienten mit akuter Pfortaderthrombose (männlich=57,7%, weiblich=42,3%). Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre (SD: 17,9; Min: 18 Jahre, Max: 84 Jahre). Die Aufteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte in zwei verschiedene Behandlungsgruppen. 34 (65,4%) Patienten wurden mittels reiner Antikoagulation und 18 (34,6%) Patienten mittels lokaler Lyse, welche über einen chirurgisch oder interventionell eingebrachten Katheter zugeführt wurde, plus Antikoagulation (34,6%) behandelt (siehe Tabelle 3: Patientencharakteristika S. 33). Zusätzlich wurde 36 Patienten (69,2%), die im August 2020 noch lebten, ein Fragebogen hinsichtlich ihrer subjektiven Lebensqualität zugesandt. Hierbei belief sich die Rücklaufquote auf 80,6% (n=29). Die Analyse wurde frühestens sechs Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus durchgeführt.

Folgende Parameter des klinischen Behandlungsverlauf wurden retrospektiv erhoben und statistisch untersucht (Tabelle 2):

Erhobene Parameter

- Ätiologie
- Symptomatik
- Diagnostische Parameter
- Therapiemanagement
- Aufenthaltsdauer
- Komplikationen
 - krankheitsassoziiert
 - behandlungsassoziiert
- Langzeitergebnisse
 - Gesamtüberleben
 - Spezifisches Überleben
 - Rezidivfreies Überleben
- Posttherapeutische Lebensqualität

Tabelle 2: Statistisch untersuchte Parameter

2.2 Methoden

2.2.1 Reine Antikoagulation

Patienten in dieser therapeutischen Gruppe erhalten Heparin. Hierbei kommen sowohl niedermolekulares mittels subkutaner Gabe als auch unfraktioniertes Heparin über einen peripheren intravenösen Zugang zum Einsatz. Dosierte wird das unfraktionierte Heparin nach Körpergewicht. Initial werden 70-80 IE/kg Körpergewicht verabreicht. Die Erhaltungsdosis ist 15-20 IE/kg Körpergewicht/h mittels Perfusor. Für die therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularen Heparine kommt Clexane® zum Einsatz. Die Dosis ist 1 mg/kg Körpergewicht.

2.2.2 Lokal thrombolytische Therapie plus Antikoagulation

Hybridverfahren - Operationstechnik

Der Zugang erfolgt durch eine mediane Laparotomie. Der Bauchdecken-Retraktor wird eingebracht und sowohl das Dünndarmkonvolut als auch der Dickdarm systematisch durchmustert. Bei Auffinden einer hämorrhagischen Infarzierung mit irreversibler Darmwandschädigung wird das betroffene Segment reseziert. Die in situ verbleibenden Absetzungsränder können einerseits oral und aboral blind verschlossen und in einer weiteren Operation anastomosiert oder über ein Stoma ausgeleitet werden. Bei frischer Thrombose der mesenteriko-portalen Achse finden sich typischerweise noch keine relevanten Kollateralkreisläufe. Nun erfolgt die Indikationsstellung zur Therapie mittels lokaler Lyse. Es wird daraufhin eine periphere mesenteriale Vene angezügelt und venotomiert. Unter Röntgen-Kontrolle mittels Bildwandler wird eine Führungsdraht in die mesenteriko-portale Achse vorgeschoben und auf Höhe des Thrombus platziert. Nun erfolgt ein Fogarty-Manöver, um den vorhandenen Thrombus zu fragmentieren. Nachfolgend wird über den einliegenden Katheter eine interventionelle Schleuse in das mesenteriko-portale Gefäßsystem eingeführt und auf Höhe der Bauchdeckenfaszie so fixiert, dass das distale Ende außerhalb des Abdomens spannungsfrei zu liegen kommt und für den interventionellen Radiologen zugänglich ist. *Easyflow*-Drainagen werden intraabdominell im kleinen Becken, subhepatisch und an der Schleuseneintrittsstelle platziert und nach extraabdominell ausgeleitet.

Direkt postoperativ wird der Patient in die Angiographie verbracht. Hier wird der Versuch einer weiteren Fragmentierung des Thrombus unternommen und eine lokale Lyse mit rt-PA (Hersteller: Boehringer Ingelheim) unternommen. Die Applikation erfolgt über einen

Perfusor über zwölf bis 24 Stunden. Anschließend wird das Behandlungsergebnis im Rahmen einer erneuten Angiographie kontrolliert. Je nach Ergebnis wird die lokale Lyse fortgesetzt oder der Lysekatheter bei vollständiger Rekanalisation gezogen. Außerdem wird eine Heparinisierung in therapeutischer Dosis zur Rezidivprophylaxe eingeleitet.

Eine *Second-Look-Operation* kann innerhalb von 48 Stunden indiziert sein. Beispiele hierfür wären eine Wiederherstellung der intestinalen Kontinuität, die Ausleitung eines Stomas bei vorherigem Blindverschluss beider Darmenden oder der sekundäre Bauchdeckenverschluss, wenn dies primär nicht möglich war.

Interventionelle Therapie über die Arteria mesenterica superior

Bei diesem Verfahren wird die Arteria femoralis über die Leiste punktiert und der interventionell eingebrachte Katheter unter Röntgen-Kontrolle bis in die Arteria mesenterica superior vorgeschoben. Nach Fixierung des Katheters kann das thrombolytisch wirksame Medikament rt-PA (Hersteller: Boehringer Ingelheim) verabreicht werden. Die kontinuierliche Applikation erfolgt über zwölf bis 24 Stunden mittels Perfusor. Dieser Vorgang kann an den darauffolgenden Tagen nach Kontrolle des Behandlungsergebnisses mittels Angiographie bei Bedarf fortgesetzt werden. Bei vollständiger Rekanalisation der Pfortader oder ausbleibendem Erfolg der Lysetherapie kann der Lysekatheter gezogen werden. Zusätzlich erfolgt eine Heparinisierung in therapeutischer Dosis. Diese wird über einen peripheren intravenösen Zugang verabreicht.

2.2.3 Statistik

Die Rohdaten wurden zu Anfang in einer Microsoft Excel Datei gesammelt und dokumentiert. Die Analyse der Daten erfolgte anschließend anhand des Programms SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Version 26 für Mac.

Einerseits wurde die Deskriptive Statistik verwendet, um den Datensatz zu beschreiben. Hierbei wurden absolute und relative Häufigkeiten zusammengefasst, sowie Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwerte (M) und Median (Mdn) inklusive zugehörige Standardabweichung (SD) bzw. Interquartilsabstand (IQR) berechnet.

Andererseits kam es zur Anwendung der Interferenzstatistik. Anhand der Skalierung und Prüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test und Shapiro-Wilk Test wurde festgelegt, ob die Voraussetzungen für Parametrische oder Non-Parametrische Tests erfüllt wurden. Um eine bessere Lesbarkeit zu gewährleisten, werden die Ergebnisse der Normalverteilungsprüfung in dieser Arbeit nicht aufgeführt. Zusammenhänge werden bei

Parametrischen Tests durch Pearson Korrelation, bei Nonparametrischen Tests durch Chi-Quadrat (χ^2) Test/Fishers Exact Test und Odds Ratio dargestellt. Da auch die Vergleiche von Mittelwerten angestrebt wurden, wurden nach entsprechender Prüfung der Voraussetzungen einerseits parametrische t-Tests für unabhängige Stichproben und andererseits non-parametrische Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Um eine Aussage über die Bedeutsamkeit des Zusammenhangs zu erlangen, wurde ergänzend die Effektstärke berechnet. Ergebnisse mit einem p-Wert $<0,05$ wurden als signifikant erachtet. Bei ungerichteten Hypothesen wurde der Signifikanztest zweiseitig durchgeführt.

Zur Durchführung von Ereigniszeitanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven, Log Rank und Breslow/Wilcoxon-Tests verwendet. Des Weiteren wurden hinsichtlich des Überlebens Cox-Regressionen mittels Omnibus-Test durchgeführt.

Die Statistik dieser Arbeit wurde durch das Unternehmen „punkt05 Statistikberatung“, Merowingerplatz 1, 40225 Düsseldorf, auf Richtigkeit geprüft.

2.2.4 Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (GLQI)

Als Erhebungsinstrument für die subjektive Lebensqualität der Patienten mit akuter Pfortaderthrombose wurde der *Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GLQI) nach Eypasch et al.* gewählt (Fragebogen siehe Anhang).

Es handelt sich um einen 1993 speziell für die gastroenterologische Chirurgie entwickelten Fragebogen zur subjektiven Befindlichkeitsmessung [88]. Die Kriterien Validität, Zuverlässigkeit und Anwendbarkeit werden erfüllt. Primär validiert wurde der Fragebogen in deutscher Sprache, ist aber sowohl in deutscher als auch in englischer Sprache verfügbar, einsetzbar für benigne und maligne Erkrankungen. Es handelt sich dabei aber keinesfalls um ein diagnostisches Mittel. Der Fragebogen kann zwar anhand von validierten gesunden Vergleichspopulationen zwischen gesunden Probanden und Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen unterscheiden, aber nicht zwischen verschiedenen Erkrankungen differenzieren [89].

Es werden unterschiedliche Dimensionen in Bezug auf die gastrointestinale Erkrankung und die damit verbundene Therapie erhoben, die *Eypasch et al.* wie folgt definieren:

- abdominelle Symptome
- physische Funktion
- emotionale Funktion

- soziale Funktion
- medizinische Behandlung [90].

Ein Teil konzentriert sich auf das Vorhandensein spezifischer gastrointestinaler Symptome oder die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Im anderen Teil wird gefragt, wie stark diese Beeinträchtigung im Alltag durch die Patienten empfunden wird. Der Fragebogen besteht aus 36 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten. Die Antwortmöglichkeiten sind durch Zahlen zwischen 0 und 4 codiert. „0“ bedeutet, dass eine maximale Beeinträchtigung des jeweiligen Aspektes besteht. Der vergebene Wert „4“ sagt, aus, dass der Patient keinerlei Einschränkung empfindet. Das Ergebnis der jeweiligen Frage kann auf der rechten Seite des Bogens eingetragen werden, um abschließend durch Addition der einzeln vergebenen Punkte das Gesamtergebnis übersichtlich zu berechnen. Der minimale Wert in der Auswertung beträgt 0, der maximale 144. 0 Punkte würde hierbei eine maximal eingeschränkte, 144 Punkte hingegen eine vollkommen uneingeschränkte Lebensqualität ergeben. Einen definierten Lösungsschlüssel dieses Fragebogens gibt es nicht. Für die Einordnung dienen Vergleiche mit anderen Studien oder gesunden Probanden [89, 91].

Die oben aufgeführten Dimensionen, die dieser Fragebogen abdeckt, sind mit einer unterschiedlichen Anzahl an Fragen bestückt: die Dimension „abdominelle Symptome“ enthält 19 Fragen, „physische Funktion“ 7, „emotionale Funktion“ 5, „soziale Funktion“ 4 und „medizinische Behandlung“ lediglich 1. Indem man die Punktwerte der Antworten in gewünschter Kategorie addiert, erhält man eine Punktzahl. Folglich beläuft sich der Höchstwert in der Kategorie „abdominelle Symptome“ auf 76, wohingegen in der Kategorie „medizinische Behandlung“ nur ein Maximalwert von 4 erreicht werden kann. Da man einen Vergleich einzelner Dimensionen anstrebt, muss ein Indexwert gebildet werden. Hierzu wird die Summe der einzelnen Dimensionen berechnet und diese durch die Anzahl der Fragen dividiert, um das arithmetische Mittel zu berechnen. Auf diese Art und Weise ergibt sich für jede Dimension ein einfacher Zahlenwert zwischen 0 und 4 [90, 92, 93].

Der Fragebogen ist nicht nur in der Durchführung, sondern auch in der Auswertung standardisiert. Das Ausfüllen nimmt 10-15 Minuten in Anspruch und kann nach kurzer schriftlich beigelegter Erklärung vom Patienten selbst durchgeführt werden [91, 93].

Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden während der Entwicklung des *GLQI* auch 150 gesunde Probanden untersucht. Diese waren im Durchschnitt 48 Jahre alt (*Range* 18-74) und erreichten einen Gesamtindex von 120,8 Punkten (SD 15). Auch die Werte der

einzelnen Dimensionen wurden anhand dieser Probanden ermittelt und hieraus ein arithmetisches Mittel errechnet: für die Dimension „abdominelle Symptome“ beläuft es sich auf 3,1 „physische Funktion“ 3,1, „emotionale Funktion“ 3,3 und „soziale Funktion“ 3,9. Für die Dimension „Medizinische Behandlung“ wäre es sinnlos diesen Wert zu berechnen, da es hierzu lediglich eine Frage gibt [93].

In der hier vorliegenden Arbeit wurden Vergleiche von aPVT-Patienten mit dem erwähnten gesunden Vergleichskollektiv durchgeführt. Des Weiteren wurden verschiedenen Patientenuntergruppen des o.g. Untersuchungskollektivs verglichen:

- Patienten mit lokaler Thrombolyse in Kombination mit reiner Antikoagulation vs. Patienten mit rein antikoagulativer Therapie,
- Patienten, die im Zusammenhang mit der aPVT operiert wurden, vs. Patienten ohne Operation,
- Patienten, die eine partielle oder komplette Rekanalisation der PV erfahren haben, vs. solche, deren PV weiterhin okkludiert geblieben ist,
- Patienten, die eine Darmresektion nach Therapiebeginn benötigten, vs. solche, die keine nötig hatten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In dieser unizentrischen Studie wurden 52 Patienten mit akuter Pfortaderthrombose eingeschlossen, die im Zeitraum 01/2003 bis 08/2020 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, sowie in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden. Das Kollektiv wird in der nachstehenden Tabelle beschrieben.

In diesem Kollektiv waren 30 Patienten (57,5%) männlich und 22 (42,3%) weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 53,81 Jahren (SD 17,9; Min 18 Jahre; Max 84 Jahre). Der berechnete Body-Maß-Index betrug im Mittel 26,7 kg/m² (SD 5,4; Min 17,2; Max 40,1).

Unter dem Begriff „Vorerkrankungen“ wurden in dieser Studie die Krankheitsbilder der Herzinsuffizienz, COPD, Diabetes mellitus, Leberzirrhose im Stadium Child A und der Dialysepflichtigkeit zusammengefasst. Lediglich 11 (21,2%) Patienten wiesen eine oder mehrere derartiger Vorerkrankungen auf.

Die Unterteilung des Gesamtkollektivs erfolgt für weitere Berechnungen meist in zwei Therapiegruppen. In die erste Gruppe fallen 34 Patienten (65,4%), die mittels alleiniger systemischer Antikoagulation behandelt, in die zweite 18 Patienten (34,6%), deren Therapie aus lokaler Lyse mittels interventionell oder chirurgisch eingebrachtem Katheter in Kombination mit antikoagulativen Maßnahmen bestand (siehe Tabelle 3).

	Männer n=30 (57,5%)	Frauen n=22 (42,3%)	Gesamt n=52 (100%)
Charakteristika			
Alter (y) – MW ± SD	54,63 ± 16,79	52,68 ± 19,6	53,81 ± 17,82
Body Mass Index (kg/m ²) – MW ± SD	26,44 ± 4,77	27,08 ± 6,19	26,71 ± 5,37
Vorerkrankungen – n (%)	3 (10,0%)	8 (36,4%)	11 (21,2%)
Therapie			
reine AK – n (%)	18 (60,0%)	16 (72,2%)	34 (65,4%)
lokale Thrombolyse plus AK – n (%)	12 (40,0%)	6 (27,3%)	18 (34,6%)

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Abschließend wurde ein *Follow Up* des gesamten Patientenkollektivs durchgeführt. Die mediane Beobachtungszeit belief sich auf 48,5 Monate (Q1 11,5; Q3 110,3; MW 69,3; SD 61,4; Min 1 Monat; Max 194 Monate).

3.2 Ätiologie

Bei 42 (80,8%) Patienten unserer Studie konnte mindestens ein Risikofaktor für das Auftreten einer aPVT festgestellt werden. Bei 24 (46,2%) Patienten wurde nur ein Risikofaktor, bei 18 (34,6%) mehr als ein Risikofaktor festgestellt. Im Vergleich kam das Auftreten von isolierten lokalen Risikofaktoren, also von Malignomen, fokalen Entzündungen, einer Hepatopathie bzw. einer vorangegangenen intraabdominellen Operation (n=24, 46,2%) deutlich häufiger vor als systemische Risikofaktoren in Form von systemischen Koagulopathien (n=11, 21,2%). Bei 13,5% konnte eine Koexistenz von lokalen und systemischen Risikofaktoren festgestellt werden (n=7).

Ätiologisch ausschlaggebende Erkrankungen waren bei 10 (19,2%) Personen Malignome unterschiedlicher Entitäten. 11 (21,2%) wiesen eine fokale Entzündung auf, 5 (9,6%) eine Hepatopathie, 18 (34,6%) eine Gerinnungsstörung und 18 (34,6%) Patienten unterzogen sich

in den 6 Monaten vor Diagnosestellung der aPVT einer intraabdominellen Operation (siehe Tabelle 4).

	Männer n=30 (57,5%)	Frauen n=22 (42,3%)	Gesamt n=52 (100%)
Risikofaktoren			
Malignom – n (%)	7 (23,3%)	3 (13,6%)	10 (19,2%)
Gerinnungsstörung – n (%)	8 (26,7%)	10 (45,5%)	18 (34,6%)
Hepatopathie – n (%)	1 (3,3%)	4 (18,2%)	5 (9,6%)
Operation – n (%)	12 (40,0%)	6 (27,3%)	18 (34,6%)
Fokale Entzündung – n (%)	5 (16,7%)	6 (27,3%)	11 (21,2%)
Anzahl Risikofaktoren			
keine – n (%)	7 (23,3%)	3 (13,6%)	10 (19,2%)
1 – n (%)	14 (46,7%)	10 (45,5%)	24 (46,2%)
>1 – n (%)	9 (30,0%)	9 (40,9%)	18 (34,6%)
Risikofaktoren lokal – n (%)	15 (50,0%)	9 (40,9%)	24 (46%)
Risikofaktoren systemisch – n (%)	7 (23,3%)	4 (18,2%)	11 (21,2%)
Risikofaktoren lokal/system. coexistent– n (%)	1 (3,3%)	6 (27,3%)	7 (13,5%)

Tabelle 4: Risikofaktoren der aPVT

Es konnte für keinen der Risikofaktoren ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Rekanalisationswahrscheinlichkeit gefunden werden. Allerdings wurde eine signifikante Korrelation zwischen Patienten mit co-existenten (lokalen/systemischen) Risikofaktoren und dem Ausmaß der Pfortaderthrombose nachgewiesen ($p=0,032$; Cramer V: 0,364). In der Gruppe der co-existenten Risikofaktoren hatten 71,4% der Patienten eine komplette und

lediglich 14,3% eine Teilthrombose, wohingegen bei Patienten ohne derartige Risikofaktoren bei 28,9% eine PV-Teilthrombose nachgewiesen werden konnte.

3.3 Symptome

Die Mehrheit der Patienten wiesen Symptome auf (n=46; 88,5%). Beim übrigen Prozentsatz wurde die Diagnose durch eine Untersuchung gestellt, die die akute Pfortaderthrombose nebenbefundlich aufdeckte, und anschließend der Therapie zuführte.

Das Gesamtkollektiv betrachtet klagten 42 (80,8%) Patienten bei initialer Vorstellung über abdominelle Schmerzen, 11 (21,2%) über Übelkeit, 13 (25,0%) über Erbrechen und 8 (15,4%) über Diarrhoe. Drei (5,8%) Patienten wiederum litten unter Hämatemesis und bei 6 (11,5%) konnte eine Blutung des unteren Gastrointestinaltrakts festgestellt werden. Bei 21 (40,4%) Personen wurde außerdem ein akutes Abdomen diagnostiziert. In der nachfolgenden Grafik wurden die Symptome prozentuell nach der Therapie aufgeschlüsselt. Mit 56% hatten Patienten, die anschließend eine lokale Thrombolyse plus Antikoagulation erhielten, häufiger ein akutes Abdomen als solche, die rein antikoagulativ behandelt wurden (siehe Abb. 5).

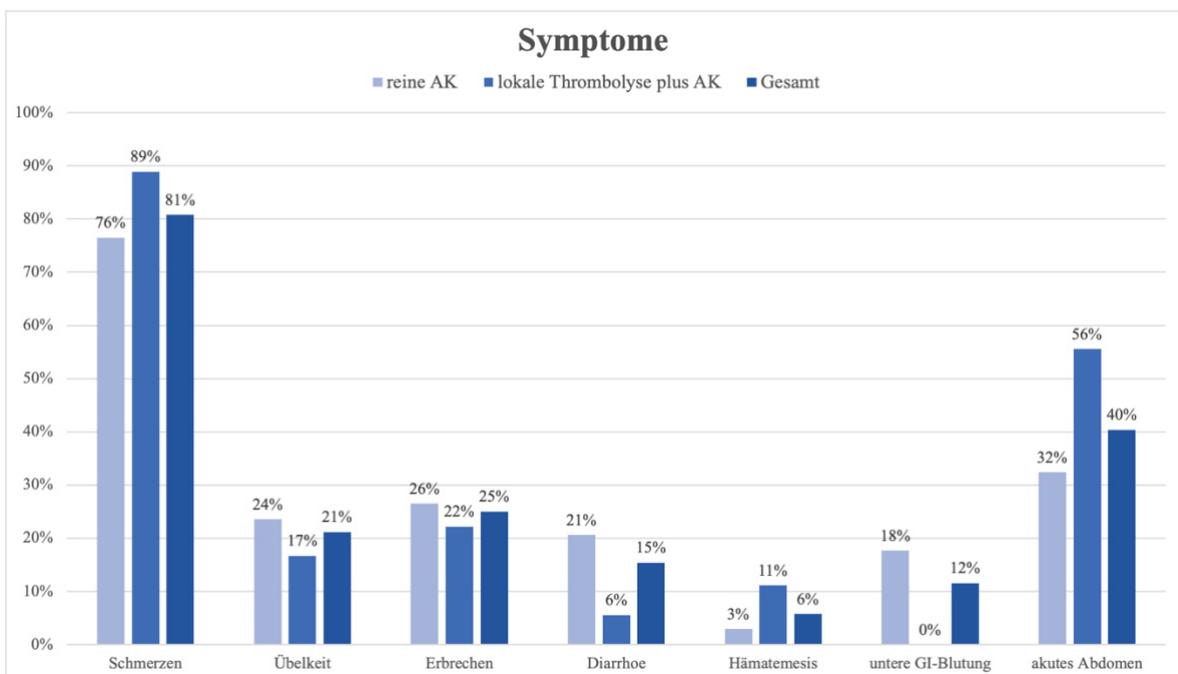


Abb. 5: Symptome nach therapeutischen Gruppen (Anteil in %)

Trat bei Patienten ein akutes Abdomen auf, stand dies in signifikantem Zusammenhang mit einem Laktat-Wert ≥ 2 mmol/l. Außerdem korrelierte der Befund eines akuten Abdomens mit der Notwendigkeit einer operativen Exploration sowie der Durchführung von intestinalen Resektionen (siehe Tabelle 5).

	Akutes Abdomen		p-Wert
	nein n= 21 (51,2%)	ja n= 20 (48,8%)	
Laktat ≥ 2 mmol/l – n (%)	2 (9,5%)	9 (45,0%)	0,01

	Akutes Abdomen		p-Wert
	nein n=31 (59,6%)	ja n=21 (40,4%)	
Primäre Operation – n (%)	9 (29,0%)	19 (90,5%)	<0,001
Primäre Operation + Enterale Resektion – n (%)	0 (0,0%)	14 (66,7%)	<0,001

Tabelle 5: Akutes Abdomen im Vergleich

Die durchschnittliche Symptombdauer, bevor Patienten bei einem Arzt vorstellig wurden, betrug 4,3 Tage. Geschlechterspezifisch getrennt betrachtet, suchten Frauen deutlich früher einen Arzt auf als Männer. Patienten, die eine rein antikoagulative Therapie erhielten, stellten sich retrospektiv gesehen später vor als solche, die anhand lokaler Thrombolyse therapiert wurden. Dennoch waren diese Unterschiede in der statistischen Untersuchung nicht signifikant (siehe Tabelle 6).

	Symptomdauer (d)				
	MW ± SD	Mdn (Q1; Q3)	Min	Max	p-Wert
Gesamtkollektiv n=46	4,28 ± 5,44	2,5 (0,5; 6,3)	0,5	23	-
Männer n=22	5,11 ± 6,41	2,5 (0,5; 7,0)	0,5	23	0,496
Frauen n=12	2,75 ± 2,51	2,0 (0,5; 4,8)	0,5	7	
Reine AK n=21	5,17 ± 6,50	3,0 (0,5; 6,5)	0,5	23	0,575
Lokale Thrombolyse plus AK n=13	2,85 ± 2,69	2,0 (0,5; 6,0)	0,5	7	

Tabelle 6: Symptomdauer im Vergleich

3.4 Diagnostik

Bei allen Patienten wurde bei Erstaufnahme eine Laboruntersuchung durchgeführt. In der folgenden Tabelle ist ersichtlich, dass sich die Werte bei Patienten mit akuter Pfortaderthrombose relativ unspezifisch darstellen. Die Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) waren im Mittel erhöht. Die Transaminasen (GOT, GPT) zeigen kaum einen Hinweis auf Leberzellschädigung. Lediglich die Cholestase-Parameter (Gamma-GT, AP) wiesen erhöhte Werte auf. Im Durchschnitt gab es bei aPVT-Patienten im Erstlabor aber einen Anstieg der D-Dimere (siehe Tabelle 7).

