

Aus dem

Klinikum Stuttgart

Zentrum für Innere Medizin

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

**Nichtinvasive Prädiktion des Vorliegens und der  
Graduierung von Ösophagusvarizen, sowie des  
endoskopischen Interventionsbedarfes, anhand  
sonographischer, laborchemischer, sowie neurologischer  
Kriterien bei Patienten mit Leberzirrhose**

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

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

**vorgelegt von**

**Müller-Kühnle, Julian Christoph**

**2023**

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. W. G. Zoller  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. N. P. Malek

Tag der Disputation: 31.07.2023

Für Papa.

*Für die Phantasie und für das Wissen.*

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
1 Einleitung .....	1
1.1 Leberzirrhose .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Ätiologie.....	2
1.2 Folgen der