Laborparameter	Normwerte	MW ± SD
Erythrozyten (Mio/μl)	4,44-5,61	4,31 ± 0,88
Leukozyten (x1000/μl)	3,9-10,9	15,38 ± 9,12
Thrombozyten (x1000/μl)	166-308	291,28 ± 196,12
Hb (g/dl)	13,5-16,9 (♂) / 11,9-14,6 (♀)	12,45 ± 2,69
Hkt (%)	40-49,4 (♂) / 36,6-44,4 (♀)	37,64 ± 7,54
CRP (mg/dl)	<0,5	11,58 ± 8,64
Laktat (mmol/l)	0,5-1,6	1,59 ± 0,85
Bilirubin gesamt (mg/dl)	<1	0,99 ± 0,88
GOT (U/l)	<35	40,06 ± 38,57
GPT (U/l)	<45	43,06 ± 46,26
Gamma-GT (U/l)	<55	122,44 ± 121,82
AP (U/l)	40-129	137,38 ± 110,36
LDH (U/l)	<248	281,8 ± 104,81
Quick (%)	70-130	78,48 ± 17,47
INR	0,9-1,1	1,2 ± 0,27
aPTT (sec.)	22-29	35,41 ± 18,71
TZ (sec.)	14-21	21,99 ± 26,44
Fib.n.C. CS5100 (mg/dl)	170-420	500,42 ± 202,73
AT III CS5100 (%)	79-112	74,65 ± 21,56
D-Dimer Innov. (mg/l_FEU)	<0,57	18,5 ± 28,57

Tabelle 7: Laborwerte bei Aufnahme

(Normwerte Universitätsklinikum Düsseldorf 08/20)

Einige Laborwerte wurden gesondert betrachtet und mit dem weiteren therapeutischen Vorgehen korreliert. Patienten, die eine Leukozytose aufwiesen, erhielten signifikant häufiger eine lokal thrombolytische Therapie als das Gesamtkollektiv. Dies wird in der nachstehenden Tabelle veranschaulicht (siehe Tabelle 8).

	Laborwerte bei Aufnahme				p-Wert
	reine AK n=34 (65,4%)		Lok. Thrombolyse plus AK n=18 (34,6%)		
	MW ± SD	Q2 (Q1; Q3)	MW ± SD	Q2 (Q1; Q3)	
Leukozyten (x1000/µl)	13,16 ± 6,98	11,70 (6,95; 19,15)	19,34 ± 11,05	17,55 (11,10; 23,38)	0,031
CRP (mg/dl)	10,64 ± 8,84	9,50 (2,35; 17,50)	13,31 ± 8,23	12,15 (7,38; 15,38)	0,218
Laktat (mmol/l)	1,63 ± 0,77	1,50 (1,07; 2,00)	1,53 ± 0,96	1,25 (0,82; 2,15)	0,462
INR	1,23 ± 0,3	1,20 (1,10; 1,30)	1,14 ± 0,18	1,10 (1,00; 1,20)	0,084
Quick (%)	76,25 ± 17,61	72,00 (68,00; 87,75)	82,44 ± 16,96	84,00 (74,75; 94,75)	0,195
aPTT (sec.)	36,98 ± 20,46	31,00 (27,00; 40,00)	32,64 ± 15,26	30,00 (24,75; 35,63)	0,331
Fib.n.C. CS5100 (mg/dl)	512,68 ± 222,57	435,00 (361,00; 682,00)	486,71 ± 183,83	485,00 (321,50; 586,50)	0,692
D-Dimer Innov. (mg/l FEU)	7,36 ± 5,83	7,03 (1,34; 11,51)	25,70 ± 34,86	9,50 (3,40; 42,16)	0,196

Tabelle 8: Vergleich ausgewählte Laborwerte bei Aufnahme nach Therapie

Darüber hinaus zeigte sich, dass bei Patienten mit stark erhöhten D-Dimeren signifikant häufiger eine lokal thrombolytische Therapie durchgeführt wurde als bei Patienten mit normwertigen oder nur moderat erhöhten D-Dimeren. Der Schwellenwert lag hierbei bei einem D-Dimer-Wert von ≥ 20 mg/l.

Ferner war die Kombination aus erhöhten D-Dimer-Werten ≥ 20 mg/l und einem CRP ≥ 15 mg/dl mit der häufigeren Durchführung einer lokal thrombolytischen Therapie assoziiert, wobei dieser Trend das Signifikanzniveau nicht erreichte. Die Kombination von D-Dimer-Erhöhung und Leukozyten $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$, bzw. erhöhtem Laktat ≥ 2 mmol/l zeigte hingegen keinen statistischen Zusammenhang mit der durchgeführten thrombolytischen Therapie (siehe Tabelle 9).

	Therapie		
	reine AK n= 11 (39,3%)	lokale Thrombolyse plus AK n= 17 (60,7%)	p-Wert
D-Dimere ≥ 20 mg/l – n (%)	0 (0%)	7 (41,2%)	0,023
	Therapie		
	reine AK n= 29 (61,7%)	lokale Thrombolyse plus AK n= 18 (38,3%)	p-Wert
D-Dimere ≥ 20 mg/l + CRP ≥ 15 mg/dl – n (%)	0 (0,0%)	3 (16,7%)	0,05
	Therapie		
	reine AK n= 28 (60,9%)	lokale Thrombolyse plus AK n= 18 (39,1%)	p-Wert
D-Dimere ≥ 20 mg/l + Leukozyten $\geq 20 \times 1000/\mu\text{l}$ – n (%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0,148
	Therapie		
	reine AK n= 22 (56,4%)	lokale Thrombolyse plus AK n= 17 (43,6%)	p-Wert
D-Dimere ≥ 20 mg/l +Laktat ≥ 2 mmol/l – n (%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	0,436
	Therapie		
	reine AK n= 31 (63,3%)	lokale Thrombolyse plus AK n= 18 (36,7%)	p-Wert
D-Dimere ≥ 20 mg/l + CRP ≥ 15 mg/dl + Leukozyten $\geq 20 \times 1000/\mu\text{l}$ – n (%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0,13

Tabelle 9: Korrelation Therapie und D-Dimer-Werte

In nachfolgender Tabelle zeigt sich, dass sowohl Laktat ≥ 2 mmol/l, als auch CRP ≥ 15 mg/dl im Aufnahmelabor positiv mit einer primär durchgeführten Operation in Kombination mit einer enteralen Resektion signifikant korrelieren.

Patienten mit einer Leukozytose von $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ wurden rein prozentuell gesehen ebenfalls häufiger laparotomiert als das Gesamtkollektiv, allerdings stellte sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang dar (siehe Tabelle 10).

	Primäre Operation + enterale Resektion		
	nein n= 27 (65,9%)	ja n= 14 (34,1%)	p-Wert
Laktat ≥ 2 mmol/l – n (%)	3 (11,1%)	8 (57,1%)	0,003

	Primäre Operation + enterale Resektion		
	nein n=37 (72,5%)	ja n=14 (27,5%)	p-Wert
CRP ≥ 15mg/dl – n (%)	6 (16,2%)	8 (57,1%)	0,011

	Primäre Operation + enterale Resektion		
	nein n=36 (72%)	ja n=14 (28%)	p-Wert
Leukozyten $\geq 20 \times 1000/\mu\text{l}$ – n (%)	7 (19,4%)	6 (42,9%)	0,149

Tabelle 10: Korrelation primäre Operation plus enterale Resektion und Laborparameter

Des Weiteren fiel auf, dass die Konstellation aus erhöhtem Laktat sowie erhöhten Entzündungsparametern signifikant mit einer operationsbedürftigen Darmischämie assoziiert war (siehe Tabelle 11).

kombinierte Laborwerte bei Aufnahme			
	Leukozyten ≥ 20 + CRP ≥ 15 n= 7 (13,7%)	Leukozyten <20 + CRP <15 n= 44 (86,3%)	p-Wert
Darmischämie primär +Resektion – n (%)	6 (85,7%)	8 (18,2%)	0,001
	Laktat ≥ 2 + Leukozyten ≥ 20 n=3 (6%)	Laktat <2 + Leukozyten <20 n=47 (94%)	p-Wert
Darmischämie primär + Resektion – n (%)	3 (100,0%)	11 (23,4%)	0,019
	Laktat ≥ 2 + CRP ≥ 15 n=4 (8%)	Laktat <2 + CRP <15 n=45 (90%)	p-Wert
Darmischämie primär + Resektion – n (%)	4 (100,0%)	10 (22,2%)	0,005
	Laktat ≥ 2 + CRP ≥ 15 + Leukozyten ≥ 20 n= 3 (5,9%)	Laktat <2 + CRP <15 + Leukozyten <20 n= 48 (94,1%)	p-Wert
Darmischämie primär + Resektion – n (%)	3 (100,0%)	11 (22,9%)	0,017

Tabelle 11: Korrelation Darmischämie primär plus Resektion und kombinierte Laborwerte

(Laktat: mmol/l, Leukozyten x1000/ μ l, CRP: mg/dl)

Im Rahmen der weiteren Diagnostik bei Aufnahme wurde bei 33 (63,5%) der Erkrankten eine Sonografie durchgeführt, wobei über diese Bildgebung bereits bei 28 (84,8%) ein partieller oder kompletter Verschluss der Pfortader erkannt werden konnte. Eine zusätzliche Computertomographie erhielten 48 (92,3%) Personen, in einem Fall (1,9%) wurde eine Magnetresonanztomographie und bei dreien (5,8%) wurde die Sonographie bereits als diagnostisch ausreichend betrachtet. Wichtige Informationen, die durch diese bildgebenden Verfahren generiert wurden, sind das Thrombusausmaß und die Vitalität des Dünn- bzw. Dickdarms.

Differenziert betrachtet litten 37 (72,5%) unter einem kompletten Verschluss und 14 (27,5%) unter einem Teilverschluss der PV. Lediglich 25,0% (n=13) der diagnostizierten portalvenösen Gefäßverschlüsse waren intrahepatisch. 36 (70,6%) Patienten konnte zusätzlich auch ein Verschluss der VMS diagnostiziert werden. Außerdem war bei 19 (36,5%) Personen neben der Pfortader auch noch die VMI oder VL betroffen.

Korreliert man die gewählte Therapie mit den verschiedenen Ausmaßen des Thrombus, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Lediglich hinsichtlich des intrahepatischen Befalls gab es einen Trend zur lokal thrombolytischen Therapie, der das Signifikanzniveau allerdings nicht erreichte. Veranschaulicht ist dies in nachfolgender Tabelle (siehe Tabelle 12).

	reine AK n=34 (65,4%)	Lokale Thrombolyse plus AK n=18 (34,6%)	p-Wert
PV intrahepatisch – n (%)	6 (17,6%)	7 (38,9%)	0,092
PV Teilthrombose – n (%)	11 (32,4%)	3 (16,7%)	0,336
VMS – n (%)	23 (67,6%)	14 (77,8%)	0,443
VMI/VL – n (%)	12 (35,3%)	7 (38,9%)	0,798
VMS + VMI/VL – n (%)	11 (32,4%)	5 (27,8%)	0,734

Tabelle 12: Korrelation Therapie und Thrombusausmaß

Bereits vorhandene Kollateralkreisläufe konnten in 19,2% (n=10) der Fälle im Computertomogramm oder intraoperativ festgestellt werden. Diese fallen zu gleichen Teilen den zu vergleichenden Therapiegruppen zu. Darüber hinaus wiesen 36 Patienten (69,2%) Aszites auf. Patienten mit nachgewiesenem Aszites wurden mit 61,1% (n=22) häufiger operiert als solche ohne Aszites mit 33,3% (n=5). Dieser Zusammenhang zeigte statistisch gesehen einen Trend, ohne das Signifikanzniveau erreicht zu haben (p=0,07).

Computertomographisch wurden bei Diagnosestellung der aPVT Dün- und der Dickdarm getrennt betrachtet. Bei 7 (13,5%) Patienten konnte eine Dünndarmischämie nachgewiesen werden, 17 (32,7%) wiesen lediglich eine ödematöse Wandverdickung auf. Im Gegensatz

dazu zeigte sich der Dickdarm in 25,0% (n=13) wandverdickt, allerdings zu keiner Zeit ischämisch verändert.

Im Rahmen der chirurgischen Exploration zeigte sich, dass bei 14 Patienten eine enterale Resektion aufgrund einer bestehenden Darmischämie vorgenommen werden musste. Die präoperativ durchgeführten Computertomographien beschrieben jedoch lediglich bei 7 Patienten (50%) bildmorphologische Anhalte für eine intestinale Minderperfusion oder Ischämie. Die Sensitivität der Computertomographie ist somit für die Diagnostik einer Mesenterialischämie auf dem Boden einer aPVT als vergleichsweise niedrig einzustufen.

3.5 Therapie

Zur Analyse der differentiellen Therapie der akuten Pfortaderthrombose werden in weiterer Folge zwei Hauptgruppen gegenübergestellt. 65,4% (n=34) der Patienten erhielten eine rein konservative Therapie in Form einer alleinigen Antikoagulation und 34,6% (n=18) eine lokal thrombolytische Therapie mittels interventionell eingebrachtem Lysekatheter in Kombination mit systemischen antikoagulativen Maßnahmen (Abb. 6).

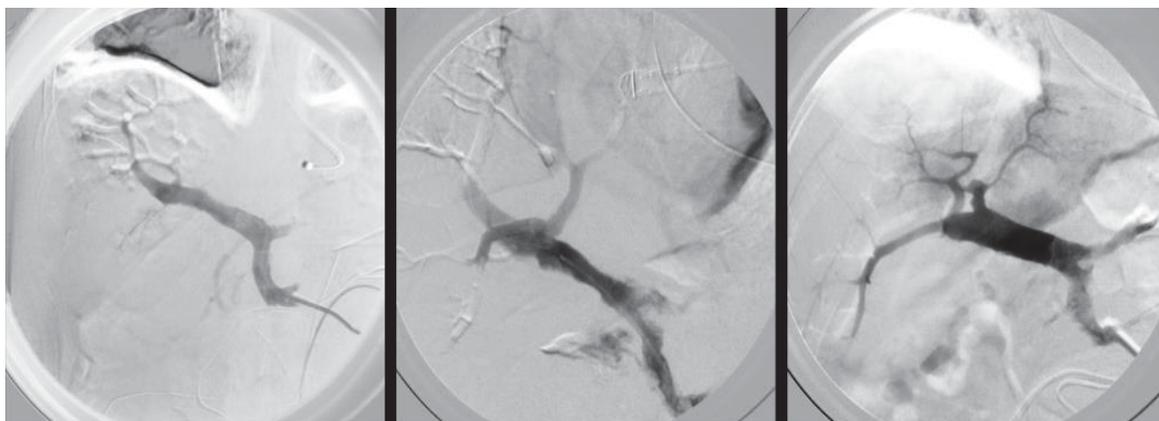


Abb. 6: Lysekontrolle im Verlauf

Gabe der lokal thrombolytischen Therapie über die Mesenterialvene: links: re. PV-Ast komplett verschlossen, Lysekatheter einliegend; Mitte: Z.n. Lysetherapie Tag 1: re. PV-Ast kurzstreckig eröffnet; rechts: Z.n. Lysetherapie Tag 2: re. PV-Ast vollständig rekanalisiert.

Zur Verfügung gestellt von Univ.- Prof. Dr. med. Gerald Antoch sowie des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

26 (76,5%), der konservativ behandelten Patienten, erhielten am Tag der Diagnosestellung unfraktioniertes und 8 (23,5%) niedermolekulares Heparin.

Allen Patienten mit lokal thrombolytischer Therapie wurde unfraktioniertes Heparin verabreicht (n=18, 100,0%) und sie erhielten das Medikament Actilyse® (Boehringer Ingelheim) über den interventionellen Lysekatheter, wobei bei 15 (83,3%) die Gabe primär über die Mesenterialvene (Abb. 6) und bei 2 (11,1%) indirekt über die AMS erfolgte. Bei einem Patienten (5,6%) erwies sich die primäre Lyse über die AMS als erfolglos, so dass zweizeitig ein Lysekatheter in die VMS/PV eingelegt wurde und eine direkte Lysetherapie in der mesenteriko-portalen Strombahn erfolgte.

Ergänzend wurde in 17 (32,7%) Fällen des Gesamtkollektivs eine Thrombektomie durchgeführt. Diese erfolgte entweder chirurgisch oder radiologisch-interventionell. Zusätzlich erhielten 5 Patienten (27,8%), die mittels lokal thrombolytischer Therapie behandelt wurden, eine Fragmentierung des Thrombus in der mesenteriko-portalen Strombahn.

Hinsichtlich der Therapie und der erzielten Gefäßdurchgängigkeit konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Im Vergleich haben die lokale thrombolytische Therapie und die Behandlung mittels alleiniger Antikoagulation aber ähnliche Rekanalisationsraten. Summa summarum konnte bei der lokalen Therapie ein Erfolg (partiell oder komplett) von 77,8% und bei der konservativen von 76,5% nachgewiesen werden. Unabhängig davon, welche Therapieart gewählt wurde, konnten schlussendlich Rekanalisationsraten von 77,0% erreicht werden. Dargestellt sind diese Ergebnisse in folgender Tabelle (siehe Tabelle 13).

	reine AK n=34 (65,4%)	lokale Thrombolyse plus AK n=18 (34,6%)	Gesamt n=52 (100%)
Rekanalisation			
komplett – n (%)	11 (32,4%)	9 (50,0%)	20 (38,5%)
partiell – n (%)	15 (44,1%)	5 (27,8%)	20 (38,5%)
keine – n (%)	8 (23,5%)	4 (22,2%)	12 (23,1%)
Signifikanz			p=0,411

Tabelle 13: Korrelation Therapie und Rekanalisation der PV

Im Hinblick auf die langfristigen Behandlungsergebnisse wurde eine Follow-Up-Untersuchung bei allen Patienten (100,0%) durchgeführt, die während des initialen Krankenhausaufenthaltes nicht verstorben waren. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug hierbei 69,3 Monate (SD 61,4; Min 1 Monat; Max 194 Monate).

Lediglich 2 (5,0%) Patienten erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv ihrer Pfortaderthrombose. 1 (3,8% der Gruppe der reinen Antikoagulation) davon war in der therapeutischen Subgruppe der reinen Antikoagulation und 1 Patient (7,1% der Gruppe der lokal thrombolytische Therapie plus Antikoagulation) in der Gruppe der lokal thrombolytischen Therapie plus Antikoagulation.

3.5.1 Posttherapeutischer Verlauf - aPTT

In der nachfolgenden Tabelle wurde dargestellt, inwieweit der Ziel-PTT Bereich von 50 bis 60 Sekunden im posttherapeutischen Zeitraum von sieben Tagen erreicht wurde.

In beiden Gruppen liegt innerhalb der ersten sieben Tage nach Therapiebeginn nur eine erstaunlich geringe Anzahl von Patienten innerhalb des Zielwertes. Dennoch kam es in diesem Zeitraum zu keinen Rezidiven und es konnte eine Durchgängigkeit der mesenteriko-portalen Strombahn in 77,0% der Fälle erreicht werden (siehe Tabelle 14).

	aPTT im Zielbereich (50-60s)			p-Wert
	Reine AK	Lokale Thrombolyse plus AK	Gesamt	
Tage nach Therapiebeginn				
1 – n (%)	4 (16,7%)	5 (27,8%)	9 (21,4%)	0,462
2 – n (%)	7 (28,0%)	3 (16,7%)	10 (22,7%)	0,480
3 – n (%)	6 (25,0%)	2 (11,1%)	8 (19,0%)	0,431
4 – n (%)	4 (17,4%)	8 (44,4%)	12 (29,3%)	0,087
5 – n (%)	4 (21,1%)	5 (27,8%)	9 (24,3%)	0,714
6 – n (%)	6 (30,0%)	3 (17,6%)	9 (24,3%)	0,462
7 – n (%)	3 (15,0%)	3 (20,0%)	6 (17,1%)	>0,999

Tabelle 14: aPTT im Zielbereich nach Therapiebeginn im Vergleich

3.5.2 Posttherapeutischer Verlauf - Bilirubin

Direkt nach Einleitung der Therapie bzw. postinterventionell wiesen in der Gesamtschau 38,8% Patienten ein Bilirubin >1 mg/dl auf (Max 5,58 mg/dl, Min 0,2 mg/dl). Es konnte gezeigt werden, dass diese Werte im Verlauf der ersten Woche nach Therapiebeginn nahezu auf gleichem Niveau blieben. Dies gilt für beide therapeutischen Subgruppen gleichermaßen (siehe Tabelle 15).

	Bilirubin >1 mg/dl			p-Wert
	Reine AK	Lokale Thrombolyse plus AK	Gesamt	
Tage nach Therapiebeginn				
1 – n (%)	8 (34,8%)	7 (43,8%)	15 (38,8%)	0,740
2 – n (%)	9 (40,9%)	6 (42,9%)	15 (41,7%)	>0,999
3 – n (%)	6 (30,0%)	6 (35,3%)	12 (32,4%)	>0,999
4 – n (%)	5 (41,7%)	4 (28,6%)	9 (34,6%)	0,683
5 – n (%)	5 (50,0%)	5 (41,7%)	10 (45,5%)	>0,999
6 – n (%)	5 (41,7%)	3 (30,0%)	8 (36,4%)	0,675
7 – n (%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)	7 (36,8%)	>0,999

Tabelle 15: Bilirubinwerte nach Therapiebeginn im Vergleich

3.6 Aufenthaltsdauer

Das Gesamtkollektiv weist im Mittel eine kumulative, stationäre Aufenthaltsdauer von 27,3 Tagen auf, die allerdings aufgrund der ausgedehnten Variabilität eine große Streuung aufzeigt. Bei der Gegenüberstellung von Frauen und Männern zeigte sich, dass Frauen durchschnittlich 6 Tage länger stationär behandelt wurden als Männer.

Um einen Vergleich zu erhalten, wurde die Dauer anhand beider Therapiegruppen gesondert betrachtet. Patienten, die mittels lokaler Lyse plus Antikoagulation behandelt wurden, zeigten eine durchschnittliche Gesamtaufenthaltsdauer von 34,8 Tagen. Bei Patienten, die durch reine antikoagulative Therapie behandelt wurden, war ein deutlich kürzerer, stationärer Verbleib zu verzeichnen (23,4 vs. 34,8).

Patienten, die sich einer Operation unterziehen mussten, hatten einen signifikant längeren stationären Aufenthalt als Patienten, die rein konservativ therapiert werden konnten (40,2 vs. 11,1) (siehe Tabelle 16).

	Aufenthaltsdauer (d)				p-Wert
	MW ± SD	Mdn (Q1; Q3)	Min	Max	
Gesamtkollektiv n=52	27,3 ± 38,44	16,0 (10,0; 27,8)	3	216	-
Männer n=30	24,7 ± 27,81	19,5 (10,8; 26,5)	5	159	0,404
Frauen n=22	31,0 ± 49,97	12,0 (9,0; 29,0)	3	216	
Reine AK n=34	23,4 ± 33,35	12,0 (9,0; 23,0)	3	159	0,016
Lokale Thrombolyse plus AK n=18	34,8 ± 46,72	23,0 (16,5; 35,8)	5	216	
Keine Operation n=23	11,1 ± 6,24	9,0 (8,0; 12,0)	3	32	<0,001
Operation n=29	40,2 ± 47,69	24,0 (18,5; 39,5)	11	216	

Tabelle 16: Aufenthaltsdauer im Vergleich

Desweiteren wurde die Dauer der Intensivaufenthalte in Abhängigkeit vom gewählten therapeutischen Verfahren untersucht.

Insgesamt wurde bei 61,5% der Patienten (n=32) die Indikation für eine Überwachung auf einer Intensivstation gestellt. Im Umkehrschluss konnte bei 38,5% auf eine derartige Versorgung verzichtet werden. Bei besagten 32 Patienten betrug die durchschnittliche Verweildauer auf einer Intensivstation 13,2 Tage. Von diesen wurde bei 43,8% der Patienten (n=14) eine reine Antikoagulation verabreicht. Die restlichen 56,3% (n=18) wurden mittels lokal thrombolytischer Therapie behandelt.

Überraschenderweise hatten Patienten, die konservativ allein mit antikoagulativen Maßnahmen behandelt wurden, im Schnitt eine längere, intensivmedizinische Verweildauer. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung eine operative Therapie erforderlich wurde, hatten wenig überraschend einen längeren intensivstationären Aufenthalt als nicht operativ versorgte Patienten (siehe Tabelle 17).

Zudem zeigte sich statistisch ein starker, signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten, die sich einer Operation unterziehen mussten und ihrem Verbleib auf der Intensivstation ($p < 0,001$, Cramer V: 0,888). Alle 29 Operierten benötigten anschließend eine intensivmedizinische Überwachung.

	Intensivaufenthalt (d)				p-Wert
	MW ± SD	Mdn (Q1; Q3)	Min	Max	
Gesamtkollektiv n=32	13,2 ± 13,05	7,5 (4,0; 22,8)	2	49	-
Männer n=20	12,1 ± 10,02	7,5 (4,0; 22,8)	2	31	0,876
Frauen n=12	15,1 ± 17,33	7,5 (3,3; 29,3)	2	49	
Reine AK n=14	14,5 ± 15,13	4,5 (2,8; 28,0)	2	45	0,054
Lokale Thrombolyse plus AK n=18	12,2 ± 11,54	8,0 (4,0; 16,0)	3	49	
Keine Operation n=3	3,7 ± 1,16	3,0 (3,0; -)	3	5	0,111
Operation n=29	14,2 ± 13,34	8,0 (4,0; 24,0)	2	49	

Tabelle 17: Intensivaufenthalt im Vergleich

Wenig überraschend verlängerte sich in der Kohorte der Patienten mit Intensivaufenthalt auch der Gesamtaufenthalt in der Klinik auf durchschnittlich 37,0 Tage (SD 46,41; Min 3; Max 216).

3.7 Komplikation

In dieser Studie wurde zwischen Früh- und Spät komplikationen unterschieden.

Bezüglich der Frühkomplikationen wurden folgende Parameter untersucht: Allgemeine Komplikationen und Heparin-induzierte Thrombozytopenien, Peritonitis, interventionsbedürftige Nachblutungen, enterale Resektionen nach Therapiebeginn, Stomaanlagen, Operations-assoziierte Komplikationen, Wundinfekt, Peritonitis, Kurzdarmdarmsyndrome und sekundäre Bauchdeckenverschlüsse.

Unter „Allgemeine Komplikationen“ fallen im Verlauf aufgetretene tiefe Venenthrombosen, Pneumonien, Myokardinfarkte, Lungenarterienembolien, akutes Nierenversagen, Sepsis und Leberversagen. Das Gesamtkollektiv betrachtet, wurden bei 15 (28,8%) Patienten mit Pfortaderthrombose derartigen Komplikationen beobachtet. Heparin-induzierte Thrombozytopenien (n=5; 9,6%) kamen ebenso wie Bauchfellentzündungen (n=9, 17,3%) verhältnismäßig selten vor. Ein moderater, signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Therapie ($p=0,002$, Cramer-V: 0,429) ergab sich bezüglich therapieassoziiertes, interventionsbedürftiger Blutungen. Der Anteil der Patienten mit einer Blutung war in der Therapiegruppe der lokalen Thrombolyse mit 55,6% signifikant größer als unter den Patienten mit reiner Antikoagulation mit 14,7% (siehe Tabelle 18). Das Risiko eine Blutung nach lokaler Thrombolyse zu erleiden ist im Vergleich sogar um den Faktor 7,3 höher (OR: 7,25; CI: 1,92; 27,373).

	Reine AK n=34 (65,4%)	Lokale Thrombolyse plus AK n=18 (34,6%)	p-Wert
Allgemeine Komplik. – n (%)	7 (20,6%)	8 (44,4%)	0,71
HIT – n (%)	1 (2,9%)	4 (22,2%)	0,25
Peritonitis – n (%)	8 (23,5%)	1 (5,6%)	0,103
Blutung – n (%)	5 (14,7%)	10 (55,6%)	0,002

Tabelle 18: Korrelation Therapie und Frühkomplikation

In der nachfolgenden Tabelle ist der operative Verlauf der Patienten nach jeweiliger Therapiegruppe aufgeschlüsselt. Insgesamt mussten sich 55,8% aufgrund der Pfortaderthrombose selbst oder aufgrund damit assoziierter Komplikationen während ihres stationären Aufenthaltes einer Operation unterziehen.

Naturgemäß wurde in der Gruppe der lokal thrombolytischen Therapie bei nahezu 100% der Patienten eine operative Therapie durchgeführt, da die Einlage des Lysekatheters in die mesenteriko-portale Strombahn mit Ausnahme von 2 Patienten operativ durchgeführt werden musste.

Bei 11 Patienten (32,4%), bei denen von einer lokal thrombolytischen Therapie abgesehen wurde, war aufgrund mesenterialischämischer Komplikationen dennoch eine primär operative Therapie erforderlich.

Im weiteren Verlauf erforderliche enterale Resektionen bei Ischämie waren bei 3 Patienten (16,7%) in der Gruppe „lokal thrombolytische Therapie“ und bei 8 Patienten (23,5%) in der Gruppe „reine Antikoagulation“ indiziert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich jedoch nicht (siehe Tabelle 19).

	Reine AK n=34 (65,4%)	Lokale Thrombolyse plus AK n=18 (34,6%)	p-Wert
Operation primär – n (%)	11 (32,4%)	17 (94,4%)	<0,001
Enterale Resektion primär – n (%)	8 (23,5%)	6 (33,3%)	0,448
Enterale Resektion sekundär – n (%)	8 (23,5%)	3 (16,7%)	0,564
Enterale Resektionen gesamt – n (%)	11 (32,4%)	9 (50,0%)	0,213

Tabelle 19: Korrelation Therapie und operative Versorgung im Verlauf

Im weiteren postoperativen Verlauf kam es bei 55,2% der Patienten zu operationsassoziierten Komplikationen. Dies beinhaltete Anastomosensuffizienzen, Operations-assoziierte Nachblutungen, Schleusenblutungen bzw. eine Fasziendehiszenz der Bauchdecke.

Enterale Resektionen waren in der Gruppe der rein Antikoagulierten, die zusätzlich eine operative Versorgung benötigten, signifikant höher ($p=0,043$).

Bei 11 (55,0%) Personen entschied man sich im Anschluss an die Darmresektion für die Anlage eines künstlichen Darmausgangs. Bei lediglich 4 (20,0%) Patienten kam es im Verlauf zu einem Kurzdarmsyndrom. Ein sekundärer Bauchdeckenverschluss konnte mit 66,7% signifikant häufiger in der rein antikoagulativ behandelten Gruppe nachgewiesen werden, wohingegen in der Gruppe der lokal thrombolytischen Therapie in 76,5% der Fälle ein primärer Bauchdeckenverschluss durchgeführt werden konnte ($p=0,029$). Die beschriebenen Zusammenhänge werden in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 20).

Kollektiv der operativ behandelten Patienten			
	Reine AK n=12 (41,4%)	Lokale Thrombolyse plus AK n=17 (58,6%)	p-Wert
Resektion Dünndarm – n (%)	11 (91,7%)	7 (42,2%)	0,008
Resektion Dickdarm – n (%)	2 (16,7%)	2 (11,8%)	>0,999
Resektion enteral – n (%)	11 (91,7%)	9 (52,9%)	0,043
Anastomosenanlage – n (%)	8 (66,7%)	6 (35,3%)	0,139
Stomaanlage – n (%)	5 (41,7%)	6 (35,3%)	>0,999
KDS – n (%)	2 (5,9%)	2 (11,1%)	>0,999
OP-Komplikationen – n (%)	6 (50,0%)	10 (58,8%)	0,716
Sek. BDV – n (%)	8 (66,7%)	4 (23,5%)	0,029

Tabelle 20: Korrelation Therapie und Frühkomplikation bei operierten Patienten

Zu Spätkomplikationen nach Abschluss der akuten Behandlung und Entlassung aus dem Krankenhaus zählten Varizenblutungen bzw. erneute mesenterialischämische Ereignisse. Derartige Ereignisse wurden lediglich in der Gruppe der rein antikoagulativ behandelten Patienten beobachtet. Hierbei kam es bei 3 (8,8%) Patienten zu einer Varizenblutung und bei weiteren 3 (8,8%) Patienten zu einer posttherapeutischen Darmischämie (siehe Tabelle 21).

	Reine AK n=34 (65,4%)	Lokale Thrombolyse plus AK n=18 (34,6%)	p-Wert
Varizenblutung – n (%)	3 (8,8%)	0 (0,0%)	0,543
Darmischämie – n (%)	3 (8,8%)	0 (0,0%)	0,543

Tabelle 21: Korrelation Therapie und Spätkomplikation

3.8 Überleben

3.8.1 Gesamtüberleben

Das kumulative Überleben der 52 Patienten unserer Studie, die an einer aPVT erkrankt waren, lag unabhängig von der Therapie nach einem Jahr bei 78,2% (Berechnung nach Kaplan-Meier) [95% CI: 66,8%; 89,6%], nach fünf Jahren bei 66,1% [95% CI: 52,3%; 79,9%] und nach zehn Jahren bei 62,4% [95% CI: 47,5%; 77,3%].

Unter Exklusion der Patienten mit Malignom als Grundkrankheit (n=10) betrug das Gesamtüberleben in der hier vorliegenden Studie nach einem Jahr sogar 85,5% (Berechnung nach Kaplan-Meier) [95% CI: 74,7%; 96,3%] und nach fünf Jahren 79,6% [95% CI: 66,9%; 92,3%]. Nach zehn Jahren lag die Überlebensrate bei 75,1% [95% CI: 60,4%; 89,8%].

Schlüsselt man das Überleben nach der jeweiligen Therapie auf, zeigt sich, dass Patienten, die mit reiner Antikoagulation behandelt wurden im Schnitt ein längeres Überleben aufwiesen (161 Monate [95% CI: 134,76; 187,27]) als Patienten, die mit lokaler Thrombolyse therapiert wurden (116 Monate [95% CI: 80,80; 151,85]). Dieser Vergleich war allerdings nicht signifikant ($p=0,341$).

Auch im Hinblick darüber, ob durch die Therapie eine komplette, partielle oder gar keine Rekanalisation der mesenteriko-portalen Strombahn erreicht werden konnte, fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p=0,61$). Allerdings lebten Patienten, bei denen eine partielle oder komplette Wiedereröffnung der Pfortader erzielt werden konnte, deutlich länger als solche, bei denen das Gefäß trotz Therapie verschlossen blieb (156 [95% CI: 130,53; 180,89] vs. 95 Monate [95% CI: 56,97; 132,28]).

Faktoren, die sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens als statistisch signifikant erwiesen haben, sind unter anderem das Alter ($p=0,012$), gleichzeitige Malignomerkrankungen ($p<0,001$), Gerinnungsstörungen ($p=0,008$) und interventionsbedürftige Blutungen ($p=0,001$). Dies wird in den Abbildungen 7 bis 10 veranschaulicht.

Patienten, die älter als 60 Jahre waren, hatten statistisch gesehen ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben als jüngere Erkrankte (103 [95% CI: 57,23; 148,31] vs. 173 Monate [95% CI: 151,42; 195,38]) (siehe Abb. 7).

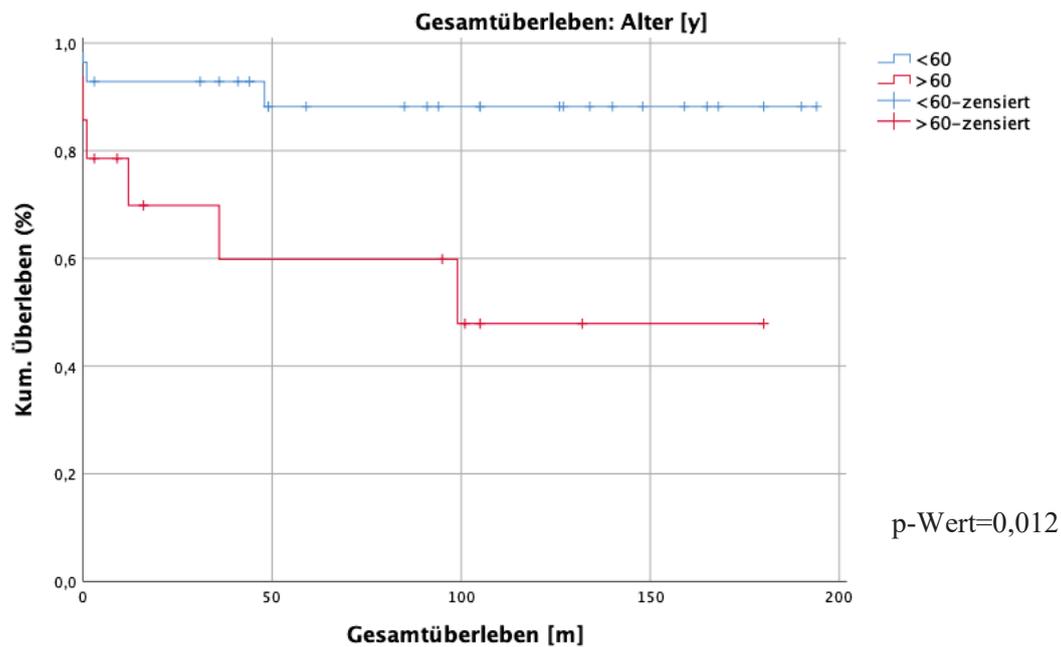


Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach Alter

Das Überleben der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 60 Jahre waren, lag nach einem Jahr bei 69,8%, nach fünf Jahren bei 59,9% und nach zehn Jahren bei 47,9% (n=42: Patienten mit simultan bestehendem Malignom wurden in dieser Berechnung exkludiert).

Gleiches zeigte sich für Malignompatienten (25 [95% CI: 9,73; 39,27] vs. 153 Monate [95% CI: 129,44; 176,63]) (siehe Abb. 8).

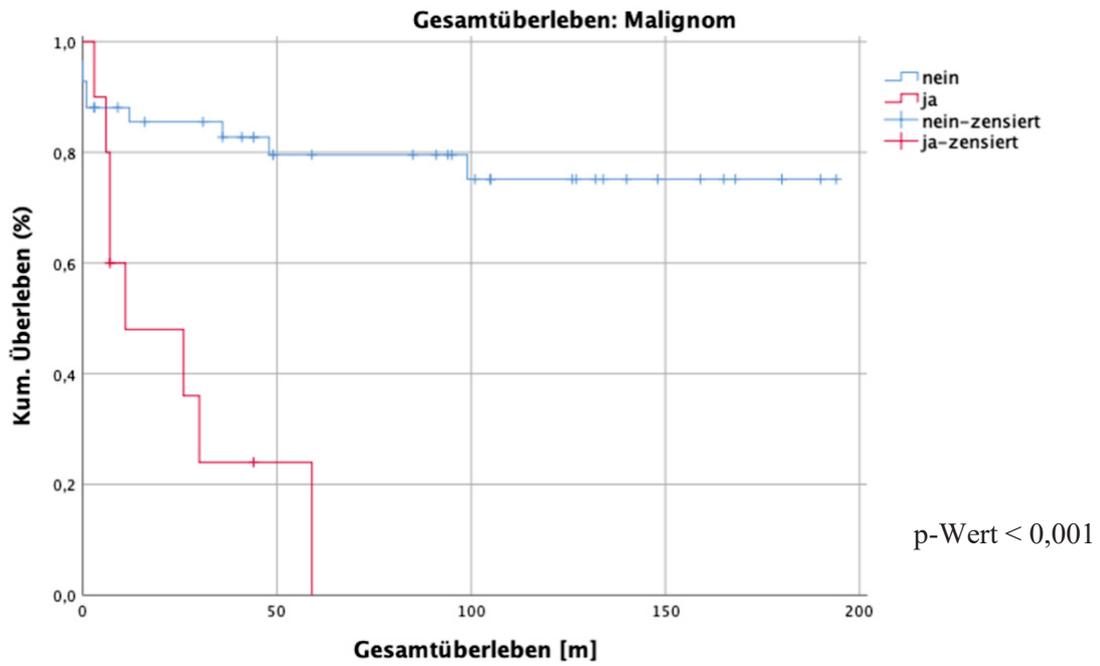


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach Malignom

Das Überleben der Patienten mit simultan bestehender Malignomerkrankung lag nach einem Jahr bei 48,5%. Nach fünf Jahren waren bereits alle Patienten mit simultan bestehender Malignomerkrankung verstorben.

Des Weiteren hatten interventionsbedürftige Blutungen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (82 [95% CI: 38,44; 125,47] vs. 176 Monate [95% CI: 156,66; 195,26]) (siehe Abb. 9).

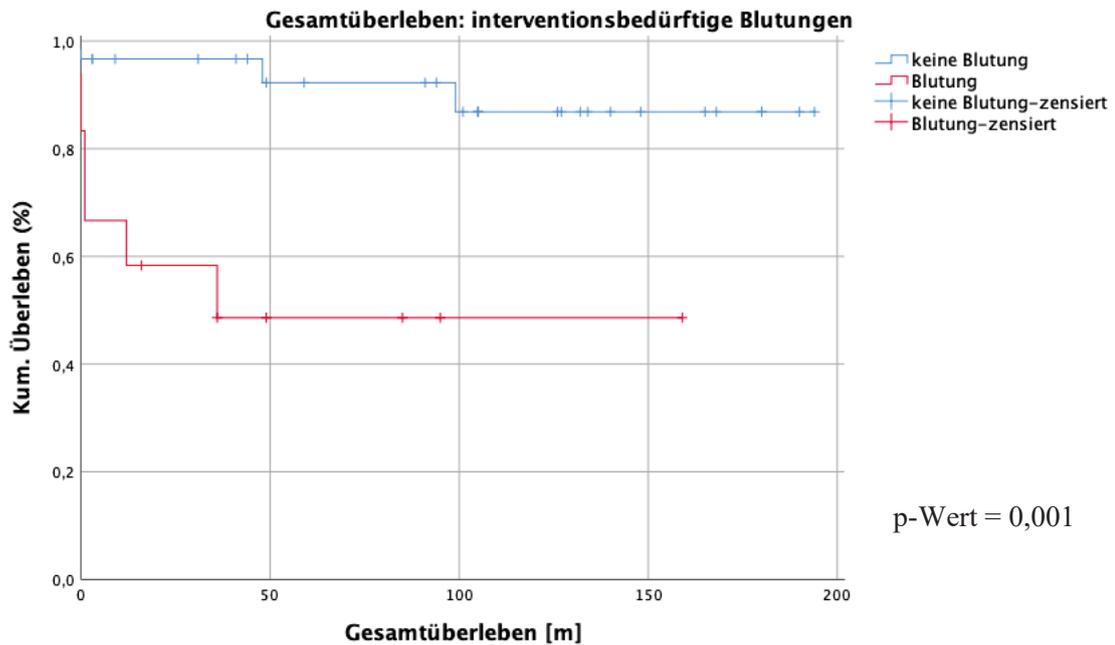


Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach interventionsbedürftigen Blutungen

Das Überleben der Patienten, die eine therapieassoziierte, interventionsbedürftige Blutung aufwiesen, lag nach einem Jahr bei 58,3% und nach fünf Jahren bei 48,6%. Dieser Wert blieb auch nach zehn Jahren Beobachtungszeit unverändert (n=42: Patienten mit simultan bestehendem Malignom wurden in dieser Berechnung exkludiert).

Patienten hingegen, die eine prokoagulative Gerinnungsstörung aufwiesen, überlebten erstaunlicherweise signifikant länger als solche, die keine hatten ($p=0,008$). In der Gruppe der Patienten mit Gerinnungsstörung trat über den gesamten Beobachtungszeitraum kein Ereignis auf. In der Gruppe der Patienten ohne Gerinnungsstörung betrug das Überleben nach einem Jahr 76,7% [95% CI: 60,4%; 93,0%], nach fünf Jahren 66,7% [95% CI: 47,3%; 86,1%] (siehe Abb. 10).

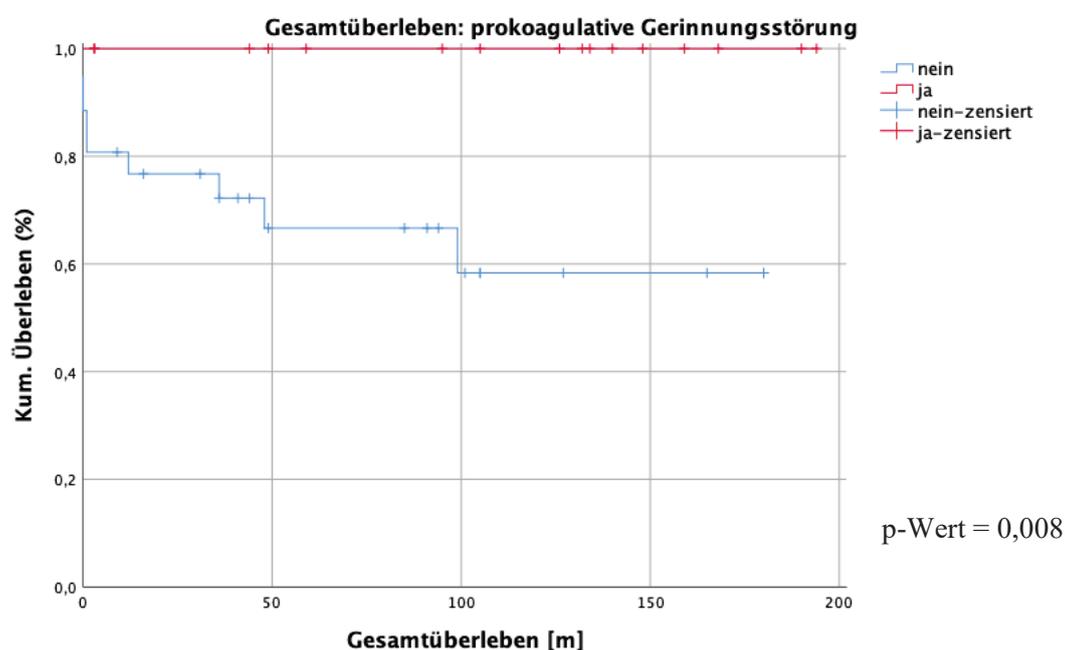


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Gesamtüberleben nach prokoagulativer Gerinnungsstörung

100,0% der Patienten mit diagnostizierter Gerinnungsstörung waren nach einer Beobachtungszeit von zehn Jahren am Leben. Bei Patienten ohne Gerinnungsstörung lag das Überleben nach einem Jahr bei 76,7%, nach fünf Jahren bei 66,7% und nach zehn Jahren bei 58,3% (n=42: Patienten mit simultan bestehendem Malignom wurden in dieser Berechnung exkludiert).

Weitere Faktoren, die im Gesamtkollektiv ein signifikantes Ergebnis erzielten, waren allgemeine Komplikationen ($p=0,002$), sowie Patienten, die aufgrund der aPVT einen künstlichen Darmausgang erhielten ($p=0,006$). Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes ein oder mehrerer allgemeiner Komplikationen erlitten, lebten signifikant kürzer (85 [95% CI: 38,27; 132,07] vs. 175 Monate [95% CI: 154,72; 195,07]). Erkrankte, die sich aufgrund einer Darmischämie einer Stoma-Anlage unterziehen mussten, hatten langfristig gesehen ein geringeres Überleben als Patienten ohne künstlichen Darmausgang (90 [95% CI: 34,69; 144,71] vs. 170 Monate [95% CI: 148,22; 191,81]).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Operations-assoziierten Komplikationen signifikant früher verstarben ($p=0,045$). Nach einem Jahr waren in dieser Gruppe lediglich 59,3% am Leben [95% CI: 34,0%; 100,0%].

Zuletzt wurde eine multivariable Analyse hinsichtlich Faktoren, die sich auf das Gesamtüberleben auswirken können, durchgeführt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Prädiktoren Alter, Gerinnungsstörung und Allgemeinen Komplikationen ein besseres Gesamtüberleben vorausgesagt werden kann (siehe Tabelle 22).

	p-Wert	OR	95% CI für OR	
			Unteres	Oberes
Therapie	0,780	0,78	0,14	4,42
Rekanalisation	0,779	0,78	0,13	4,56
Malignom	0,123	2,98	0,74	11,95
Alter (y)	0,012	7,70	1,56	38,02
Gerinnungsstörung	0,049	0,12	0,02	0,99
Therapieassoz. Blutung	0,852	1,26	0,11	13,83
Allg. Komplikationen	0,033	4,45	1,13	17,51
Stomaanlage	0,963	1,03	0,24	4,49
OP-Komplikation	0,678	1,67	0,14	19,88

Tabelle 22: Cox-Regression Gesamtüberleben

Mittels multivariabler Analyse wird veranschaulicht, dass Alter, Gerinnungsstörungen und Allgemeine Komplikationen (darunter zählen tiefe Venenthrombosen, Pneumonien, Myokardinfarkte, Lungenarterienembolien, akutes Nierenversagen, Sepsis und Leberversagen) Prädiktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind.

Summa summarum kann festgehalten werden, dass nicht die Art der Therapie, sondern die individuellen Charakteristika der Patienten und die auftretenden Komplikationen der Begleiterkrankungen für das Gesamtüberleben entscheidend waren.

3.8.2 Spezifisches Überleben

Das Spezifische Überleben definierte sich dadurch, dass der Tod Folge der aPVT selbst beziehungsweise in Folge ihrer Behandlung eingetreten war und keine anderweitigen Ursachen hatte.

In dieser Studie betraf das 6 (12%) Patienten, wovon wiederum 4 anhand reiner Antikoagulation und 2 mittels lokaler Thrombolyse plus Antikoagulation behandelt wurden. Der Tod trat bei 5 Patienten innerhalb der ersten zwei Monate, bei 1 Patienten sieben Monate nach Therapiebeginn ein. Das kumulative spezifische Überleben lag nach einem Jahr bei 88,3% [95% CI: 79,5%; 97,1%]. Dieser Wert blieb auch nach fünf und zehn Jahren unverändert.

Stark assoziiert mit dem spezifischen Überleben waren aufgetretene Komplikationen während der Behandlung. Patienten, die allgemeine Komplikationen erlitten, wiesen ein signifikant kürzeres spezifisches Überleben auf (112 [95% CI: 72,15; 152,12] vs. 188 Monate [95% CI: 177,40; 199,27], $p < 0,001$) (siehe Abb. 11).

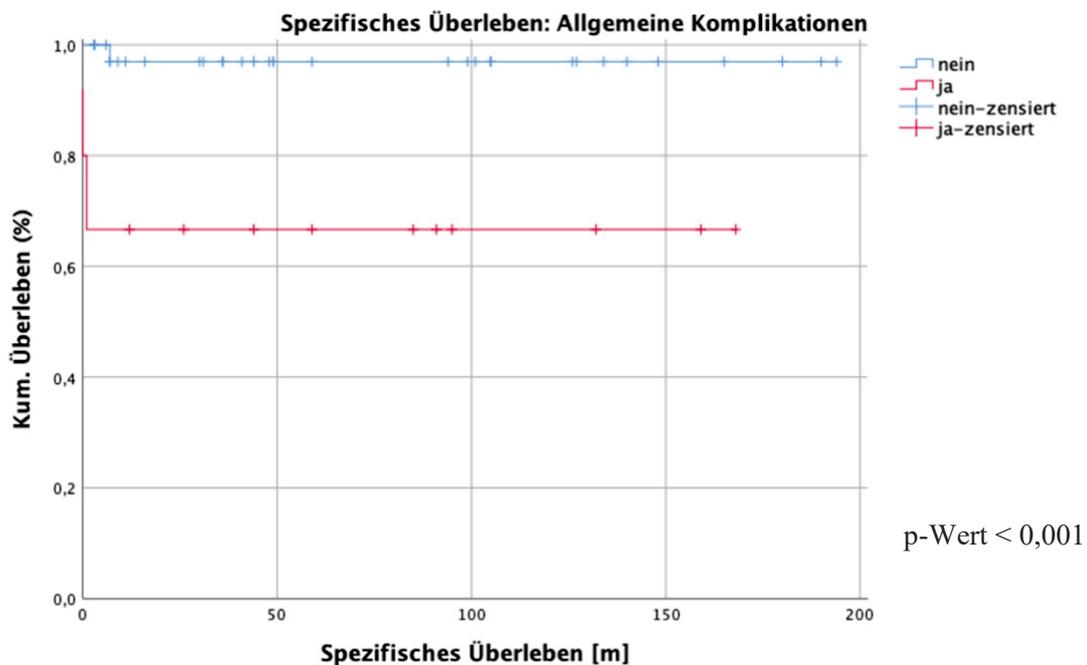


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Spezifisches Überleben nach allgemeinen Komplikationen

Das Überleben der Patienten, die posttherapeutisch allgemeine Komplikationen aufwiesen, lag nach einem Jahr bei 66,7%. Dieser Wert zeigte im weiteren Verlauf keine Änderung mehr.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem spezifischen Überleben und therapie-assoziierten Blutungen gibt. Patienten, die ein derartiges hämorrhagisches Ereignis erlitten, starben früher. (117 [95% CI: 81,26; 152,21] vs. 183 Monate [95% CI: 168,34; 197,80], $p=0,029$) (siehe Abb. 12).

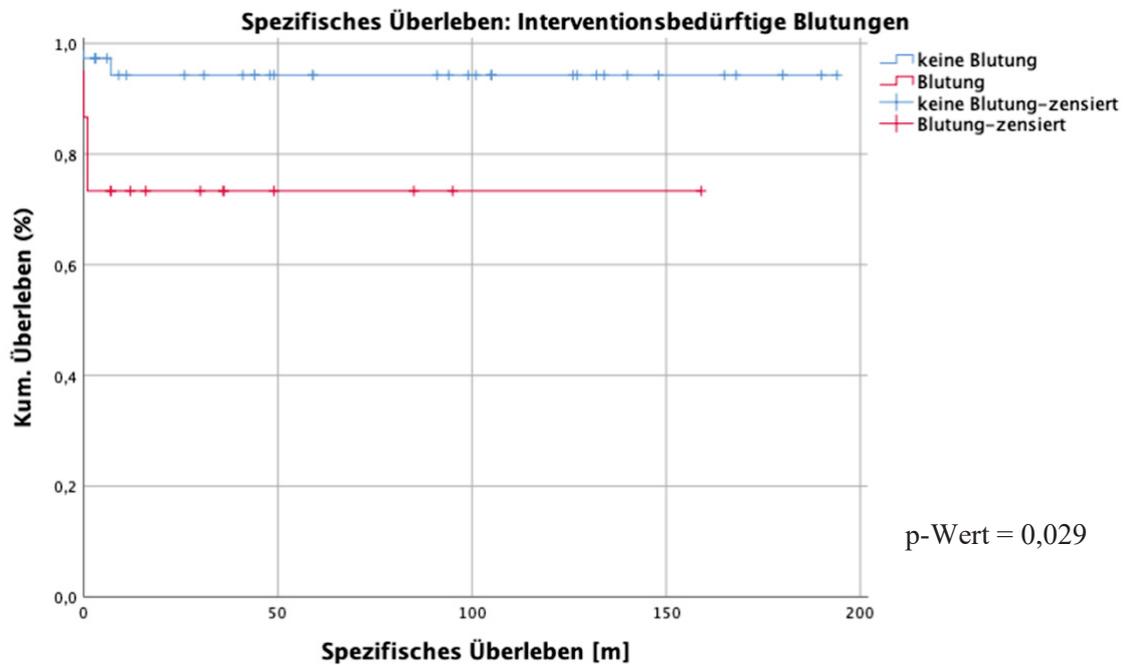


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Spezifisches Überleben nach interventionsbedürftigen Blutungen

Das Überleben der Patienten, die eine therapieassoziierte, interventionsbedürftige Blutung aufwiesen, lag nach einem Jahr bei 73,3%. Anschließend traten im weiteren Verlauf keine Ereignisse mehr auf.

Außerdem starben Patienten, die erst nach Therapiebeginn enteral reseziert werden mussten, früher (138 [95% CI: 88,35; 188,92] vs. 180 Monate [95% CI: 163,96; 195,28], $p=0,054$). Hier zeigt sich ein statistischer Trend (siehe Abb. 13).

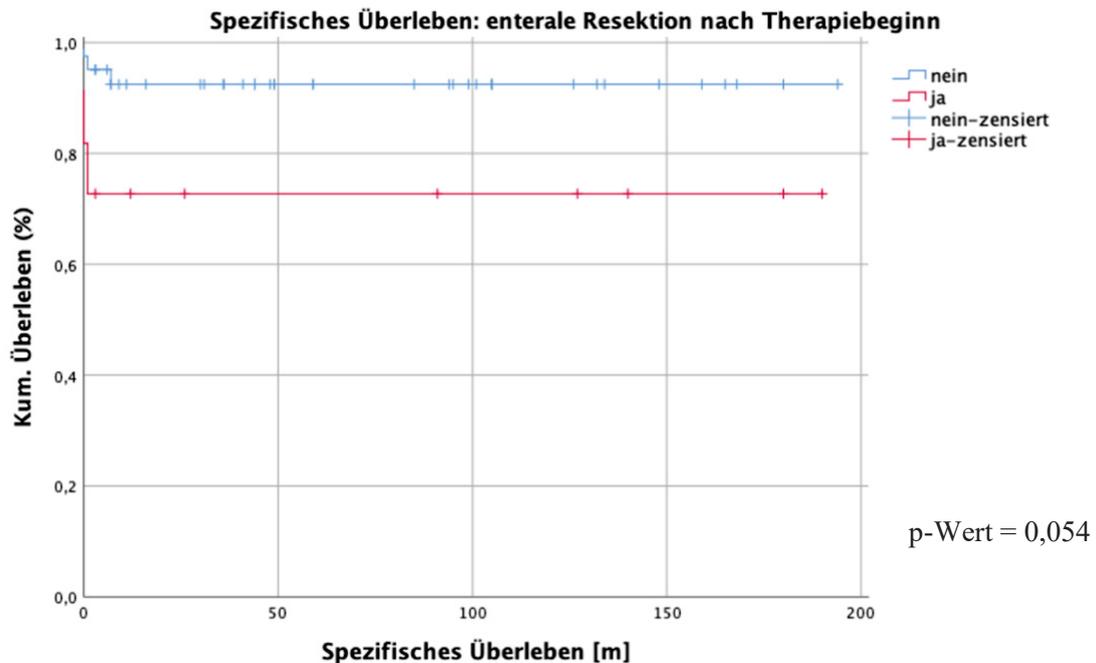


Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Spezifisches Überleben nach enteralen Resektionen nach Therapiebeginn

Das Überleben der Patienten, die im Verlauf eine sekundäre enterale Resektion benötigten, lag nach einem Jahr bei 72,7%. Dieser Wert blieb in der weiteren Beobachtungszeit unverändert.

Des Weiteren wurde mittels Omnibus-Test eine multivariable Analyse durchgeführt. Es konnte hierbei in Zusammenschau kein Prädiktor hinsichtlich des Spezifischen Überlebens ausgemacht werden (siehe Tabelle 23).

	p-Wert	OR	95% CI für OR	
			Unteres	Oberes
Allg. Komplikationen	0,087	7,73	0,74	80,28
Therapieass. Blutung	0,259	2,80	0,47	16,72
Enterale Resektion nach Therapiebeginn	0,318	2,34	0,44	12,47

Tabelle 23: Cox-Regression Spezifisches Überleben

Mittels multivariabler Analyse wird veranschaulicht, dass keiner der berechneten Parameter als Prädiktor hinsichtlich des Spezifischen Überlebens angesehen werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Tod assoziiert mit dem Krankheitsbild der akuten Pfortaderthrombose primär aufgrund von Therapie-assoziierten Komplikationen in den ersten Monaten nach Diagnose auftritt. War die erste akute Phase überstanden, war die Prognose der Patienten sehr gut. Im weiteren Beobachtungszeitraum trat kein Ereignis mehr ein, das mit einer aPVT assoziiert war.

3.8.3 Rezidivfreies Überleben

Patienten wurden als rezidivfrei angesehen, wenn sie innerhalb des Follow Up keine erneute Pfortaderthrombose entwickelten.

Dies betraf 38 (95,0%) Patienten. Genauer betrachtet traten alle Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose der Thrombose auf, wobei 1 (3,8%) Rezidiv in die Therapiegruppe der reinen Antikoagulation und 1 (7,1%) in die Gruppe der lokalen Thrombolyse plus Antikoagulation fielen. Nach einem Jahr waren 94,5% [95% CI: 7,0%; 100%] rezidivfrei. Dieser Wert blieb nach fünf und zehn Jahren unverändert.

Patienten, die bei Diagnose der Pfortaderthrombose bereits vorerkrankt waren, hatten ein signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben ($p=0,004$). Nach einem Jahr waren 72,9% der Patienten mit Vorerkrankungen rezidivfrei [95% CI: 40,6%; 100,0%]. Den weiteren Beobachtungszeitraum blieb dieser Wert unverändert (siehe Abb. 14).

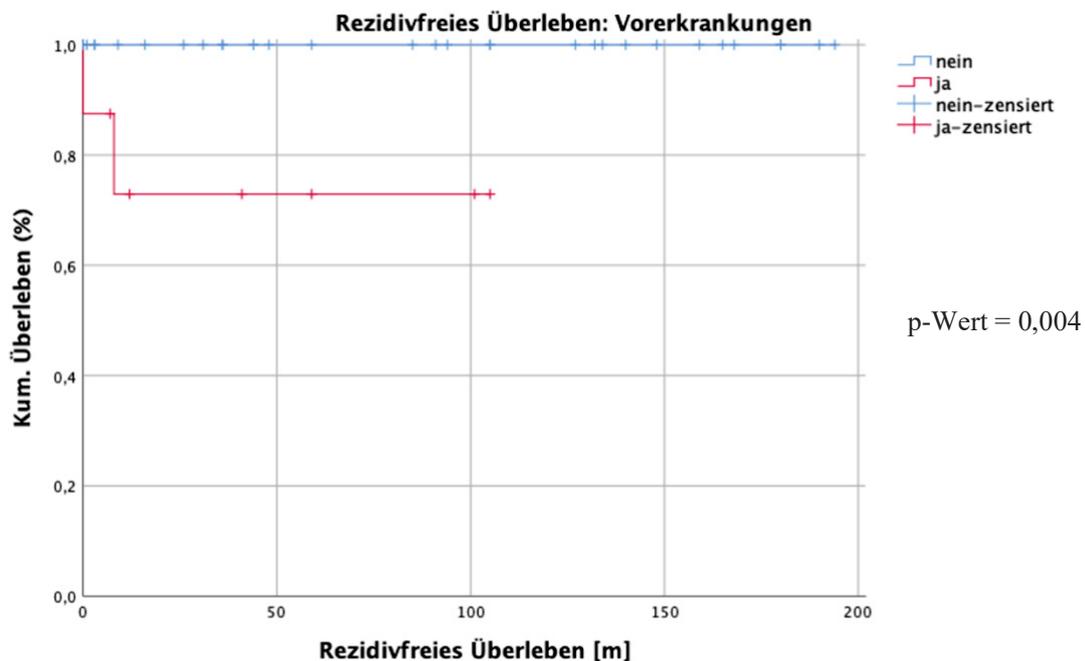


Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Reizidivfreies Überleben nach Vorerkrankungen

Das rezidivfreie Überleben der Patienten, die bei Diagnose der aPVT bereits Vorerkrankungen (Dialysepflichtigkeit, Herzinsuffizienz, COPD, Diabetes mellitus oder Leberzirrhose Typ A) aufwiesen, lag nach einem Jahr bei 72,9%. Anschließend traten keine Rezidive mehr auf.

Patienten mit gleichzeitig bestehender Hepatopathie wiesen ein rezidivfreies Überleben von lediglich 81 Monaten [95% CI: 39,59; 121,91] auf (vs. 189 Monate [95% CI: 178,20; 199,03]; $p=0,079$). Darüber hinaus wurde auch der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Malignom erörtert. Personen, die simultan an einem Malignom erkrankt waren, erkrankten früher an einem Rezidiv (49 [95% CI: 31,57; 66,76] vs. 189 Monate [95% CI: 175,85; 199,75]). Hierfür konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden ($p=0,098$).

Überraschenderweise trat in der Gruppe der Patienten mit simultan bestehender Gerinnungsstörung kein Rezidiv auf. Vergleicht man diese mit Patienten ohne Gerinnungsstörung blieben 91,9% nach einem Jahr rezidivfrei ($p=0,322$; [95% CI: 81,1%; 100,0%]).

Ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigte sich allerdings bei Patienten, die mehr als 1 Risikofaktor für eine akute Pfortaderthrombose aufwiesen ($p=0,03$). Die rezidivfreie Überlebensrate betrug im Vergleich „ ≤ 1 Risikofaktor“ zu „ > 1 Risikofaktor“ nach einem Jahr 100% und 82,1% [95% CI: 59,2%; 100,0%]. Diese Werte blieben im Verlauf nach fünf und zehn Jahren unverändert (siehe Abb. 15).

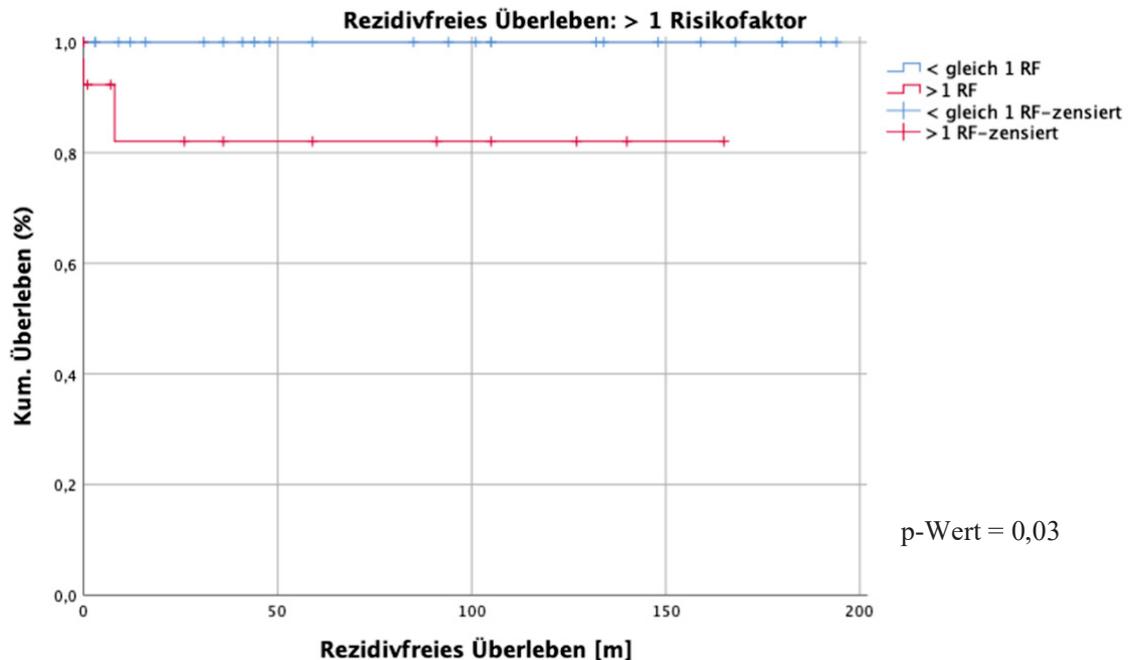


Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve – Rezidivfreies Überleben nach Risikofaktoren

Das rezidivfreie Überleben der Patienten, die bei Diagnosestellung der aPVT mehr als einen Risikofaktor aufwiesen, betrug nach einem Jahr 82,1%.

Stellt man wiederum die Therapieansätze gegenüber zeigte sich, dass Patienten mit reiner Antikoagulation im Durchschnitt 186 Monate [95% CI: 170,41; 201,42] rezidivfrei blieben. Die lokal thrombolytische Therapie hingegen erzielte im Vergleich ein Ergebnis von nur 148 Monaten ([95% CI: 10,94; 126,19]; $p=0,6$).

Zuletzt wurde mittels multivariabler Analyse berechnet, dass es in der hier vorliegenden Studie keinerlei signifikante Prädiktoren hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens gibt (siehe Tabelle 24).

	p-Wert	OR	95% CI für OR	
			Unteres	Oberes
Vorerkrankungen	0,200	8,27	0,33	208,46
Hepatopathie	0,954	0,90	0,02	35,89
Malignom	0,906	1,18	0,08	17,70
Gerinnungsstörung	0,906	0,86	0,07	10,61
Therapie	0,913	1,17	0,06	21,25
>1 Risikofaktor	0,340	176,49	0,00	7311623,86

Tabelle 24: Cox-Regression Rezidivfreies Überleben

Mittels multivariabler Analyse wird veranschaulicht, dass keiner der berechneten Parameter als Prädiktor hinsichtlich des Rezidivfreien Überlebens angesehen werden kann.

Das rezidivfreie Überleben lässt sich in dieser Studie somit lediglich signifikant auf bereits bestehende Vorerkrankungen und das Vorhandensein multipler Risikofaktoren zurückführen.

3.9 Lebensqualität

Die Rücklaufquote der versendeten Fragebögen belief sich auf 80,6% (n=29). Vergleicht man Patienten, die an einer akuten Pfortaderthrombose erkrankt waren, mit einer gesunden Vergleichsgruppe (MW 120,8; SD 15; Min 0, Max 144) [93] zeigt sich ein Unterschied hinsichtlich der Gesamtpunktzahl. Erkrankte zeigen dabei einen niedrigeren Wert (MW 96,9; SD 25,61) (siehe Abb. 16).

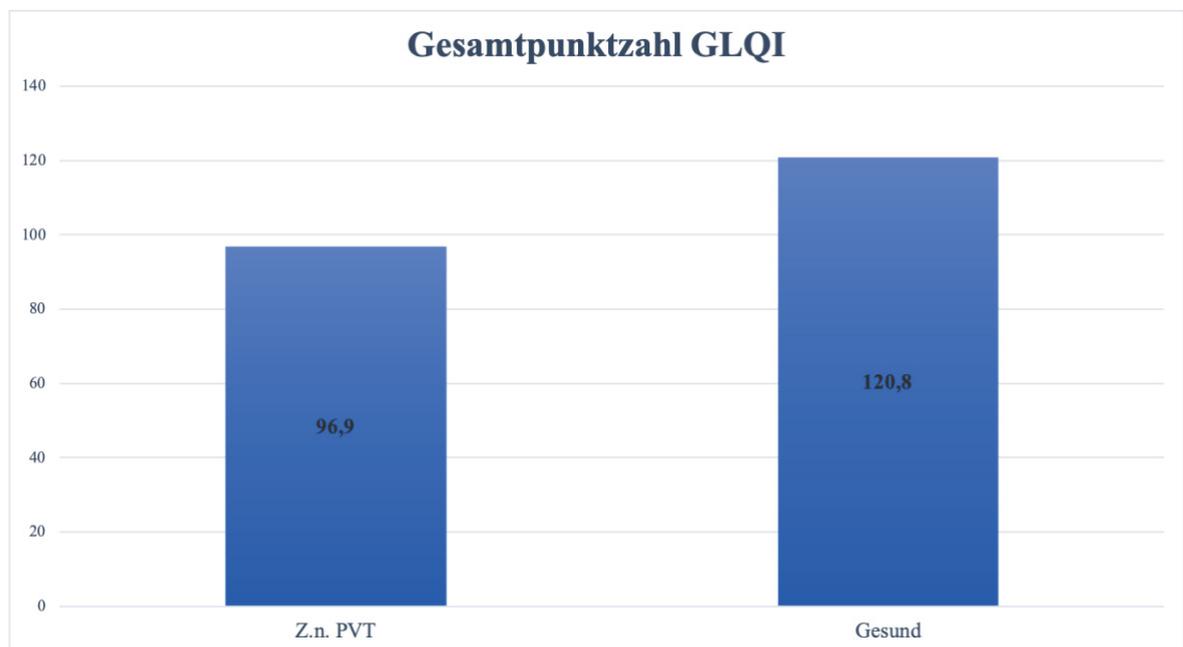


Abb. 16: Vergleich GLQI Gesamtpunktzahl

Veranschaulicht werden absolute Zahlen. Vergleichswerte nach Branding-Cvijanovic [93].

Die Gewichtung der einzelnen Faktoren des GLQI wird in Gegenüberstellung mit einer gesunden Vergleichspopulation in folgender Abbildung gezeigt. Der Faktor Therapie ist in der Grafik zwar für Patienten mit akuter Pfortaderthrombose angeführt, nicht jedoch für eine gesunde Vergleichspopulation, da hierfür zu keiner Zeit ein standardisierter Vergleichswert ermittelt wurde. Auch die gewichteten Faktoren blieben in allen Kategorien unter dem Wert der Gesunden (siehe Abb. 17).

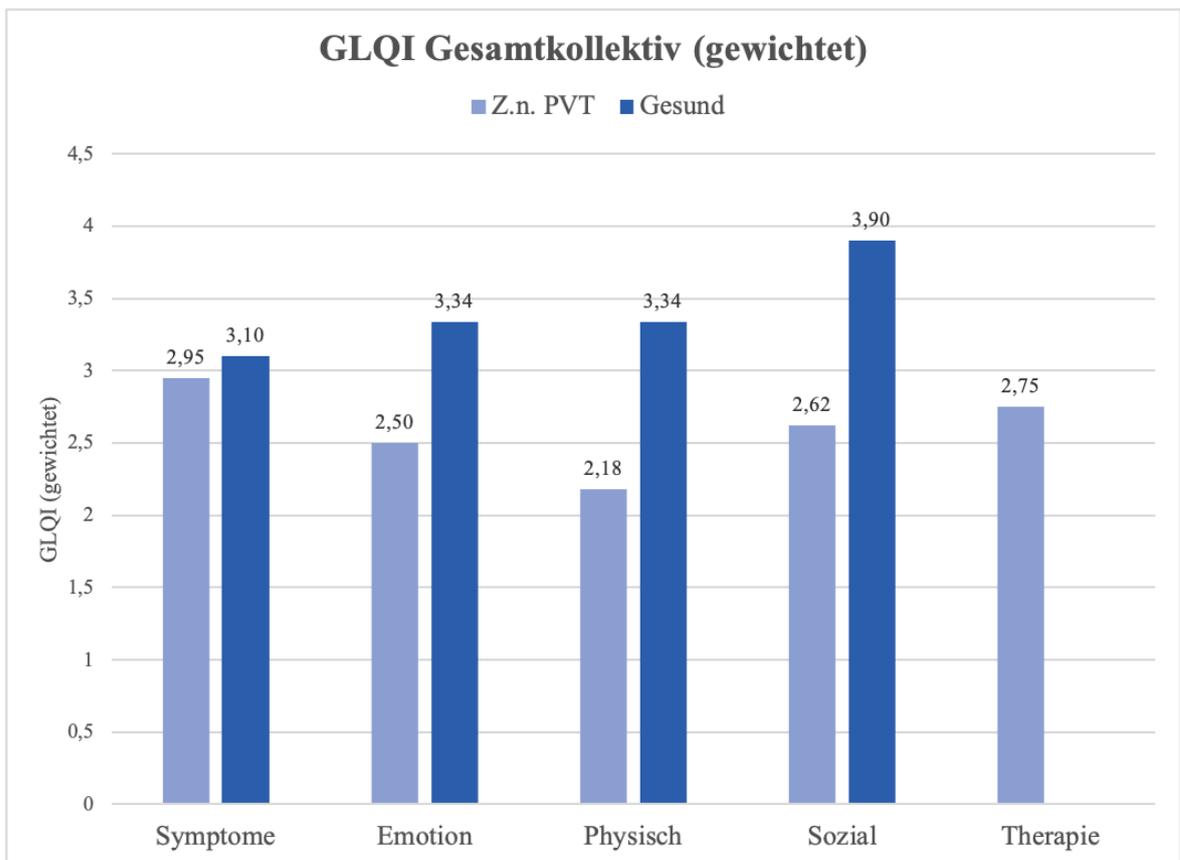


Abb. 17: GLQI Vergleich Gesamtkollektiv gewichtet

Veranschaulicht wird das arithmetische Mittel. Vergleichswerte nach Branding-Cvijanovic [93].

Der Vergleich zwischen lokaler Thrombolyse plus und reiner antikoagulativer Maßnahmen ist in Tabelle 22 dargestellt. Die Ergebnisse für die therapeutischen Subgruppen waren annähernd gleich. Für keinen der Werte konnte somit ein signifikanter Unterschied beschrieben werden (siehe Tabelle 25 und Abb. 18).

	Gesunde Vergleichspopulation (MW ± SD)	Reine AK (MW ± SD)	Lokale Thrombolyse plus AK (MW ± SD)	Signifikanz
Gesamtpunktzahl	120,8 ± 19	96,20 ± 28,79	98,44 ± 18,00	0,832
Symptome	59	55,80 ± 12,55	56,89 ± 6,53	0,762
Emotion	16,7	12,55 ± 5,04	12,44 ± 4,33	0,957
Physische Funktion	21,7	14,70 ± 7,26	16,33 ± 6,73	0,572
Soziale Funktion	15,6	10,45 ± 4,75	10,33 ± 2,50	0,932
Therapie	-	2,75 ± 1,37	2,75 ± 1,17	>0,999

Tabelle 25: GLQI im therapeutischen Vergleich

Gesamtpunktzahl (0-144 Pkt.), Symptome (0-76 Pkt.), Emotion (0-20 Pkt.), Physische Funktion (0-28 Pkt.), Soziale Funktion (0-16 Pkt.), Therapie (0-4 Pkt.) [90, 93]

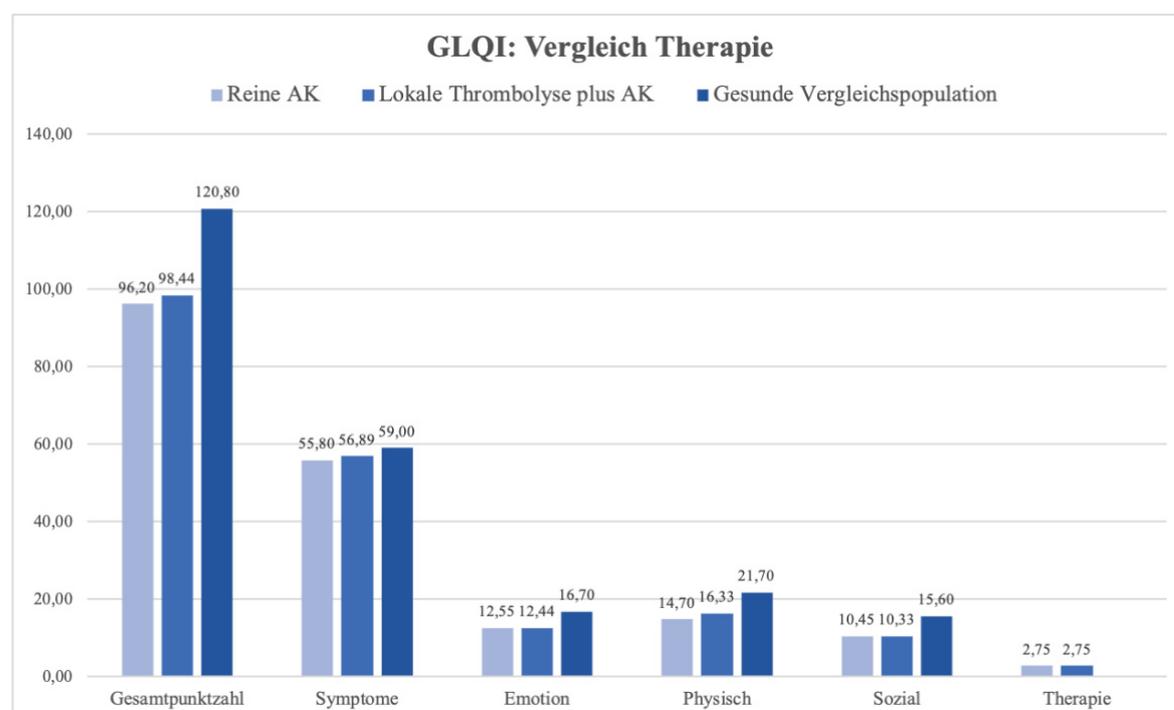


Abb. 18: GLQI: Vergleich nach Faktor Therapie

Vergleichswerte nach Branding-Cvijanovic [93].

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Rekanalisationsraten verglichen. Partielles oder komplettes Wiedereröffnen der Pfortader wurde als erfolgreiche Rekanalisation gewertet. Es konnte in keinem der Fälle ein signifikanter Unterschied berechnet, aber in allen Dimensionen bei Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation ein besserer Wert erzielt werden (siehe Tabelle 26 und Abb. 19).

	Gesunde Vergleichspopulation (MW ± SD)	Rekanalisation		Signifikanz
		Erfolglos (MW ± SD)	Erfolgreich (MW ± SD)	
Gesamtpunktzahl	120,8 ± 19	83,83 ± 21,49	100,30 ± 25,91	0,165
Symptome	59	51,33 ± 9,18	57,39 ± 11,17	0,233
Emotion	16,7	9,67 ± 3,20	13,26 ± 4,86	0,1
Physische Funktion	21,7	11,50 ± 5,36	16,17 ± 7,18	0,15
Soziale Funktion	15,6	9,17 ± 4,49	10,74 ± 4,08	0,41
Therapie	-	2,17 ± 1,17	2,91 ± 1,31	0,219

Tabelle 26: GLQI im Vergleich nach Rekanalisation

Gesamtpunktzahl (0-144 Pkt.), Symptome (0-76 Pkt.), Emotion (0-20 Pkt.), Physische Funktion (0-28 Pkt.), Soziale Funktion (0-16 Pkt.), Therapie (0-4 Pkt.) [90, 93]

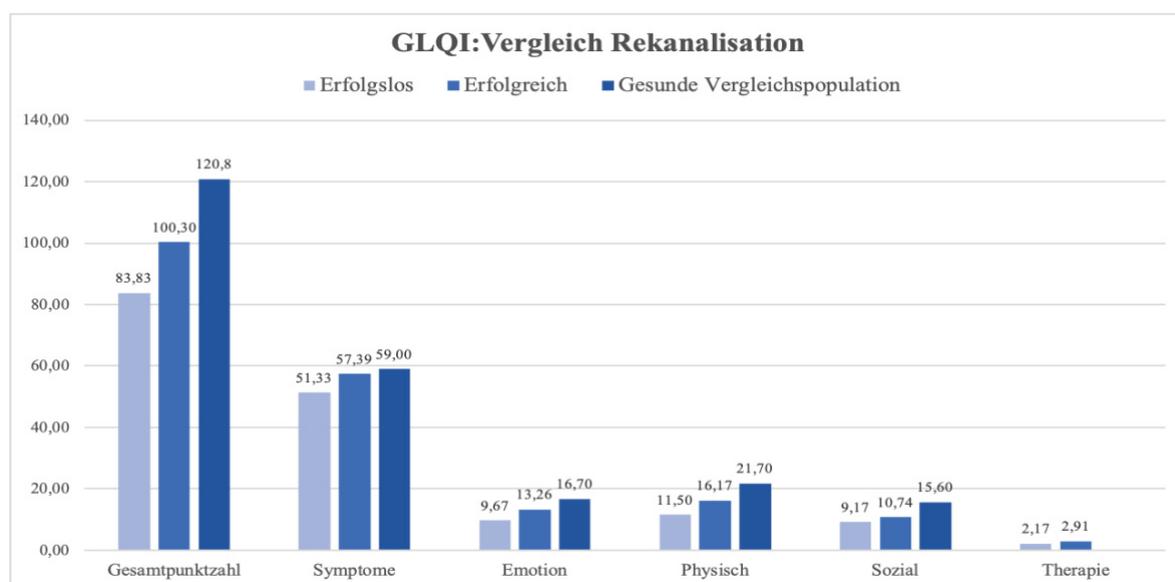


Abb. 19: GLQI: Vergleich nach Faktor Rekanalisation

Vergleichswerte nach Branding-Cvijanovic [93].

Nachstehend ist ein Vergleich zwischen operierten und nicht operierten Patienten dargestellt. Ohne statistische Signifikanz zeichnete sich auch in diesem Falle ein Trend ab, dass Patienten, die ohne chirurgischen Eingriff auskamen, in allen Dimensionen eine bessere Lebensqualität hatten (siehe Tabelle 27 und Abb. 20).

	Gesunde Vergleichspopulation (MW ± SD)	Keine Operation (MW ± SD)	Operation (MW ± SD)	Signifikanz
Gesamtpunktzahl	120,8 ± 19	101,00 ± 25,10	93,07 ± 26,35	0,414
Symptome	59	57,36 ± 10,83	55,00 ± 11,26	0,571
Emotion	16,7	13,29 ± 4,89	11,80 ± 4,68	0,41
Physische Funktion	21,7	16,21 ± 6,39	14,27 ± 7,67	0,466
Soziale Funktion	15,6	11,29 ± 4,10	9,60 ± 4,14	0,281
Therapie	-	2,93 ± 1,27	2,57 ± 1,34	0,476

Tabelle 27: GLQI im Vergleich nach operativer Versorgung

Gesamtpunktzahl (0-144 Pkt.), Symptome (0-76 Pkt.), Emotion (0-20 Pkt.), Physische Funktion (0-28 Pkt.), Soziale Funktion (0-16 Pkt.), Therapie (0-4 Pkt.) [90,93]

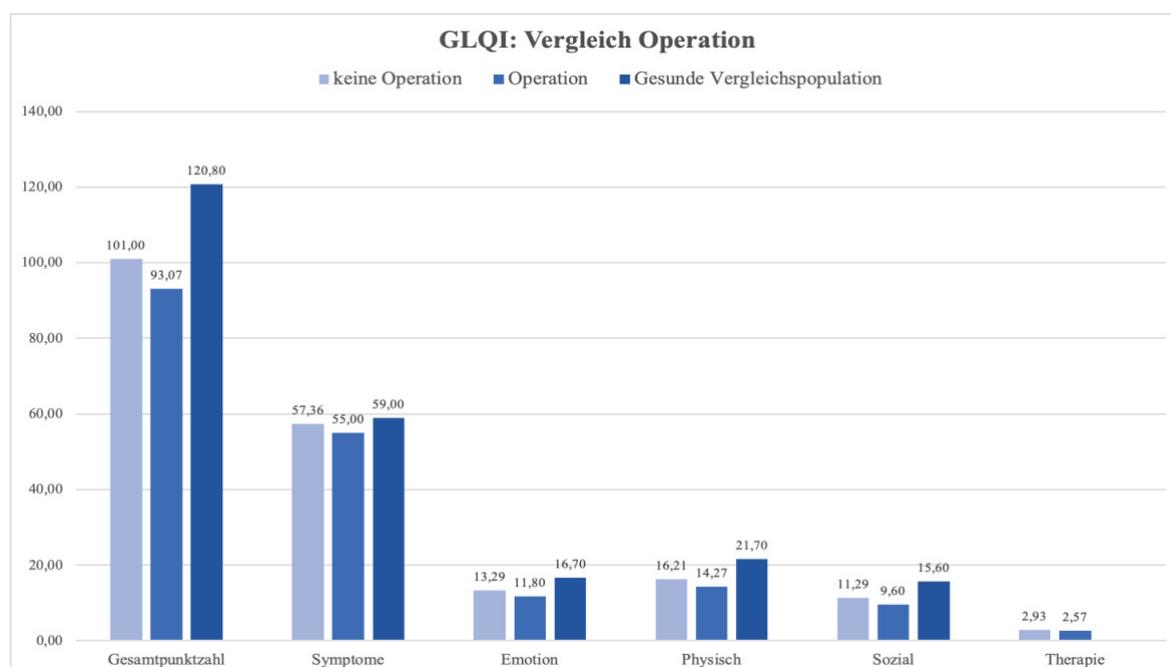


Abb. 20: GLQI: Vergleich nach Faktor Operation

Vergleichswerte nach Branding-Cvijanovic [93]

In nachfolgender Tabelle wurde ein Vergleich zwischen Patienten angestellt, die nach Therapiebeginn eine enterale Resektion benötigten, gegenüber solchen, die keine benötigt haben. Sekundär Resezierte erzielten in allen Bereichen schlechtere Ergebnisse. Es zeigte sich in keinem der Fälle ein signifikanter Zusammenhang. In den Dimensionen „Symptome“, „Physische Funktion“ und „Soziale Funktion“ sowie in der Gesamtpunktzahl ließ sich aber ein Trend erkennen, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen (siehe Tabelle 28 und Abb. 21).

	Gesunde Vergleichspopulation (MW ± SD)	Keine enterale Resektion nach Therapiebeginn (MW ± SD)	Enterale Resektion nach Therapiebeginn (MW ± SD)	Signifikanz
Gesamtpunktzahl	120,8 ± 19	101,26 ± 23,57	80,17 ± 28,37	0,072
Symptome	59	57,87 ± 9,95	49,50 ± 12,88	0,095
Emotion	16,7	13,13 ± 4,75	10,17 ± 4,36	0,178
Physische Funktion	21,7	16,39 ± 6,56	10,67 ± 7,47	0,075
Soziale Funktion	15,6	11,13 ± 3,69	7,67 ± 4,93	0,067
Therapie	-	2,91 ± 1,23	2,17 ± 1,47	0,219

Tabelle 28: GLQI im Vergleich nach enteralen Resektionen nach Therapiebeginn

Gesamtpunktzahl (0-144 Pkt.), Symptome (0-76 Pkt.), Emotion (0-20 Pkt.), Physische Funktion (0-28 Pkt.), Soziale Funktion (0-16 Pkt.), Therapie (0-4 Pkt.) [90, 93]

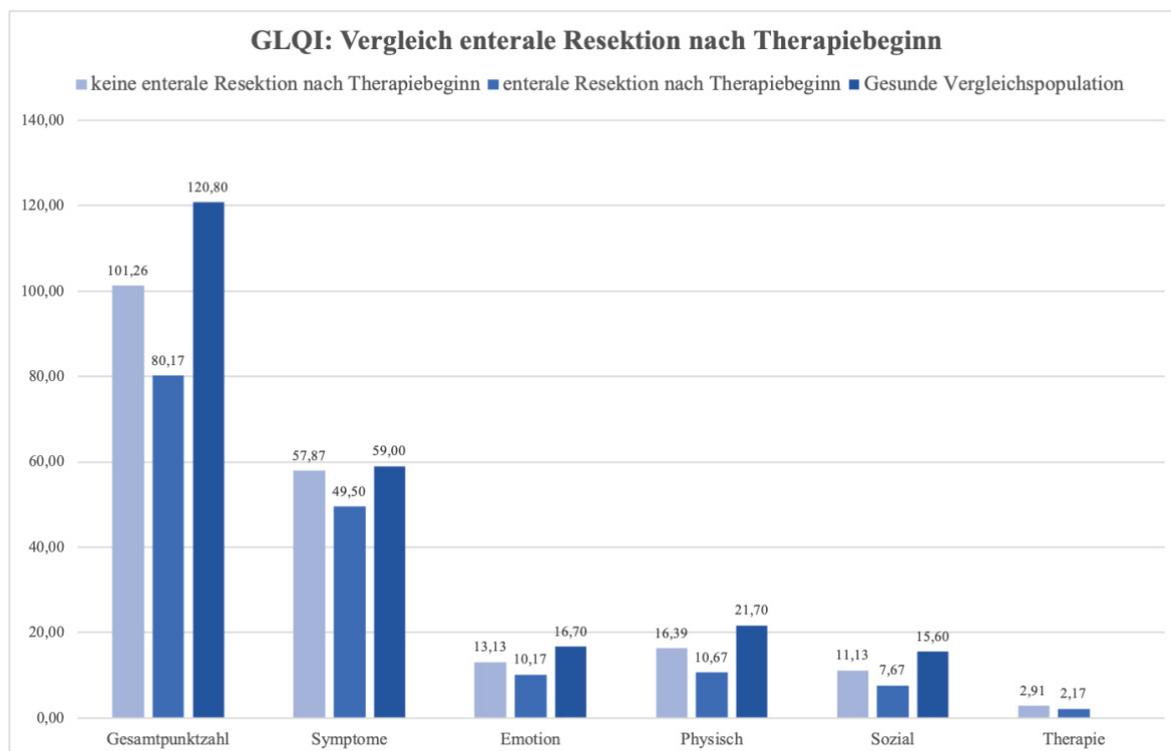


Abb. 21: GLQI: Vergleich nach Faktor enterale Resektion nach Therapiebeginn

Vergleichswerte nach Branding-Cvijanovic [93]

4 Diskussion

Vor dem Hintergrund der spärlichen Datenlage und der damit einhergehenden nicht standardisierten Therapiemöglichkeiten der akuten Pfortaderthrombose [63] wurden in dieser retrospektiven Studie zwei Behandlungsmöglichkeiten in Hinblick auf Genese, Diagnostik, Erfolg, Komplikationen, Langzeitergebnisse und Lebensqualität gegenübergestellt. Folgende Ergebnisse konnten in dieser Studie gezeigt werden:

- In über 80% der Fälle konnte mindestens ein Risikofaktor der Pfortaderthrombose identifiziert werden.
- Diagnostisch konnte keine Einflussgröße identifiziert werden, die eine finale Entscheidung bezüglich der Therapieart möglich macht. Es gab lediglich klinische und diagnostische Parameter, die eine explorative Laparotomie nach sich zogen.
- Verglich man die zwei unterschiedlichen Therapiegruppen, zeigte sich, dass die PV-Rekanalisationsraten annähernd identisch waren.
- Therapie-assoziierte Blutungen traten in der Gruppe der lokal thrombolytischen Therapie plus Antikoagulation signifikant häufiger auf.
- Die Überlebensraten wurden kaum von der Art der Therapie selbst beeinflusst. Im Vordergrund standen fortgeschrittenes Alter sowie Malignomerkrankungen der jeweiligen Patienten aber auch sowohl Thrombose-bedingte als auch Therapie-assoziierte Komplikationen.
- Die Lebensqualität von Patienten mit akuter Pfortaderthrombose war in der hier vorliegenden Studie im Vergleich mit Patienten aus einem gesunden, standardisierten Vergleichskollektiv lediglich um knapp 20% geringer.

Die Wiederherstellung der Durchgängigkeit des portalvenösen Systems und die damit einhergehende Vermeidung von Darminfarkten und -ischämien, sowie portaler Hypertension sollte das primäre Therapieziel der akuten Pfortaderthrombose sein. Zudem stehen auch die Identifikation und Therapie bestehender Risikofaktoren im Vordergrund [94].

Wirft man einen Blick in die Literatur gibt es vielfältige Risikofaktoren, die für das Auftreten einer akuten Pfortaderthrombose in Frage kommen. Ätiologisch begründet sind diese Ereignisse einerseits durch Leberfunktionsstörungen, prokoagulatorische Gerinnungsstörungen, entzündlich abdominelle Geschehen, onkologische Erkrankungen

und myeloproliferative Syndrome. Des Weiteren treten akute Pfortaderthrombosen gehäuft postoperativ nach chirurgischen Interventionen, insbesondere hepatobiliären Eingriffen und Splenektomien auf [12, 15, 16]. In dem hier untersuchten Gesamtkollektiv konnten in über 80% der Fälle Risikofaktoren für eine aPVT ausgemacht werden. Diese Ergebnisse werden in der Literatur bestätigt. Hier wird ebenso beschrieben, dass in über 80% der Fälle mindestens ein Risikofaktor für eine aPVT ausgemacht werden kann [18].

Zudem konnte nach Aufschlüsselung bestehender Risikofaktoren in der hier vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass in 63,3% der Fälle lokale und in 36,7% systemische Risikofaktoren vorlagen.

Hinsichtlich der Verteilung der Risikofaktoren gibt es in der Literatur allerdings widersprüchliche Angaben. In der Literatur wurden systemischen Risikofaktoren bei bis zu 70% der Patienten festgestellt [52]. In anderen Studien überwogen dagegen die lokalen Risikofaktoren [12]. Somit kommen letztere Angaben, den Ergebnissen des hier untersuchten Kollektivs weitgehend nahe.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Angaben aus der Literatur, wurde in dieser Arbeit eine differenzierte Analyse des Risikoprofils der betreffenden Patienten durchgeführt, indem isoliert lokale, isoliert systemische und coexistente Risikofaktoren betrachtet wurden. In 46,2% der Fälle fanden sich isoliert lokale Risikofaktoren und in 21,2% isoliert systemische. 13,5% fielen der Gruppe der coexistenten (simultan auftretende lokale und systemische) Risikofaktoren zu. Die übrige Prozentzahl (19,5%) bezieht sich auf Patienten, die keinen Risikofaktor aufwiesen.

Die Ursachenforschung einer akuten Pfortaderthrombose ist zentraler Bestandteil der Therapie und darf keinesfalls nach Identifikation eines einzelnen Risikofaktors vorzeitig beendet werden. In der vorliegenden Studie konnte bei 34,6% der Patienten mehr als ein Risikofaktor, unabhängig ob lokal oder systemisch, identifiziert werden. Eine Studie aus dem Jahr 2007 erzielte sogar weitaus höhere Zahlen [18]. Die Tragweite von multiplen Risikofaktoren ist zwar bereits in weiteren Studien erkannt, aber kaum differenziert untersucht worden [19, 52, 60]. Dies ist aber von entscheidender Bedeutung, da Patienten, die dauerhafte, nicht heilbare Risikofaktoren aufweisen, ab dem Zeitpunkt der Diagnose eine lebenslange Antikoagulation erhalten sollten, um das Risiko eines Rezidivs zu senken [95].

Werden die Gruppen der Risikofaktoren gesondert betrachtet waren in der vorliegenden Studie die Gruppe der prokoagulativen Gerinnungsstörungen (34,6%) und der intraabdominellen Operationen (34,6%) maßgeblich. Aus der Gruppe der intraabdominellen Operationen waren in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu den Literaturangaben lediglich 5,5% der akuten Pfortaderthrombosen auf Leberteileresektionen zurückzuführen. In der Literatur wird beschrieben, dass die Rate an postoperativen Pfortaderthrombosen nach Hepatektomien mit 9,1% deutlich höher liegt. Eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Reduktion einer derartigen postoperativen Komplikation spielt die Dauer des *Pringle*-Manövers. Diese sollte so kurz wie möglich sein, um das Risiko eines Endothelschadens und einer Stase zu verringern [36]. An der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf wird besagtes Manöver zurückhaltend verwendet und zu jeder Zeit kritisch hinterfragt, um unter anderem die mögliche Rate an postoperativen Pfortaderthrombosen so gering wie möglich zu halten. Dies könnte ursächlich dafür sein, dass in der vorliegenden Studie Hepatektomien ausgesprochen selten Grund einer postoperativen aPVT waren.

Herausfordernd ist zudem die Diagnosestellung dieser Erkrankung aufgrund der damit einhergehenden unspezifischen Symptomatik [43]. In der hier vorliegenden Arbeit waren 88,5% der Patienten bei Auftreten der akuten Pfortaderthrombose symptomatisch. Bei 80,8% der Patienten mit Symptomatik wurden wiederum unspezifische abdominelle Beschwerden festgestellt.

Es zeigte sich, dass Patienten, die mittels lokal thrombolytischer Therapie plus Antikoagulation behandelt wurden, im Mittel aufgrund von stärkeren Beschwerden - wahrscheinlich durch schnellere Formation des Thrombus - früher bei einem Arzt vorstellig wurden.

Wider Erwarten benötigten derartige Patienten aber keinesfalls häufiger eine primäre enterale Resektion. Die Rate an primären Operationen war lediglich signifikant höher, da die Anlage eines Katheters in die mesenteriko-portale Strombahn zwingend mit einer Laparotomie einhergeht.

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse zur abdominellen Beschwerdesymptomatik mit der Literatur, liegen geteilte Resultate vor. Einige Studien unterstützen die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse, dass die akute Pfortaderthrombose eher unspezifische abdominelle Beschwerden aufweist. Übereinstimmend wird hier beschrieben, dass sich Patienten mit

aPVT in den meisten Fällen während des akuten Stadiums mit progredienten, abdominellen Beschwerden vorstellen, die einen eher unspezifischen Charakter aufweisen [12, 42, 51]. Wie eben angesprochen, gibt es hinsichtlich der klinischen Symptomatik in der Literatur aber auch gegensätzliche Auffassungen. In einigen Arbeiten wird die akute Pfortaderthrombose als Krankheitsbild beschrieben, das häufig symptomlos verläuft und meist aufgrund radiologischer Zufallsbefunde diagnostiziert wird [5, 95]. Grund für diese Divergenz könnte sein, dass in besagten Studien ein hoher Anteil an Patienten mit zirrhotisch bedingter portaler Hypertension eingeschlossen wurde, die daher trotz aPVT einen durch Kollateralkreisläufe erhaltenen Blutstrom hatten, sodass der Verschluss der Pfortaderstrombahn nur geringe hämodynamische Auswirkungen aufwies. Dementsprechend hätten Patienten nur eine moderate Klinik [42, 96]. Folglich scheint die Schwere des klinischen Erscheinungsbildes in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Thrombusformation zu stehen [15].

Hinzu kommt, dass die Schätzung des Thrombusalters relevant für die Auswahl der zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten ist [38]. In Folge der vorbestehenden Kollateralkreisläufe ist es daher bei Zirrhose-Patienten vergleichsweise schwieriger das Thrombusalter zu definieren [48, 96].

Aufgrund fehlender Kollateralkreisläufe scheint es denkbar, dass Patienten mit einem kurzen Intervall bis zur Therapieeinleitung ein besseres Behandlungsergebnis im Sinne von höheren Rekanalisationsraten aufweisen als Patienten mit einem längeren Intervall bis zur Einleitung der Therapie. In der vorliegenden Studie allerdings hatte eine frühzeitige Vorstellung mit entsprechend früherer Therapieeinleitung dennoch keinen signifikanten Einfluss auf die Rekanalisationsraten. In einer Studie von 2009 zeigte sich, dass Patienten mit einem raschen Symptombeginn und einem entsprechend kurzen Intervall bis zur Therapie dennoch ein vergleichsweise ungünstiges Behandlungsergebnis aufwiesen als Patienten mit einem längeren behandlungsfreien Intervall. Dies lag an einer höheren Rate an Laparotomien aufgrund von Peritonitis und hämorrhagischen Darminfarzierungen [97].

Zu den Hauptgründen für eine Verzögerung der Therapie der akuten Pfortaderthrombose und gegebenenfalls notwendiger operativer Versorgung bei damit einhergehender Darmischämie zählt weiterhin die schwierige Diagnosefindung dieser Erkrankung [54], die aufgrund von unspezifischen Symptomen erschwert [5] und oft auch bei fortschreitender Erkrankung nicht eindeutig ist [41]. Hinzu kommen eine Vielzahl weiterer

Differentialdiagnosen, die für die vorliegende Beschwerdesymptomatik ursächlich sein könnten.

Auch laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde sind hinsichtlich des Krankheitsbildes der akuten Pfortaderthrombose nicht immer eindeutig und sollten kritisch hinterfragt werden. In der Diskussion stehen hier eine unspezifische Leukozytose, ein Anstieg des CRP- beziehungsweise Laktatdehydrogenase-Wertes sowie erhöhte D-Dimere [38, 51, 96, 98, 99]. Die Erhöhung besagter Laborparameter in Zusammenhang mit der Erkrankung der akuten Pfortaderthrombose konnte auch in der hier vorliegenden Studie bestätigt werden. Zusätzlich konnte ein Anstieg des Fibrinogens beobachtet werden. Diese Befundkonstellation sollte insbesondere im Zusammenhang mit unspezifischen abdominellen Beschwerden an eine akute Pfortaderthrombose denken lassen.

Neben den Laborwerten hat die klinische Untersuchung einen nicht zu unterschätzenden Stellenwert. Auffällig war hierbei, dass bei 56% der Patienten bei der körperlichen Untersuchung ein akutes Abdomen festgestellt wurde, welches in der Folge eine explorative Laparotomie nach sich zog. Laborwerte, die ebenfalls signifikant mit der Durchführung einer explorativen Laparotomie in Kombination mit einer enteralen Resektion korrelierten, waren ein erhöhtes CRP ≥ 15 mg/dl, Leukozyten $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ und Laktat ≥ 2 mmol/l.

Betrachtet man die Rolle des Serumlaktats genauer, ist diese in der Literatur weiterhin umstritten [100]. Bei den hier untersuchten Patienten war das Serumlaktat in 69,2% der Fälle normwertig. War dieser Parameter bei Patienten mit akuter Pfortaderthrombose allerdings erhöht, mussten Patienten, wie bereits beschrieben, signifikant häufiger operiert und enteral reseziert werden. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass Patienten, die ein akutes Abdomen in Kombination mit einem Anstieg des Laktats aufweisen, häufiger eine Operation benötigen [101]. Vielfach wird beschrieben, dass sich dieser Parameter primär als negativ prognostischer Faktor hinsichtlich der Mortalität und weniger als diagnostischer Marker bei Verdacht auf Mesenterialischämie anbietet [100, 102]. In dem hier untersuchten Kollektiv konnte diesbezüglich jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Zusammenfassend muss daher konstatiert werden, dass übereinstimmend mit der aktuellen Literatur kein Einzelparameter oder eine laborchemische Parameterkombination indikativ für das Vorliegen einer akuten PVT ist. Übereinstimmend mit den Literaturangaben [7] sind

am ehesten der klinische Untersuchungsbefund sowie die Laborkonstellation aus Laktat-, D-Dimer-, Fibrinogen-, LDH- und Leukozyten-Anstieg wegweisend für den Verdacht auf ein thrombotisches Geschehen in der mesenteriko-portalen Strombahn.

Darüber hinaus stellt sich aber auch die die Frage nach bildgebenden Verfahren. Im Vordergrund steht hier die abdominelle Sonographie ebenso wie die Kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

Sonographische Verfahren lassen zwar den Ausschluss einer möglichen Pfortaderthrombose zu, da bei diesem Verfahren ein negativ prädiktiver Wert von 98% besteht [48]. Allerdings generiert die Ultraschalluntersuchung kaum darüberhinausgehende Informationen.

Die Computertomographie gilt bei der Erkrankung der akuten Pfortaderthrombose als Diagnostikum der Wahl, da bei diesem Verfahren ein für weitere Therapien unverzichtbarer, zusätzlicher Informationsgewinn stattfindet. Einerseits kann die Pfortaderthrombose als Kontrastmittelaussparung visualisiert und hinsichtlich ihrer Längenausdehnung beschrieben werden, darüber hinaus können auch eventuell entstandene Kollateralkreisläufe dargestellt werden. Zusätzlich zum Ultraschall ermöglicht die Computertomographie eine Beurteilung, ob der Darm Infarkte oder Ischämien aufweist. Gleichzeitig können intraabdominelle Ursachen für eine aPVT identifiziert werden, die gegebenenfalls auch eine chirurgische Versorgung benötigen [51, 96]. In der hier vorliegenden Studie wurde in 92% der Fälle eine Computertomographie veranlasst, um beschriebene zusätzliche Informationen zu gewinnen. Allerdings konnten Darmischämien mittels Computertomographie in dieser Arbeit in lediglich 50% der Fälle erkannt werden. In den übrigen Fällen wurde eine entstandene Darmischämie intraoperativ gefunden und im gleichen Schritt therapiert. Die Sensitivität für dieses bildgebende Verfahren wird zwischen 60 und 87% angegeben [103]. In der hier vorliegenden Untersuchung lag die Sensitivität der Computertomographie in der Diagnostik einer mesenterialen Ischämie mit nur 50% sogar noch niedriger.

Dies betont umso mehr die Notwendigkeit einer gründlichen klinischen Untersuchung. Denn aufgrund eines auffälligen abdominellen Untersuchungsbefundes wurde trotz unauffälligem Computertomographiebefund eine explorative Laparotomie veranlasst, die bei 14 Patienten eine mesenteriale Infarzierung gezeigt hatte. Lediglich die Hälfte dieser Patienten hatte einen suspekten CT-Befund. Wäre bei besagten sieben Patienten auf eine explorative Laparotomie verzichtet worden, hätten diese mit Sicherheit ein schlechteres Behandlungsergebnis aufgewiesen.

Daraus sollte der Schluss gezogen werden, dass trotz vermeintlich unauffälliger CT-morphologischer Bildgebung eine Darmischämie bestehen kann. Aufgrund dessen sollte zu jeder Zeit die Klinik des Patienten im Vordergrund stehen. Um vermeidbare Laparotomien zu reduzieren, könnte man primär an eine minimalinvasive Laparoskopie denken, um eine etwaige Darmischämie auszuschließen. Falls sich der Verdacht erhärtet, kann bei Bedarf zu einem offenen Verfahren konvertiert werden [61, 104].

Eine Gruppe, die hinsichtlich der Diagnostik gesondert betrachtet und diskutiert werden sollte, sind Patienten, die eine akute Pfortaderthrombose postoperativ nach stattgehabter Splenektomie entwickeln. Die Inzidenz der Pfortaderthrombose - die Angaben schwanken zwischen 1,6% bis 11 % - ist nach derartigen Eingriffen [29], insbesondere laparoskopisch durchgeführten, sehr hoch.

Daher wird diskutiert, ob eine Routine-CT-Untersuchung nach Splenektomie sinnvoll sein könnte [35]. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf Patienten gelegt werden, die an einer MPD, hämolytischen Erkrankung oder präoperativen Splenomegalie leiden, da diese ein höheres Risiko für das Entstehen einer postoperativen Pfortaderthrombose aufweisen [105]. In der hier vorliegenden Studie konnte auf das Gesamtkollektiv gerechnet in 7,7% der Fälle eine derartige Operation als Risikofaktor ausgemacht werden (3x Z.n. Splenektomie, 1x distale Splenopankreatektomie). Da die Komplikation einer akuten Pfortaderthrombose nach einem solchen Eingriff nicht zu unterschätzen ist, sollte der Patient postoperativ auf jeden Fall engmaschig überwacht werden.

Nach Diagnosestellung der akuten Pfortaderthrombose ist die schnelle Zuführung zur Therapie ausschlaggebend. Dies hat einen hohen klinischen Stellenwert, da die aPVT unbehandelt eine hohe Mortalitätsrate aufweist [58]. In der hier vorliegenden Studie wurden zwei unterschiedliche Therapieansätze gegenübergestellt. Auf der einen Seite wurden Patienten mittels alleiniger Antikoagulation, auf der anderen Seite mittels lokal thrombolytischer Therapie plus Antikoagulation behandelt. Wesentlicher Bestandteil beider Therapiemöglichkeiten sind demnach antikoagulative Maßnahmen [59], da diese nicht nur den Effekt der Rekanalisation aufweisen, sondern auch die Ausdehnung der bereits bestehenden Thrombose verhindern [7, 106].

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass beide Therapiemöglichkeiten hohe, nahezu identische Rekanalisationsraten von knapp 77% erzielen konnten. Trotz guter

Ergebnisse besteht bei der lokal thrombolytischen Therapie im Gegensatz zu rein antikoagulativen Maßnahmen aber ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, das sich aus der erforderlichen Laparotomie in Kombination mit der lokalen Gabe hochwirksamer Thrombolytika erklärt.

Vergleicht man die Rekanalisationsergebnisse mit der aktuellen Literatur, konnten in der hier vorliegenden Studie deutlich höhere Therapieerfolge erzielt werden. Dies betrifft sowohl den rein antikoagulativen Therapieansatz als auch das interventionelle therapeutische Vorgehen.

Bei rein antikoagulativer Therapie werden in der Literatur weitaus geringere Rekanalisationsraten beschrieben. Die prozentuellen Angaben variieren hierbei aber stark. Beschrieben werden Rekanalisationsraten zwischen 40% [66], 52,3% [63] und 60% [8]. Worauf diese Unterschiede zurück zu führen sind, bleibt jedoch unklar. Möglicherweise könnte in den Vergleichsstudien das Verfahren der alleinigen Antikoagulation größtenteils bei Patienten durchgeführt worden sein, bei denen die aPVT schon seit einem längeren Zeitraum besteht, so dass hier aufgrund von Kollateralkreisläufen niedrigere Rekanalisationsraten zu erwarten wären. Dies ist in den vorliegenden Quellen jedoch nicht explizit beschrieben. Unterstützt wird diese Annahme von der Beobachtung, dass Patienten, die frühzeitiger eine antikoagulative Therapie erhalten, höhere Chancen auf eine vollständige Rekanalisation haben [66]. Ein weiterer Aspekt der rein antikoagulativen Therapie besteht in der geringeren Rate an Blutungskomplikationen, die übereinstimmend mit den hier vorliegenden Ergebnissen auch in der Literatur beschrieben wurde [8].

Aufgrund der guten Ergebnisse mittels konservativer Therapie empfehlen *Hall et al.* die Behandlungskalation auf eine lokal thrombolytische Therapie erst bei deutlich fortgeschrittener Erkrankung in Kombination mit bestehendem Verdacht einer Mesenterialischämie [63]. Derartige Verfahren wurden entwickelt, um einerseits höhere Rekanalisationsraten zu erzielen, andererseits um eine alternative Therapiemöglichkeit für Patienten zu bieten, deren rein antikoagulative Therapie keinen Erfolg zeigte [68]. Die Datenlage hierzu ist allerdings spärlich. Darüber hinaus könnte in einigen Studien ein Selektionsbias entstanden sein, da die thrombolytische Therapie oftmals erst sekundär nach Scheitern der rein antikoagulativen Maßnahmen zum Einsatz kam [96].

Neben der rein konservativ antikoagulatorischen Therapie konnten in der hier vorliegenden Studie auch mit der interventionellen lokal thrombolytischen Therapie hohe Rekanalisationsraten von 77,8% erzielt werden. 88,9% (n=16) der Patienten aus der Gruppe der lokal thrombolytischen Therapie wurden hierbei mittels Hybrid-Verfahren behandelt. Es scheint somit eine gangbare Alternative zu rein antikoagulativen Maßnahmen zu sein und bietet den Vorteil, dass bei bestehender Darmischämie direkt eine enterale Resektion erfolgen kann. Ähnlich hohe Rekanalisationsraten von 80% konnten in der Studie von *Loss et al.* mittels Hybridverfahren erzielt werden. Es sollte allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Studie an einem weitaus kleineren Patientenkollektiv durchgeführt wurde, da lediglich fünf Patienten eingeschlossen wurden [68].

Besagtes Verfahren wird in der Literatur insbesondere dann empfohlen, wenn der Patient sich bereits aus anderen Gründen einer Laparotomie unterziehen musste (z.B. anlässlich einer Darmischämie) und die Thrombose sich somit nicht nur auf die Pfortader beschränkt, sondern weitere Teile des mesenteriko-portale Systems betrifft [95]. Dies konnte in der hier vorliegenden Studie allerdings nicht untermauert werden. Patienten, deren bestehender Thrombus bis in die VMS reichte, wurden nicht häufiger mittels lokal thrombolytischer Therapie behandelt als das Gesamtkollektiv. Retrospektiv führte somit die Notwendigkeit einer enteralen Resektion nicht automatisch zur Einleitung einer lokal thrombolytischen Therapie. Das Erfordernis einer Darmresektion hatte also keinen Einfluss auf die Art der Behandlung.

Der Vorteil der lokal thrombolytischen Therapie besteht sicherlich darin, dass das venöse Obstruktionshindernis bei erfolgreicher Therapie in kurzer Zeit entfernt und somit das Risiko einer erneuten Darminfarzierung minimiert werden kann. Dieses Verfahren bietet Patienten mit ausgeprägter abdomineller Beschwerdesymptomatik die Chance durch lokale Thrombolyse die Pfortaderstrombahn in kurzer Zeit zu rekanalisieren, was bei der überwiegenden Anzahl der Patienten erfolgreich verlief. Die Risiken für erneute mesenterialischämische Infarzierungen sind entsprechend geringer als bei der alleinigen Antikoagulation, auch wenn dieser Unterschied in der vorliegenden Studie das statistische Signifikanzniveau nicht erreichte. Andererseits bleibt festzuhalten, dass die lokal thrombolytische Therapie mit einem um elf Tage signifikant längeren Krankenhausaufenthalt einhergeht als die rein antikoagulative Therapie.

Bei jeder Entscheidung über die Art der Therapie der akuten Pfortaderthrombose sollte somit eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Weist der Patient bei Aufnahme einen klinisch unauffälligen abdominalen Untersuchungsbefund und unauffällige Laborparameter auf, würde in dieser Institution zur Behandlung mittels alleiniger Antikoagulation geraten werden. Falls bei Aufnahme aber bereits ein akutes Abdomen mit Verdacht auf Darmischämie oder Perforation und/oder auffälligen Laborparametern besteht, wäre unabhängig von der späteren Therapierart die Indikation zur operativen Exploration gegeben.

Sollte keine oder nur eine mesenterialvenöse Stauung beziehungsweise eine potentiell reversible Darmischämie bestehen, wäre die Einlage eines mesenterialvenösen Lysekatheters ratsam, um die Gefäßdurchgängigkeit schnellstmöglich wieder herzustellen. Bei umschriebener Nekrose des Darms ohne Zeichen einer Peritonitis wäre bei jungen Patienten ohne Vorerkrankung ebenso die Einlage eines Lysekatheters empfehlenswert. Bei gleicher klinischer Konstellation aber einem älteren, komorbiden Patienten oder einem Patienten mit gleichzeitig bestehender Malignomerkrankung wäre dagegen eine rein antikoagulative Therapie sinnvoll, da auf diese Art und Weise behandlungs-spezifische Komplikationen vermieden werden können, die den ohnehin kritisch kranken Patienten weiter gefährden würden.

Patienten, die eine ausgeprägte Darminfarzierung mit Peritonitis aufweisen, sollte man nach notwendiger enteraler Resektion ebenso mittels alleiniger antikoagulativer Maßnahmen behandeln. Zudem könnte bei einer Bauchfellentzündung die Anlage eines mesenterialvenösen Lysekatheters problematisch sein. Erfahrungsgemäß liegt der Lysekatheter in derartigen Situationen schlechter und es kommt öfter zu sekundären Eingriffen und enteralen Nachresektionen. Demnach ist die Gefahr der Dislokation höher.

Des Weiteren würde in dieser Institution insbesondere dann vom Hybridverfahren Abstand genommen werden, wenn durch Schwellung des Darms ein primärer Bauchdeckenverschluss nicht möglich ist und ein temporär eingebrachtes Vicrylnetz verwendet wird. Der Lysekatheter wäre in diesem Fall schlecht fixierbar und es würde ebenso die Gefahr der Dislokation bestehen. Bei einer derartigen Befundkonstellation wäre eine lokal thrombolytische Therapie über eine Mesenterialvene mit zu großem Risiko behaftet.

Auch hinsichtlich des stationären Verbleibs konnten Unterschiede der zu vergleichenden therapeutischen Möglichkeiten festgestellt werden. Erwartungsgemäß konnte, wie oben bereits erwähnt, gezeigt werden, dass lokal thrombolytisch behandelte Patienten einen signifikant längeren stationären Verbleib aufwiesen. Gleiches galt für Patienten, die, unabhängig von der erhaltenen Therapieart, eine operative Versorgung benötigten. Auch andere Studien erzielten bereits vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Hospitalisierungszeit [44].

Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Studie Spätkomplikationen nach Entlassung aus der stationären Behandlung verglichen. Sowohl Varizenblutungen als auch erneute mesenterialischämische Ereignisse konnten zwar häufiger, aber ohne signifikanten Unterschied in der Gruppe der rein antikoagulativ behandelten Patienten nachgewiesen werden. Derartige Spätkomplikationen waren im Kollektiv der lokal thrombolytisch behandelten Patienten dagegen nicht zu beobachten gewesen.

Insgesamt war die Rate an aufgetretenen Spätkomplikationen äußerst gering und betrug lediglich 12%. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein [87].

Da antikoagulative Maßnahmen wichtiger Bestandteil beider besprochenen Therapiekonzepte sind, wurden die gerinnungsspezifischen Zielparameter analysiert. In der hier vorliegenden Studie wurde in beiden Behandlungsgruppen eine aPTT von 50-60s angestrebt. Wirft man einen Blick in die Literatur variieren die Angaben der aPTT-Zielwerte allerdings stark. Es werden Werte zwischen 60-70s [57], aber auch zwischen 70-80s empfohlen [68]. Erstaunlicherweise wurde in dem hier vorliegenden Untersuchungskollektiv der angestrebte aPTT-Zielwert innerhalb der ersten sieben Tage nur in höchstens 29,3% der Fälle erreicht. Trotz dieser Tatsache konnten hohe Rekanalisationsraten von rund 77% erzielt werden. Es ist demnach naheliegend, dass das exakte Erreichen besagten Zielwertes von 50-60s für den Therapieerfolg nicht in der Form ausschlaggebend ist, wie erwartet worden war.

Wirft man einen Blick in die Literatur werden neben der rein antikoagulativen Therapie und der Hybridtherapie mit lokaler Lyse weitere Möglichkeiten der Therapie der akuten Pfortaderthrombose beschrieben, die oftmals im Rahmen einer möglichen Therapieeskalation genannt werden [107]. Es handelt sich um interventionelle, katheterbasierte Verfahren, wobei zwischen direkten und indirekten unterschieden werden

muss [70, 72]. In der Literatur wird das direkte, im Gegensatz zum indirekten Verfahren, als das erfolgreichere angesehen. Durch die Applikation des thrombolytischen Medikaments direkt in die Pfortader wird eine geringere Dosis benötigt und gleichzeitig größere Wirksamkeit erzielt [70]. Derartige Verfahren weisen in der Literatur zwar hohe Rekanalisationsraten auf, gehen aber oftmals mit nicht zu unterschätzenden Therapie-assoziierten Blutungen einher [75, 108]. Tatsächlich ist die aktuelle Datenlage zu derartigen Verfahren ausgesprochen dünn und es finden sich lediglich vereinzelte Fallberichte. Somit befinden sich diese Therapieformen noch im Stadium der experimentellen Erprobung und können nicht als Standard angesehen werden [7, 52]. Steht die Anwendung besagter interventioneller Verfahren zur Diskussion, muss allerdings folgender Aspekt bedacht werden: sollte im Laufe der Therapie eine Aggravation der Darmschädigung oder eine erst sekundär auftretende Darmischämie festgestellt werden und somit eine chirurgische Versorgung notwendig sein, ist die damit einhergehende Blutungsgefahr durch die systemische Wirkung der Thrombolysen nicht zu unterschätzen.

Zusätzlich könnte es eine Rolle spielen, ob der einbrachte Katheter proximal oder distal der Thrombose zu liegen kommt. Bei der direkten Lyse kommt der Katheter distal der entstandenen Thrombose zu liegen und löst diese vermeintlich schwerer, als wenn er mittels Hybridverfahren über eine Mesenterialvene proximal des Gerinnsels zu liegen kommt und das applizierte thrombolytisch wirksame Medikament so direkt mit dem Blutstrom zur lokalen Thrombose transportiert wird. Demnach bleiben interventionelle Verfahren riskant und sollten zu jeder Zeit hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profiles kritisch hinterfragt werden [57].

Eine weitere Alternative zu den bereits oben genannten Verfahren, die im Vergleich weniger invasiv erscheint und damit eventuell mit einer geringeren Komplikationsrate einhergehen könnte, ist die Gabe des lokalen Thrombolytikums intravenös über einen peripheren Venenverweilkatheter. In der Literatur wird dieses Verfahren bei lebensbedrohlichen Krankheitsbildern der aPVT empfohlen, da dies weniger traumatisch als operative Eingriffe und effektiver als antikoagulative Maßnahmen sein soll [109]. Da allerdings oftmals erst die durch den Rückstau der PV bis in die VMS verursachte Darmischämie einen lebensbedrohlichen Zustand hervorruft, wäre anzudenken, dass eine rein intravenös verabreichte thrombolytische Therapie nicht ausreichend ist. Primär müsste die bereits bestehende hämorrhagische Darminfarzierung operativ therapiert werden.

Summa summarum weist eine alleinige antikoagulative Therapie gute Ergebnisse durch eine hohe Rate an Rekanalisationen auf, womit die interventionellen Therapieansätze in Frage gestellt werden [82]. Rein antikoagulative Maßnahmen stellen das therapeutische Standardverfahren dar [59]. Abweichend davon stehen zusätzliche Optionen zur Verfügung. Im Vordergrund steht hierbei für Patienten mit ausgeprägter abdomineller Beschwerdesymptomatik oder akutem Abdomen das Hybridverfahren, da bei einem derartigen Befund die Indikation einer explorativen Laparotomie gegeben ist. Selbst wenn schlussendlich keine mesenteriale Infarzierung festgestellt werden kann, besteht nun die Möglichkeit über eine periphere mesenteriale Vene direkten Zugang zur mesenteriko-portalen Achse zu erhalten. Es kann somit eine interventionelle Thrombusfragmentierung sowie eine lokale Thrombolyse durchgeführt und auf diese Weise die Gefäßstromban in kurzer Zeit rekanalisiert werden. Folglich können weitere Komplikationen wie erneute Infarzierung minimiert werden. Die Erfolgsrate dieses Verfahrens liegt bei hohen 77,8%. Andere alternative Therapiemöglichkeiten sollten nur nach ausgewogener Abschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles Anwendung finden. Die Entscheidung und Durchführung der Therapie sollten demnach nicht nur individuell entschieden, sondern auch interdisziplinär an spezialisierten Zentren absolviert werden [96].

In der Literatur lag der längste beschriebene Beobachtungszeitraum hinsichtlich akuter Pfortaderthrombosen lediglich zwischen sieben [110] und acht Monaten [59]. Dementsprechend wurde in diesem Kollektiv eine *Follow Up* Untersuchung durchgeführt, um den Krankheitsverlauf nach Abschluss der Therapie beurteilen zu können und die posttherapeutische Lebensqualität zu erheben. Wir erzielten hierbei eine Beobachtungszeit von 69,3 Monaten. Somit ist die hier vorgestellte Untersuchung die Einzige, die einen mehrjährigen Nachsorgezeitraum abbildet. Tatsächlich sind die Überlebensergebnisse nach überstandener akuter Krankheitsphase exzellent. Nach einem Jahr lebten 78,2% der Patienten mit akuter Pfortaderthrombose, nach fünf Jahren 66,1% und nach zehn Jahren 62,4%. Ein wesentlicher prognostischer Faktor für den Überlebenszeitraum war das Vorliegen eines Malignoms. Daher wurde eine erneute Berechnung der Patienten unter Exklusion der Patienten mit simultan bestehendem Malignom durchgeführt und hieraus noch erfreulichere Überlebensraten bestimmt. Demnach lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 85,5%. Nach fünf Jahren betrug das mittlere Überleben 79,6% und nach zehn Jahren 75,1%.

Des Weiteren wurde untersucht, ob das gewählte therapeutische Verfahren einen Einfluss auf die Überlebenszeiten hat. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die mit rein antikoagulativen Maßnahmen behandelt wurden, und solchen, die eine lokal thrombolytische Therapie erhalten haben. Tatsächlich war der Beobachtungszeitraum der rein antikoagulativ Behandelten um 45 Monate länger als bei Patienten mit lokal thrombolytischer Therapie. Dieser Unterschied erreichte aber nicht das statistische Signifikanzniveau.

In der Literatur wurde ein derartiger Vergleich bislang noch nicht beschrieben. Nachzulesen sind hier nur Ergebnisse nach Gegenüberstellung von chirurgischen und konservativen Ansätzen bei Mesenterialvenenthrombosen. Diese haben bei einem *Follow Up* von 51 Monaten eine ähnliche Mortalität, Morbidität und Überlebensrate. Die peritherapeutische Mortalität innerhalb von 30 Tagen wurde in besagter Studie mit 19,2% berechnet [44]. In der hier vorliegenden Studie konnten weitaus bessere Ergebnisse erzielt werden. Die 30-Tages-Mortalität lag hier bei lediglich 5,8%.

Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten in dieser Studie außerdem Therapie-assoziierte, interventionsbedürftige Nachblutungen. Traten derartige Komplikationen auf, ging dies mit einem signifikant kürzeren Überleben einher. Dieser Parameter ist auch bereits Gegenstand anderer Studien gewesen. Überraschenderweise wird dort aber etwas Gegensätzliches beschrieben, nämlich dass Therapie-assoziierte Blutungskomplikationen und Mortalität nicht miteinander korrelieren [87]. Großteils traten die Ereignisse in der hier vorliegenden Studie in den ersten Monaten nach Therapiebeginn auf. Wurde diese Zeit überstanden, war das Risiko an einer Therapie-assoziierten Nachblutung zu versterben gering.

Ein weiterer Faktor, der einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte, war in der vorliegenden Arbeit insbesondere das Alter der Patienten. In der Literatur wird bestätigt, dass die Mortalität dieser Erkrankung mit höherem Alter ansteigt [111]. Damit stimmen die hier vorliegenden Ergebnisse überein. Außerdem konnte hier nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem zeitgleich bestehenden Malignom ein signifikant geringeres Gesamtüberleben aufwiesen. Auch diese Tatsache wurde bereits in weiteren Studien bekräftigt [17].

Das Auftreten einer aPVT bei einem HCC wird in der Literatur als der Faktor beschrieben, der den stärksten prognostischen Indikator in Hinblick auf ein verkürztes Gesamtüberleben aufweist. Das Überleben ist hierbei sowohl von den Komorbiditäten der Patienten aber auch

von Tumorcharakteristika abhängig und wird zwischen fünf Monaten und fünf Jahren angegeben [94]. In der hier vorliegenden Studie erreichte kein einziger Patient mit simultan bestehendem Malignom ein Überleben von fünf Jahren. Das mittlere Überleben in dem hier untersuchten Gesamtkollektiv betrug bei Patienten mit Malignom lediglich 25 Monate.

Erstaunlicherweise konnte in der hier vorliegenden Studie außerdem festgestellt werden, dass Patienten mit diagnostizierter prothrombotischer Gerinnungsstörung signifikant länger lebten. Die Überlegung, dass derartige Patienten bereits in jungen Jahren erkranken und deshalb ein längeres Gesamtüberleben aufweisen, konnte in dieser Studie allerdings nicht bestätigt werden. Der Grund bleibt weiterhin unklar. Ein Erklärungsansatz könnte möglicherweise darin liegen, dass dieses Patientenkollektiv im weiteren Verlauf eine intensivere medizinische Betreuung erfahren hat.

Sollte sich der Thrombus aus der Pfortader bis in die VMS erstrecken, liegen in der vorliegenden Literatur divergierende Ergebnisse vor. Allerdings ist die Datenbasis hierzu ausgesprochen spärlich. *Janssen et al.* beschreiben, dass das Auftreten einer aPVT mit Beteiligung der VMS das Überleben zwar reduziert, aber ohne statistisch signifikanten Unterschied wäre [17]. Eine andere Studie hingegen stellt fest, dass Patienten, die eine aPVT mit einer VMS-Beteiligung aufweisen, eine signifikant reduzierte Überlebensprognose haben, und dass nach drei Jahren nur noch 36,4% der Patienten am Leben waren [41].

Im Hinblick auf das Auftreten von thrombotischen Rezidiven finden sich in der aktuellen Literatur kaum publizierte Studien [112]. Die Häufigkeit des Rezidivs bleibt aufgrund der unzureichenden Studienlage demnach weitgehend ungeklärt [113]. Dennoch gibt es vereinzelt Veröffentlichungen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Re-Thrombose bei aPVT, die aber nur ein kleines Untersuchungskollektiv aufweisen. Eine Studie aus dem Jahr 2018 sprach hierbei von einer Rezidivrate von 10% bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden [114]. Eine weitere Arbeit gab eine Rezidivrate von 11% bei interventionellen Verfahren mit direktem Zugang an [115]. Untersuchungen hinsichtlich des Hybridverfahrens zeigten sogar eine Rezidivrate von 20% [68].

In der hier vorliegenden Arbeit waren diese Ergebnisse weitaus besser. Es konnte gezeigt werden, dass Rezidive im Rahmen der Erkrankung der akuten Pfortaderthrombose tatsächlich ausgesprochen selten waren und nur in 5% der Fälle vorkamen. Faktoren, die hierauf signifikanten Einfluss zeigten, waren das Vorhandensein von mindestens zwei

prothrombotischen Risikofaktoren, wie z.B. prokoagulative Gerinnungsstörungen, Malignome oder vorangegangene, intraabdominelle Operationen. Multiple Risikofaktoren verstärken somit ihr thrombogenes Potential. Ebenso war das Risiko eines Rezidivs erhöht, wenn bereits Vorerkrankungen wie z.B. Dialysepflichtigkeit oder eine Herzinsuffizienz bestanden.

Zusammenfassend beeinflussen in der hier vorliegenden Studie insbesondere die Faktoren Alter, Malignom und prokoagulative Gerinnungsstörungen das Gesamtüberleben.

Des Weiteren hatten allgemeine- und Therapie-assoziierte Komplikationen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Beide zuletzt genannten Parameter waren in der hier vorliegenden Arbeit außerdem mit einem kürzeren spezifischen Überleben assoziiert. Dies heißt, dass Patienten an direkten Folgen der PVT verstarben, was hauptsächlich wenige Monate nach Therapiebeginn zu beobachten war. Folglich kam es in der weiteren Beobachtungszeit zu keinen weiteren Mortalitäten in Zusammenhang mit der aPVT.

Ein wesentlicher Aspekt in der Behandlung von Patienten mit aPVT besteht außerdem darin, eine möglichst hohe posttherapeutische Lebensqualität zu erzielen. Dieser Aspekt ist bislang in der aktuellen Literatur noch nicht beschrieben worden. Wir haben daher eine Lebensqualitätsuntersuchung per GLQI-Fragebogen durchgeführt und konnten eine Rücklaufquote von 80% verzeichnen.

Der Faktor „Lebensqualität“ hat in der Medizin einen immer zentraler werdenden Stellenwert [116], wobei die Definition wie folgt lautet:

“Lebensqualität ist eine persönliche Wahrnehmung des eigenen körperlichen und psychischen Befindens und der sozialen Integration einer Person, nach Einbeziehung des Einflusses von Krankheit und Behandlung [90].“

Nachdem die beiden untersuchten Behandlungsverfahren hinsichtlich der Mortalität keine relevanten Unterschiede aufwiesen und die langfristigen Behandlungsergebnisse ausgesprochen erfreulich waren, liegt nun ein besonderes Augenmerk auf der posttherapeutischen Lebensqualität [117].

Vor Beginn der vorliegenden Studie wurde in dieser Institution angenommen, dass Patienten, die an einer akuten Pfortaderthrombose erkrankt waren, aufgrund der mit dieser

Erkrankung einhergehenden Komplikationen eine deutlich verminderte Lebensqualität aufweisen würden. In der vorliegenden Arbeit wurde unter anderem ein Vergleich mit einem gesunden, standardisierten Vergleichskollektiv durchgeführt. Die Lebensqualitätsparameter blieben zwar in allen Dimensionen unter dem Wert der Gesunden, der Unterschied betrug aber lediglich 25%.

Überraschenderweise hatten die zu vergleichenden Therapiemöglichkeiten und Rekanalisationsraten keinen signifikanten Einfluss auf die posttherapeutische Lebensqualität. Des Weiteren fiel auf, dass Patienten, die während ihres Aufenthaltes einer operativen Therapie unterzogen wurden, eine geringere Lebensqualität aufwiesen. In der Literatur wird insbesondere ein aufgetretenes Kurzdarmsyndrom mit der posttherapeutischen Lebensqualität assoziiert. Das Risiko postoperativ ein Malabsorptionssyndrom zu erleiden, steigt mit dem Ausmaß der Darmresektion [108]. Insbesondere Patienten, die in Folge dieser Erkrankung an einem derartigen Syndrom leiden, weisen eine deutlich reduzierte Lebensqualität auf. Der Gedanke, dass derartige Patienten niemandem zur Last fallen wollen, steht hierbei im Vordergrund [85]. Demnach erzeugt das Auftreten eines Kurzdarmsyndroms nicht nur physische, sondern auch psychische Belastung. Aufgrund dessen ist es umso wichtiger enterale Resektionen zu jeder Zeit nur so sparsam wie möglich durchzuführen [52]. In dem hier beschriebenen Kollektiv trat ein Kurzdarmsyndrom bei aPVT bei lediglich vier Patienten auf (7,7%). Eine Lebensqualitätsanalyse konnte bei dieser speziellen Patientengruppe in der hier vorliegenden Studie aber leider nicht durchgeführt werden, da nur ein Patient mit KDS den Fragebogen zurücksendete und sich somit kein validierter Vergleich ergeben würde.

Abschließend lässt sich sagen, dass in dem hier untersuchten Kollektiv am Universitätsklinikum Düsseldorf die mitunter sehr schwere Erkrankung der akuten Pfortaderthrombose bei entsprechender Therapie eine annehmbare posttherapeutische Lebensqualität zu beobachten ist.

Zuletzt sollte festgehalten werden, dass die Empfehlungen hinsichtlich der Therapie der akuten Pfortaderthrombose bislang durchaus divergent sind. Das primäre Ziel sollte in jedem Fall die Rekanalisation der Pfortader sein [7]. Überwiegend wird die primäre Antikoagulation als Erstlinien-Therapie beschrieben [16, 66], womit gute Rekanalisationsergebnisse erzielt werden können. Zudem birgt diese Therapie die Vorteile

des kürzeren stationären Krankenhausaufenthaltes und der posttherapeutisch guten Lebensqualität wie in der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte.

Sollten Patienten aber eine ausgeprägte abdominelle Beschwerdesymptomatik bis hin zu einem akuten Abdomen entwickeln, stellt die lokal thrombolytische Therapie mittels Hybridverfahren eine oftmals lebensrettende Behandlungsoption dar. Hierbei kann nach explorativer Laparotomie gegebenenfalls direkt eine enterale Resektion erfolgen und ein Katheter über eine Mesenterialvene bis in die PV vorgeschoben werden, um das lokal thrombolytisch wirkende Medikament zu verabreichen (siehe Abbildung 6: Lysekontrolle im Verlauf). Eine Gefäßrekanalisation kann somit oftmals schneller erzielt werden. Demnach würde eine Aggravation der bestehenden Darmschädigung vermieden werden. Zu bedenken bleibt aber weiterhin das höhere Blutungsrisiko und der längere Krankenhausaufenthalt dieses Behandlungsverfahrens.

Des Weiteren könnte die lokale Lyse auch über direkte oder indirekte interventionelle Verfahren verabreicht werden [70]. Diese erscheinen auf den ersten Blick zwar weniger invasiv, sind aber aufgrund von Studien mit lediglich sehr geringen Fallzahlen nicht etabliert [7, 52] und weisen ein ebenso hohes Blutungsrisiko auf [71]. Zudem kommt bei der direkten interventionellen Thrombolyse der Lysekatheter distal der Thrombusformation zu liegen und löst diesen vermutlich schlechter als bei der proximalen Lage des Katheters mittels Hybridverfahren. Das verabreichte Medikament läuft beim Hybridverfahren vorteilhafterweise in Richtung des Blutstroms. Sollte bei direkten oder indirekten interventionellen Verfahren im postinterventionellen Verlauf aber dennoch die Notwendigkeit einer enteralen Resektion bestehen, ist das perioperative Blutungsrisiko keinesfalls zu vernachlässigen.

Ein weiteres selten praktiziertes Verfahren besteht in der Applikation thrombolytisch wirkender Medikamente über einen peripheren Venenverweilkatheter. Hierzu finden sich jedoch nur wenige Publikationen [69]. Zu diskutieren wäre hierbei aber, inwiefern das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv beeinflusst wird. Es besteht ein höheres Blutungsrisiko als bei rein antikoagulativen Maßnahmen, die bereits gute Rekanalisationsergebnisse erzielen [8], und auch in diesem Fall könnte eine sekundär notwendige operative Versorgung mit Risiken behaftet sein.

Ferner findet man in der aktuellen Literatur auch Angaben über eine chirurgisch durchgeführte Thrombektomie bei akuter Pfortaderthrombose. Die Meinungen hierzu sind allerdings divergent. Einige Studien sprechen sich für ein derartiges Verfahren aus, da der lokal bestehende Thrombus direkt entfernt und auf eine lokal thrombolytische Therapie

verzichtet werden könnte sowie Lyse-assoziierte Blutungskomplikationen minimiert wären [118]. Andererseits ist in den meisten Fällen von einer Thrombus-induzierten Intimaentzündung auszugehen, die mit einem deutlich erhöhten Re-Thrombosierungsrisiko behaftet ist.

Aufgrund der eben beschriebenen, vollkommen unterschiedlichen Therapiekonzepte bestehen weiterhin Unklarheiten, wie die Therapie eines Patienten mit aPVT optimaler Weise durchgeführt werden kann. Da das Beschwerdebild sehr vielfältig ist, empfiehlt sich eine individualisierte Herangehensweise. In der hier vorliegenden Studie konnte eine große Datenbasis hinsichtlich der differentiellen Therapie der akuten Pfortaderthrombose generiert werden. Folglich wurde eine Empfehlung hinsichtlich des Therapiemanagements dieser Erkrankung ausgearbeitet. Diese ist im folgenden Behandlungsalgorithmus übersichtlich dargestellt. Bei allen Patienten mit geringem klinischen Beschwerdebild stellt die Antikoagulation den primären Behandlungsstandard dar. Bei ausgeprägten Beschwerden bis hin zu einem akuten Abdomen oder auffälligen Laborparametern (Laktat $\geq 2\text{mmol/l}$, CRP $\geq 15\text{mg/dl}$ sowie D-Dimere $\geq 20\text{mg/l}$) sollte die Indikation zur explorativen Laparotomie gestellt werden. Anschließend sollte nach Zustand des Patienten und Stadium der Darmischämie abgewogen werden, ob die Einlage eines Lysekatheters erfolgen kann (siehe Abb. 22).

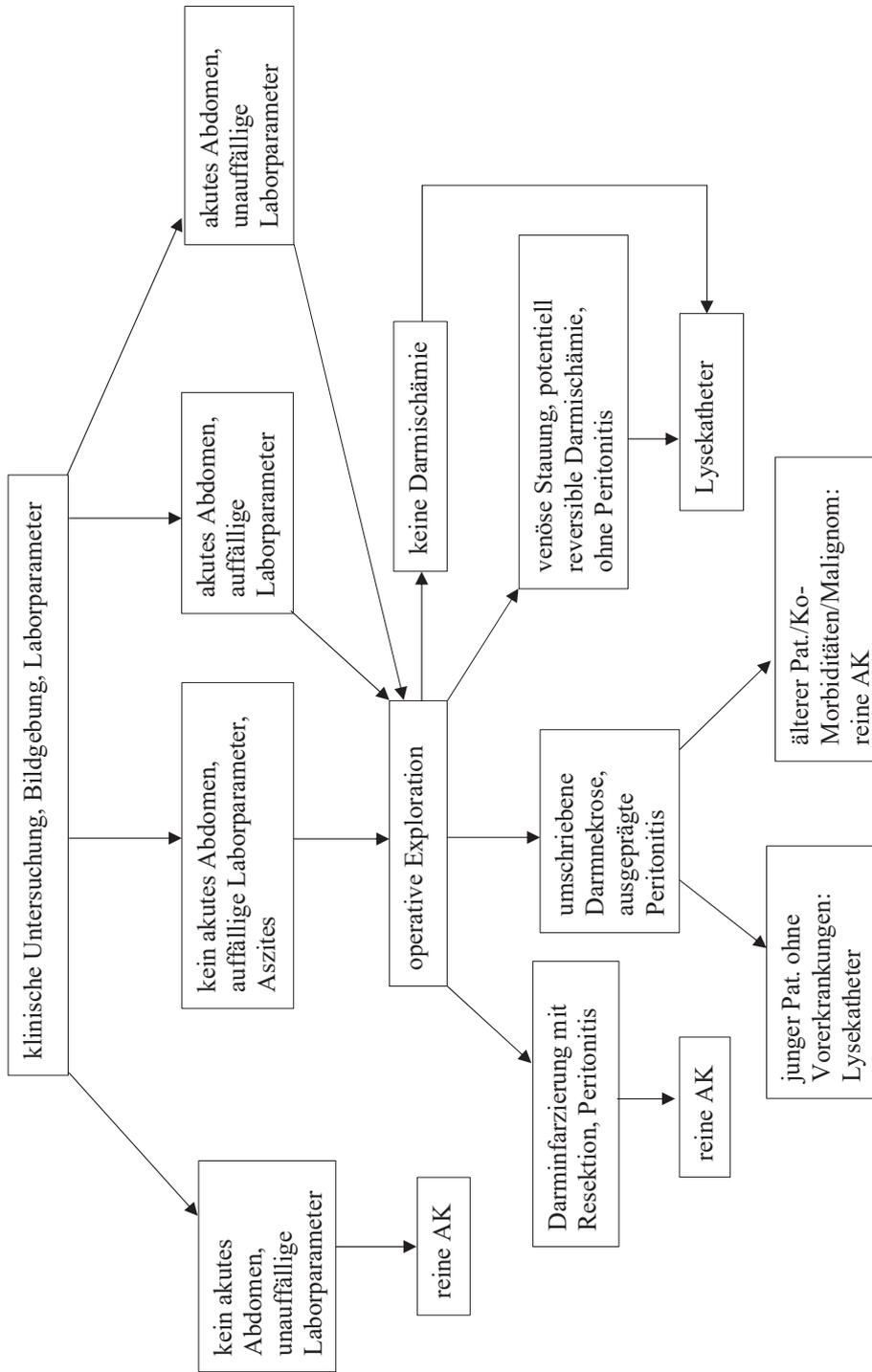


Abb. 22: Behandlungsalgorithmus der aPVT

4.1 Limitationen der Studie

Trotz der umfangreichen Ergebnisse dieser Studie sollte auf die Limitationen der Arbeit aufmerksam gemacht werden. Sieht man sich die Literatur an, zählt diese Studie im Vergleich hinsichtlich der Anzahl der Patienten zu den größten, unizentrischen Studien. In Anbetracht der niedrigen Inzidenz von 0,7/100.000/Jahr [60] ist die Anzahl von 52 eingeschlossenen Patienten vergleichsweise hoch. Dennoch ist es schwierig an diesem Kollektiv statistisch valide Untersuchungen anzustellen. Eine multizentrische Untersuchung zum Thema der differentiellen Therapie der akuten Pfortaderthrombose wäre daher wünschenswert.

Zudem ist das untersuchte Gesamtkollektiv naturgemäß heterogen. Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Therapiegruppen eingeteilt. Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße und der im retrospektiven Zusammenhang fehlenden Randomisierung oder „*matched pairs*“ fehlt die direkte Vergleichbarkeit. Abhilfe könnte durch ein prospektives Studienkonzept geschaffen werden.

4.2 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten zur differentiellen Therapie der akuten Pfortaderthrombose generiert. Ziel dieser Studie war die Erhebung prognostischer Faktoren hinsichtlich der Gefäßdurchgängigkeit sowie behandlungsassoziierte Komplikationen und Langzeitergebnisse. Besonderes Augenmerk fiel hierbei auf das Therapiemanagement. Da nicht nur das objektive Therapieergebnis, sondern auch die subjektive Patientenzufriedenheit entscheidend ist, wurde außerdem die posttherapeutische Lebensqualität erhoben. Es wurden therapeutisch zwei Hauptgruppen miteinander verglichen: 1. Patienten, die anhand reiner antikoagulativer Maßnahmen und 2. Patienten, die mittels lokal thrombolytischer Therapie über einen interventionell oder chirurgisch eingebrachten Katheter plus Antikoagulation behandelt wurden.

Hinsichtlich dieses Krankheitsbildes ist die Datenlage in der Literatur ausgesprochen spärlich. Es resultieren vermehrt Diskussionen über mögliche Behandlungsformen, die lediglich anhand retrospektiver Studien mit kleiner Fallzahl beschrieben wurden.

In dieser Arbeit konnte veranschaulicht werden, dass beide Therapiemöglichkeiten gangbar sind. Es konnte anhand der vorliegenden Resultate gezeigt werden, dass in beiden therapeutischen Gruppen hohe Rekanalisationsraten von rund 77% erreicht werden konnten.

Diese Ergebnisse sind noch besser als in der aktuellen Literatur beschrieben [8, 63, 66]. Welchem Behandlungsverfahren primär der Vorzug gegeben werden sollte, hängt vom Schweregrad des Zustands in der Akutsituation ab. Faktoren, die allerdings nicht außer Acht zu lassen werden sollten, sind Therapie-assoziierte, interventionsbedürftige Blutungen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, aber auch die Lebensqualität, die in der Gruppe der rein antikoagulativ behandelten Patienten besser war. Somit ist die antikoagulative Therapie das Verfahren der ersten Wahl.

Bei jedoch ausgeprägter abdomineller Beschwerdesymptomatik bietet sich das Verfahren der explorativen Laparotomie in Kombination mit der lokal thrombolytischen Therapie an. Auch hier konnte eine Rekanalisationsrate von 77,8% erreicht werden. Die Lebensqualität war nur geringfügig schlechter. Die Krankenhausaufenthalte waren allerdings länger und die Häufigkeit therapie-assoziierte Blutungsereignisse höher. In Anbetracht des häufig akut vital bedrohlichen Allgemeinzustandes dieser Patienten bei initialer Vorstellung, sind die Behandlungsergebnisse dieses Kollektivs aber ausgesprochen erfreulich.

Nicht nur das Therapieergebnis, sondern auch die Prognose dieser Erkrankung war mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 75,1% sehr hoch. Das Überleben wurde maßgeblich nicht von der Krankheit selbst, sondern von individuellen Patientencharakteristika und allgemeinen- sowie Behandlungs-assoziierten Komplikationen beeinflusst.

Die posttherapeutische Lebensqualität, der an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelten Patienten mit aPVT, lag zwar 25% unter der standardisierten Lebensqualität einer gesunden Vergleichspopulation, unterschied sich aber nicht signifikant zwischen den unterschiedlichen Therapiegruppen.

Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund des retrospektiven Studiendesigns limitiert. Zur Etablierung von Behandlungs-spezifischen Leitlinien, die bislang noch nicht existent sind, sind prospektive, multizentrische Untersuchungen wünschenswert, um die entsprechende Datengrundlage zu schaffen. Es sollten prospektive Studienkonzepte mit hoher Patientenzahl konzipiert werden, um weitere, auf dieser Arbeit aufbauende Ergebnisse zu erhalten. Eine enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Internisten Gerinnungsphysiologen und Radiologen sollte weiterhin im Vordergrund stehen, um diese Erkrankung zu behandeln und deren Komplikationen zu vermeiden [96].

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Shrikantaiah, V.C., Basappa, M., Hazrika, S., Ravindranath, R., 2018. Study of surgical anatomy of portal vein of liver segments by cast method and its clinical implications. *Anat. Cell Biol.* 51, 232–235. <https://doi.org/10.5115/acb.2018.51.4.232>
2. Sureka, B., Patidar, Y., Bansal, K., Rajesh, S., Agrawal, N., Arora, A., 2015. Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. *Br. J. Radiol.* 88, 20150326–20150326. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150326>
3. Balfour, G.W., Stewart, T.G., 1869. Case of Enlarged Spleen Complicated with Ascites, Both Depending upon Varicose Dilatation and Thrombosis of the Portal Vein. *Edinb. Med. J.* 14, 589–598.
4. Ogren, M., Bergqvist, D., Bjorck, M., Acosta, S., Eriksson, H., Sternby, N.H., 2006. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 12, 2115–2119. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i13.2115>
5. Handa, P., Crowther, M., Douketis, J.D., 2014. Portal vein thrombosis: a clinician-oriented and practical review. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* 20, 498–506. <https://doi.org/10.1177/1076029612473515>
6. Werner, K.T., Sando, S., Carey, E.J., Vargas, H.E., Byrne, T.J., Douglas, D.D., Harrison, M.E., Rakela, J., Aqel, B.A., 2013. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig. Dis. Sci.* 58, 1776–1780. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2548-y>
7. Hoekstra, J., Janssen, H.L.A., 2009. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth. J. Med.* 67, 46–53.
8. Delgado, M.G., Seijo, S., Yepes, I., Achécar, L., Catalina, M.V., García-Criado, A., Abraldes, J.G., de la Peña, J., Bañares, R., Albillos, A., Bosch, J., García-Pagán, J.C., 2012. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 10,

776–783. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.012>

9. Acosta, S., Ogren, M., Sternby, N.-H., Bergqvist, D., Bjorck, M., 2005. Mesenteric venous thrombosis with transmural intestinal infarction: a population-based study. *J. Vasc. Surg.* 41, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.10.011>
10. Kim, H.S., Patra, A., Khan, J., Arepally, A., Streiff, M.B., 2005. Transhepatic catheter-directed thrombectomy and thrombolysis of acute superior mesenteric venous thrombosis. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 16, 1685–1691.
11. Chawla, Y.K., Bodh, V., 2015. Portal vein thrombosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 5, 22–40. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.12.008>
12. Ponziani, F.R., Zocco, M.A., Campanale, C., Rinninella, E., Tortora, A., Di Maurizio, L., Bombardieri, G., De Cristofaro, R., De Gaetano, A.M., Landolfi, R., Gasbarrini, A., 2010. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J. Gastroenterol.* 16, 143–155. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i2.143>
13. De Gaetano, A.M., Lafortune, M., Patriquin, H., De Franco, A., Aubin, B., Paradis, K., 1995. Cavernous transformation of the portal vein: patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. *Am. J. Roentgenol.* 165, 1151–1155. <https://doi.org/10.2214/ajr.165.5.7572494>
14. Amitrano, L., Guardascione, M.A., Brancaccio, V., Margaglione, M., Manguso, F., Iannaccone, L., Grandone, E., Balzano, A., 2004. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 40, 736–741. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.01.001>
15. Chawla, Y., Duseja, A., Dhiman, R.K., 2009. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 30, 881–894. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04116.x>
16. Webster, G.J.M., Burroughs, A.K., Riordan, S.M., 2005. Review article: portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21,

1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02301.x>

17. Janssen, H.L., Wijnhoud, A., Haagsma, E.B., van Uum, S.H., van Nieuwkerk, C.M., Adang, R.P., Chamuleau, R.A., van Hattum, J., Vleggaar, F.P., Hansen, B.E., Rosendaal, F.R., van Hoek, B., 2001. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 49, 720–724. <https://doi.org/10.1136/gut.49.5.720>

18. Sogaard, K.K., Astrup, L.B., Vilstrup, H., Gronbaek, H., 2007. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol.* 7, 34. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-34>

19. Denninger, M.H., Chait, Y., Casadevall, N., Hillaire, S., Guillin, M.C., Bezeaud, A., Erlinger, S., Briere, J., Valla, D., 2000. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatol. Baltim. Md* 31, 587–591. <https://doi.org/10.1002/hep.510310307>

20. Valla, D., Casadevall, N., Huisse, M.G., Tulliez, M., Grange, J.D., Muller, O., Binda, T., Varet, B., Rueff, B., Benhamou, J.P., 1988. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 94, 1063–1069. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90567-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90567-7)

21. Chait, Y., Condat, B., Cazals-Hatem, D., Rufat, P., Atmani, S., Chaoui, D., Guilmin, F., Kiladjian, J.J., Plessier, A., Denninger, M.H., Casadevall, N., Valla, D., Brière, J.B., 2005. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br. J. Haematol.* 129, 553–560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05490.x>

22. De Stefano, V., Teofili, L., Leone, G., Michiels, J.J., 1997. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 23, 411–418. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996117>

23. Kiladjian, J.-J., Cervantes, F., Leebeek, F.W.G., Marzac, C., Cassinat, B., Chevret, S., Cazals-Hatem, D., Plessier, A., Garcia-Pagan, J.-C., Darwish Murad, S., Raffa, S.,

Janssen, H.L.A., Gardin, C., Cereja, S., Tonetti, C., Giraudier, S., Condat, B., Casadevall, N., Fenaux, P., Valla, D.C., 2008. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 111, 4922–4929. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-125328>,
<https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000182156.71059.B7>

24. Tefferi, A., Thiele, J., Orazi, A., Kvasnicka, H.M., Barbui, T., Hanson, C.A., Barosi, G., Verstovsek, S., Birgegard, G., Mesa, R., Reilly, J.T., Gisslinger, H., Vannucchi, A.M., Cervantes, F., Finazzi, G., Hoffman, R., Gilliland, D.G., Bloomfield, C.D., Vardiman, J.W., 2007. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 110, 1092–1097. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-083501>

25. Trebicka, J., Strassburg, C.P., 2014. Etiology and Complications of Portal Vein Thrombosis. *Viszeralmedizin* 30, 375–380. <https://doi.org/10.1159/000369987>

26. Luo, J.C., Hwang, S.J., Wu, J.C., Li, C.P., Hsiao, L.T., Lai, C.R., Chiang, J.H., Lui, W.Y., Chang, F.Y., Lee, S.D., 1999. Paraneoplastic syndromes in patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer* 86, 799–804.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990901\)86:5<799::aid-cnrcr15>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<799::aid-cnrcr15>3.0.co;2-#)

27. Landman, C., Nahon, S., Cosnes, J., Bouhnik, Y., Brixi-Benmansour, H., Bouguen, G., Colombel, J.-F., Savoye, G., Coffin, B., Abitbol, V., Filippi, J., Laharie, D., Moreau, J., Veyrac, M., Allez, M., Marteau, P., 2013. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 19, 582–589.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31827eea5f>

28. Grainge, M.J., West, J., Card, T.R., 2010. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet Lond. Engl.* 375, 657–663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61963-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61963-2)

29. Brink, J.S., Brown, A.K., Palmer, B.A., Moir, C., Rodeberg, D.R., 2003. Portal vein thrombosis after laparoscopy-assisted splenectomy and cholecystectomy. *J. Pediatr.*

Surg. 38, 644–647. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2003.50144>

30. Hassn, A.M., Al-Fallouji, M.A., Ouf, T.I., Saad, R., 2000. Portal vein thrombosis following splenectomy. *Br. J. Surg.* 87, 362–373. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01383-16.x>

31. Boxer, M.A., Braun, J., Ellman, L., 1978. Thromboembolic risk of postsplenectomy thrombocytosis. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960* 113, 808–809. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1978.01370190030004>

32. Skarsgard, E., Doski, J., Jaksic, T., Wesson, D., Shandling, B., Ein, S., Babyn, P., Heiss, K., Hu, X., 1993. Thrombosis of the portal venous system after splenectomy for pediatric hematologic disease. *J. Pediatr. Surg.* 28, 1109–1112. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(93\)90141-7](https://doi.org/10.1016/0022-3468(93)90141-7)

33. Soyer, T., Ciftci, A.O., Tanyel, F.C., Senocak, M.E., Büyükpamukçu, N., 2006. Portal vein thrombosis after splenectomy in pediatric hematologic disease: risk factors, clinical features, and outcome. *J. Pediatr. Surg.* 41, 1899–1902. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.06.019>

34. van't Riet, M., Burger, J.W., van Muiswinkel, J.M., Kazemier, G., Schipperus, M.R., Bonjer, H.J., 2000. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br. J. Surg.* 87, 1229–1233. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01514.x>

35. Ikeda, M., Sekimoto, M., Takiguchi, S., Kubota, M., Ikenaga, M., Yamamoto, H., Fujiwara, Y., Ohue, M., Yasuda, T., Imamura, H., Tatsuta, M., Yano, M., Furukawa, H., Monden, M., 2005. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. *Ann. Surg.* 241, 208–216. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000151794.28392.a6>

36. Yoshiya, S., Shirabe, K., Nakagawara, H., Soejima, Y., Yoshizumi, T., Ikegami, T., Yamashita, Y.-I., Harimoto, N., Nishie, A., Yamanaka, T., Maehara, Y., 2014. Portal vein thrombosis after hepatectomy. *World J. Surg.* 38, 1491–1497.

<https://doi.org/10.1007/s00268-013-2440-8>

37. Reddy, S.K., Barbas, A.S., Turley, R.S., Steel, J.L., Tsung, A., Marsh, J.W., Geller, D.A., Clary, B.M., 2011. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB* 13, 494–502. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00330.x>
38. Kuboki, S., Shimizu, H., Ohtsuka, M., Kato, A., Yoshitomi, H., Furukawa, K., Takayashiki, T., Takano, S., Okamura, D., Suzuki, D., Sakai, N., Kagawa, S., Miyazaki, M., 2015. Incidence, risk factors, and management options for portal vein thrombosis after hepatectomy: a 14-year, single-center experience. *Am. J. Surg.* 210, 878-885.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.11.021>
39. Hunninghake, J., Murray, B.P., Ferraro, D., Gancayco, J., 2018. Acute intestinal ischaemia from a portal vein thrombosis in a young female smoker on an oral contraceptive. *BMJ Case Rep.* 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225135>
40. Efremidou, E.I., Kouklakis, G., Tsirogianni, O., Courcoutsakis, N., Manolas, K.J., Liratzopoulos, N., 2009. Massive intestinal ischemia, a rare complication of oral contraceptive-induced mesenteric venous thrombosis: a case report and review of literature. *Cases J.* 2, 7416. <https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-7416>
41. Rhee, R.Y., Gloviczki, P., Mendonca, C.T., Petterson, T.M., Serry, R.D., Sarr, M.G., Johnson, C.M., Bower, T.C., Hallett, J.W.J., Cherry, K.J.J., 1994. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J. Vasc. Surg.* 20, 688–697. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(94\)70155-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(94)70155-5)
42. Plessier, A., Rautou, P.-E., Valla, D.-C., 2012. Management of hepatic vascular diseases. *J. Hepatol.* 56 Suppl 1, S25-38. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(12\)60004-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(12)60004-X)
43. Sharma, A.M., Zhu, D., Henry, Z., 2016. Portal vein thrombosis: When to treat and how? *Vasc. Med. Lond. Engl.* 21, 61–69. <https://doi.org/10.1177/1358863X15611224>
44. Brunaud, L., Antunes, L., Collinet-Adler, S., Marchal, F., Ayav, A., Bresler, L., Boissel, P., 2001. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative

management. *J. Vasc. Surg.* 34, 673–679. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.117331>

45. Van Gansbeke, D., Avni, E.F., Delcour, C., Engelholm, L., Struyven, J., 1985. Sonographic features of portal vein thrombosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 144, 749–752. <https://doi.org/10.2214/ajr.144.4.749>

46. Parvey, H.R., Raval, B., Sandler, C.M., 1994. Portal vein thrombosis: imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 162, 77–81. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.1.8273695>

47. Hidajat, N., Stobbe, H., Griesshaber, V., Felix, R., Schroder, R.J., 2005. Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 46, 336–343. <https://doi.org/10.1080/02841850510021157>

48. Tessler, F.N., Gehring, B.J., Gomes, A.S., Perrella, R.R., Ragavendra, N., Busuttill, R.W., Grant, E.G., 1991. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 157, 293–296. <https://doi.org/10.2214/ajr.157.2.1853809>

49. Lee, H.-K., Park, S.J., Yi, B.-H., Yeon, E.-K., Kim, J.H., Hong, H.-S., 2008. Portal vein thrombosis: CT features. *Abdom. Imaging* 33, 72–79. <https://doi.org/10.1007/s00261-007-9200-x>

50. Kumar, S., Sarr, M.G., Kamath, P.S., 2001. Mesenteric venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 345, 1683–1688. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010076>

51. Kocher, G., Himmelmann, A., 2005. Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases. *Swiss Med. Wkly.* 135, 372–376.

52. Condat, B., Valla, D., 2006. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 505–515. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0577>

53. Praktiknjo, J., Trebicka, M., 2016. Vaskuläre Erkrankungen der Leber. *Gastroenterologie up2date*; 12 (02): 99-117; <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106361>

54. Divino, C.M., Park, I.S., Angel, L.P., Ellozy, S., Spiegel, R., Kim, U., 2001. A retrospective study of diagnosis and management of mesenteric vein thrombosis. *Am. J.*

Surg. 181, 20–23. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00532-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00532-8)

55. Abraham, M.N., Mathiason, M.A., Kallies, K.J., Cogbill, T.H., Shapiro, S.B., 2011. Portomesenteric venous thrombosis: a community hospital experience with 103 consecutive patients. *Am. J. Surg.* 202, 759–63; discussion 763-764. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.06.039>

56. Morasch, M.D., Ebaugh, J.L., Chiou, A.C., Matsumura, J.S., Pearce, W.H., Yao, J.S., 2001. Mesenteric venous thrombosis: a changing clinical entity. *J. Vasc. Surg.* 34, 680–684. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.116965>

57. Gerwing, M., Wilms, C., Heinzow, H., Sporns, P.B., Heindel, W., Schmidt, H., Wildgruber, M., Kohler, M., 2019. Escalating interventional recanalization therapy in non-cirrhotic, non-malignant acute portal vein thrombosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 31, 1584–1591. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001559>

58. Ferro, C., Rossi, U.G., Bovio, G., Dahamane, M., Centanaro, M., 2007. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 30, 1070–1074. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9137-z>

59. Plessier, A., Darwish-Murad, S., Hernandez-Guerra, M., Consigny, Y., Fabris, F., Trebicka, J., Heller, J., Morard, I., Lasser, L., Langlet, P., Denninger, M.-H., Vidaud, D., Condat, B., Hadengue, A., Primignani, M., Garcia-Pagan, J.-C., Janssen, H.L.A., Valla, D., 2010. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatol. Baltim. Md* 51, 210–218. <https://doi.org/10.1002/hep.23259>

60. Rajani, R., Bjornsson, E., Bergquist, A., Danielsson, A., Gustavsson, A., Grip, O., Melin, T., Sangfelt, P., Wallerstedt, S., Almer, S., 2010. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 32, 1154–1162. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04454.x>

61. Glenister, K.M., Corke, C.F., 2004. Infarcted intestine: a diagnostic void. *ANZ J.*

Surg. 74, 260–265. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2004.02956.x>

62. Ozkan, U., Oğuzkurt, L., Tercan, F., Tokmak, N., 2006. Percutaneous transhepatic thrombolysis in the treatment of acute portal venous thrombosis. *Diagn. Interv. Radiol. Ank. Turk.* 12, 105–107.

63. Hall, T.C., Garcea, G., Metcalfe, M., Bilku, D., Dennison, A.R., 2011. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J. Surg.* 35, 2510–2520. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1198-0>

64. Baril, N., Wren, S., Radin, R., Ralls, P., Stain, S., 1996. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am. J. Surg.* 172, 449–52; discussion 452-453. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(96\)00220-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00220-6)

65. Priyanka, P., Kupec, J.T., Krafft, M., Shah, N.A., Reynolds, G.J., 2018. Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in patients with and without Cirrhosis. *Int. J. Hepatol.* 2018, 8432781. <https://doi.org/10.1155/2018/8432781>

66. Turnes, J., Garcia-Pagan, J.C., Gonzalez, M., Aracil, C., Calleja, J.L., Ripoll, C., Abraldes, J.G., Banares, R., Villanueva, C., Albillos, A., Ayuso, J.R., Gilabert, R., Bosch, J., 2008. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 6, 1412–1417. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.07.031>

67. Yang, S.-F., Liu, B.-C., Ding, W.-W., He, C.-S., Wu, X.-J., Li, J.-S., 2014. Initial transcatheter thrombolysis for acute superior mesenteric venous thrombosis. *World J. Gastroenterol.* 20, 5483–5492. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5483>

68. Loss, M., Lang, S.A., Uller, W., Wohlgemuth, W.A., Schlitt, H.J., 2014. Combined surgical and interventional therapy of acute portal vein thrombosis without cirrhosis: a new effective hybrid approach for recanalization of the portal venous system. *J. Am. Coll. Surg.* 218, e79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.010>

69. Benmassaoud, A., AlRubaiy, L., Yu, D., Chowdary, P., Sekhar, M., Parikh, P.,

Finkel, J., See, T.C., O'Beirne, J., Leithead, J.A., Patch, D., 2019. A stepwise thrombolysis regimen in the management of acute portal vein thrombosis in patients with evidence of intestinal ischaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, 1049–1058.

<https://doi.org/10.1111/apt.15479>

70. Liu, F.-Y., Wang, M.-Q., Fan, Q.-S., Duan, F., Wang, Z.-J., Song, P., 2009. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *World J. Gastroenterol.* 15, 5028–5034.

<https://doi.org/10.3748/wjg.15.5028>

71. Smalberg, J.H., Spaander, M.V.M.C.W., Jie, K.-S.G., Pattynama, P.M.T., van Buuren, H.R., van den Berg, B., Janssen, H.L.A., Leebeek, F.W.G., 2008. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 100, 1084–1088.

72. Wang, M.-Q., Lin, H.-Y., Guo, L.-P., Liu, F.-Y., Duan, F., Wang, Z.-J., 2009. Acute extensive portal and mesenteric venous thrombosis after splenectomy: treated by interventional thrombolysis with transjugular approach. *World J. Gastroenterol.* 15, 3038–3045. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3038>

73. Safieddine, N., Mamazza, J., Common, A., Prabhudesai, V., 2007. Splenic and superior mesenteric artery thrombolytic infusion therapy for acute portal and mesenteric vein thrombosis. *Can. J. Surg. J. Can. Chir.* 50, 68–69.

74. Antoch, G., Taleb, N., Hansen, O., Stock, W., 2001b. Transarterial thrombolysis of portal and mesenteric vein thrombosis: a promising alternative to common therapy. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 21, 471–472.

<https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1355>

75. Hollingshead, M., Burke, C.T., Mauro, M.A., Weeks, S.M., Dixon, R.G., Jaques, P.F., 2005. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 16, 651–661.

<https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000156265.79960.86>

76. Gurman, P., Miranda, O.R., Nathan, A., Washington, C., Rosen, Y., Elman, N.M., 2015. Recombinant tissue plasminogen activators (rtPA): a review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 97, 274–285. <https://doi.org/10.1002/cpt.33>
77. Collen, D., Lijnen, H.R., 2005. Thrombolytic agents. *Thromb. Haemost.* 93, 627–630. <https://doi.org/10.1160/TH04-11-0724>
78. Semba, C.P., Bakal, C.W., Calis, K.A., Grubbs, G.E., Hunter, D.W., Matalon, T.A., Murphy, T.P., Stump, D.C., Thomas, S., Warner, D.L., 2000. Alteplase as an alternative to urokinase. Advisory Panel on Catheter-Directed Thrombolytic Therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 11, 279–287. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61418-3](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61418-3)
79. Tan, R.Y., Pang, S.C., Teh, S.P., Lee, K.G., Chong, T.T., Gogna, A., Tan, C.S., 2019. Comparison of alteplase and urokinase for pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialysis access. *J. Vasc. Access* 20, 501–506. <https://doi.org/10.1177/1129729818819735>
80. Klempnauer, J., Grothues, F., Bektas, H., Pichlmayr, R., 1997. Results of portal thrombectomy and splanchnic thrombolysis for the surgical management of acute mesentericoportal thrombosis. *Br. J. Surg.* 84, 129–132.
81. Kennoki, N., Saguchi, T., Sano, T., Moriya, T., Shirota, N., Otaka, J., Suzuki, K., Tomita, K., Chiba, N., Kawachi, S., Koizumi, K., Tokuyue, K., 2018. Successful recanalization of acute extensive portal vein thrombosis by aspiration thrombectomy and thrombolysis via an operatively placed mesenteric catheter: a case report. *BJR Case Rep.* 4, 20180024. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20180022>
82. Condat, B., Pessione, F., Helene Denninger, M., Hillaire, S., Valla, D., 2000. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatol. Baltim. Md* 32, 466–470. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.16597>
83. Massironi, S., Cavalcoli, F., Rausa, E., Invernizzi, P., Braga, M., Vecchi, M., 2020. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig. Liver*

Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver 52, 253–261.

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.013>

84. Billiauws, L., Corcos, O., Joly, F., 2018. What's new in short bowel syndrome?

Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 21, 313–318.

<https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000473>

85. Carlsson, E., Bosaeus, I., Nordgren, S., 2003. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 22, 445–452.

[https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00042-6](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00042-6)

86. Antoch, G., Hansen, O., Pourhassan, S., Stock, W., 2001a. Ischaemic jejunal stenosis complicating portal and mesenteric vein thrombosis: a report of two cases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 707–710.

<https://doi.org/10.1097/00042737-200106000-00015>

87. Amitrano, L., Guardascione, M.A., Scaglione, M., Pezzullo, L., Sangiuliano, N., Armellino, M.F., Manguso, F., Margaglione, M., Ames, P.R.J., Iannaccone, L., Grandone, E., Romano, L., Balzano, A., 2007. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am. J. Gastroenterol.* 102, 2464–2470.

<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01477.x>

88. Steger, J., 2008. Postoperative Kurzzeitergebnisse, Lebensqualität, Body Image und Kosmetik bei M. Crohn: ein Vergleich zwischen laparoskopisch assistierter und offener Ileozökalresektion. Medizinische Fakultät der Universität Regensburg, Regensburg.

89. Eypasch, E., Williams, J.I., Wood-Dauphinee, S., Ure, B.M., Schmülling, C., Neugebauer, E., Troidl, H., 1995. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br. J. Surg.* 82, 216–222.

<https://doi.org/10.1002/bjs.1800820229>

90. Eypasch, E., Egeler, B., Troidl, H., 1997. *Gastrointestinale Funktionsstörungen: Diagnose, Operationsindikation, Therapie*, 1st ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

91. Daig, I., Lehmann, A., 2007. Verfahren zur Messung der Lebensqualität. *Z. Für*

Med. Psychol. 5–23.

92. Amtsberg, G.S., 2004. Prospektive Analyse der Lebensqualitätsbewertung im Verhältnis zu den vor und nach laparoskopischer floppy Nissen-Fundoplicatio erhobenen gastroösophagealen Manometriedaten im Jahr 2000 an der Chirurgischen Universität Greifswald. Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald.
93. Branding-Cvijanovic, C., 2009. Lebensqualität nach laparoskopischer Sigmaresektion und Konversionsoperation bei Divertikulitis - Eine Felderhebung. Dissertation Medizinische Fakultät, Universität Köln.
94. Manzano-Robleda, M.D.C., Barranco-Fragoso, B., Uribe, M., Méndez-Sánchez, N., 2015. Portal vein thrombosis: what is new? *Ann. Hepatol.* 14, 20–27.
95. Chen, C., 2012. Direct thrombolytic therapy in portal and mesenteric vein thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 56, 1124–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.04.024>
96. Lang, S.A., Loss, M., Wohlgemuth, W.A., Schlitt, H.J., 2014. Clinical Management of Acute Portal/Mesenteric Vein Thrombosis. *Viszeralmedizin* 30, 394–400. <https://doi.org/10.1159/000369896>
97. Alvi, A.R., Khan, S., Niazi, S.K., Ghulam, M., Bibi, S., 2009. Acute mesenteric venous thrombosis: Improved outcome with early diagnosis and prompt anticoagulation therapy. *Int. J. Surg.* 7, 210–213. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2009.03.002>
98. Jung, H.J., Lee, S.S., 2014. Combination of Surgical Thrombectomy and Direct Thrombolysis in Acute Abdomen with Portal and Superior Mesenteric Vein Thrombosis. *Vasc. Spec. Int.* 30, 155–158. <https://doi.org/10.5758/vsi.2014.30.4.155>
99. Harris, M., Thachil, J., 2017. Portal vein thrombosis - a primer for the general physician. *Clin. Med. Lond. Engl.* 17, 212–219. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-212>
100. Isfordink, C.J., Dekker, D., Monkelbaan, J.F., 2018. Clinical value of serum lactate

measurement in diagnosing acute mesenteric ischaemia. *Neth. J. Med.* 76, 60–64.

101. Lange, H., Toivola, A., 1997. [Warning signals in acute abdominal disorders. Lactate is the best marker of mesenteric ischemia]. *Lakartidningen* 94, 1893–1896.

102. Montagnana, M., Danese, E., Lippi, G., 2018. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Ann. Transl. Med.* 6, 341.
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.22>

103. Lourenco, P.D.M., Rawski, R., Mohammed, M.F., Khosa, F., Nicolaou, S., McLaughlin, P., 2018. Dual-Energy CT Iodine Mapping and 40-keV Monoenergetic Applications in the Diagnosis of Acute Bowel Ischemia. *AJR Am. J. Roentgenol.* 211, 564–570. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19554>

104. Cho, Y.P., Jung, S.M., Han, M.S., Jang, H.J., Kim, J.S., Kim, Y.H., Lee, S.G., 2003. Role of diagnostic laparoscopy in managing acute mesenteric venous thrombosis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 13, 215–217. <https://doi.org/10.1097/00129689-200306000-00015>

105. Romano, F., Caprotti, R., Conti, M., Piacentini, M.G., Uggeri, Fabio, Motta, V., Pogliani, E.M., Uggeri, Franco, 2006. Thrombosis of the splenoportal axis after splenectomy. *Langenbecks Arch. Surg.* 391, 483–488. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0075-z>

106. Henao, E.A., Bohannon, W.T., Silva, M.B.J., 2003. Treatment of portal venous thrombosis with selective superior mesenteric artery infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *J. Vasc. Surg.* 38, 1411–1415. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)01052-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)01052-8)

107. Cai, G., Li, C., Hua, Z., Xu, P., Jiao, Z., Cao, H., Liu, S., Li, Z., 2020. AngioJet Aspiration Thrombectomy Combined with Transcatheter Thrombolysis in Treatment of Acute Portal Venous Systemic Thrombosis. *Ann. Vasc. Surg.*
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.01.014>

108. DeLeve, L.D., Valla, D.-C., Garcia-Tsao, G., 2009. Vascular disorders of the liver. *Hepatol. Baltim. Md* 49, 1729–1764. <https://doi.org/10.1002/hep.22772>
109. Schafer, C., Zundler, J., Bode, J.C., 2000. Thrombolytic therapy in patients with portal vein thrombosis: case report and review of the literature. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 1141–1145. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012100-00012>
110. Cho, C.W., Park, Y.J., Kim, Y.-W., Choi, S.H., Heo, J.S., Choi, D.W., Kim, D.-I., 2015. Follow-up results of acute portal and splenic vein thrombosis with or without anticoagulation therapy after hepatobiliary and pancreatic surgery. *Ann. Surg. Treat. Res.* 88, 208–214. <https://doi.org/10.4174/astr.2015.88.4.208>
111. Condat, B., Pessione, F., Hillaire, S., Denninger, M.H., Guillin, M.C., Poliquin, M., Hadengue, A., Erlinger, S., Valla, D., 2001. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 120, 490–497. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21209>
112. Violi, F., Corazza, G.R., Caldwell, S.H., Talerico, G., Romiti, G.F., Napoleone, L., Perticone, F., Bolondi, L., Pietrangelo, A., Vestri, A.R., Raparelli, V., Basili, S., 2019. Incidence and Recurrence of Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients. *Thromb. Haemost.* 119, 496–499. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676981>
113. Faccia, M., Ainora, M.E., Ponziani, F.R., Riccardi, L., Garcovich, M., Gasbarrini, A., Pompili, M., Zocco, M.A., 2019. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J. Gastroenterol.* 25, 4437–4451. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4437>
114. Hanafy, A.S., Abd-Elsalam, S., Dawoud, M.M., 2019. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul. Pharmacol.* 113, 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.05.002>
115. Wolter, K., Decker, G., Kuetting, D., Trebicka, J., Manekeller, S., Meyer, C., Schild, H., Thomas, D., 2018. Interventional Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis. *ROFO. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.* 190, 740–746. <https://doi.org/10.1055/a->

0631-9265

116. Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., Gandek, B., 1993. SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide. QualityMetric Incorporated, Lincoln.

117. Troidl, H., Kusche, J., Vestweber, K.H., Eypasch, E., Koeppen, L., Bouillon, B., 1987. Quality of life: an important endpoint both in surgical practice and research. *J. Chronic Dis.* 40, 523–528. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90009-9)

118. Wijaya, R., Ng, J.H., See, A.H., Kum, S.W., 2015. Open Thrombectomy for Primary Acute Mesentericoportal Venous Thrombosis--Should It Be Done? *Ann. Vasc. Surg.* 29, 1454.e21–25. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.05.003>

6 Anhang

Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (GLQI) nach Eypasch, Wood-Dauphinee und Troidl (Version 5, 1992) [92]

1.	Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		19.	Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert? sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht (0) (1) (2) (3) (4)	
2.	Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		20.	Wie sehr haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren? sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht (0) (1) (2) (3) (4)	
3.	Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl, zu viel Luft im Bauch zu haben? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		21.	Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren? sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht (0) (1) (2) (3) (4)	
4.	Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		22.	Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z. B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten 2 Wochen fortführen können? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (4) (3) (2) (1) (0)	
5.	Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		23.	Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (4) (3) (2) (1) (0)	
6.	Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen oder Darmgeräusche? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		24.	Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
7.	Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		25.	In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahestehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert? sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht (0) (1) (2) (3) (4)	
8.	Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (4) (3) (2) (1) (0)		26.	In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt? sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht (0) (1) (2) (3) (4)	
9.	Wie oft haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		27.	Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
10.	Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden? Sehr schlecht, schlecht, mäßig, gut, sehr gut (0) (1) (2) (3) (4)		28.	Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
11.	Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		29.	Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
12.	Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		30.	Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
13.	Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (4) (3) (2) (1) (0)		31.	Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
14.	Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		32.	Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
15.	Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		33.	Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
16.	Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)		34.	Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
17.	Wie oft während der letzten Woche (1 Woche) sind Sie nachts aufgewacht? Jede Nacht, 5-6 Nächte, 3-4 Nächte, 1-2 Nächte, nie (0) (1) (2) (3) (4)		35.	Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	
18.	In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehen geführt? sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht (0) (1) (2) (3) (4)		36.	Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört? die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie (0) (1) (2) (3) (4)	

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Rehders, für die Bereitstellung dieses Themas und die kontinuierliche Unterstützung von Beginn der Planung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit. Ohne seine fachliche Kompetenz, Motivation und unzählige Stunden, die er trotz seines zeitaufwändigen beruflichen Alltages opferte, wäre die Fertigstellung der vorliegenden Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. med. Verena Keitel-Anselmino, die mir mit ihrer großen wissenschaftlichen Erfahrung von Anfang an mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der allgemein-, viszeral- und kinderchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Insbesondere danke ich aber meinen Eltern, die zu jeder Zeit ein offenes Ohr hatten und mich nicht nur emotional, sondern auch finanziell unterstützt haben. Dank gilt meinem Papa, der mich mit wissenschaftlichen Ratschlägen versorgt hat. Dank gilt meiner Mama, die mich immer wieder aufgebaut und mir neuen Mut geschenkt hat. Ich hoffe, dass ich euch mit dieser Arbeit stolz machen konnte.

Nicht zuletzt gilt meinen Freunden großer Dank, die mich aus dem ein oder anderen Motivationsloch gezogen, mir neue Kraft geschenkt und ohne deren Unterstützung ich schon längst aufgegeben hätte.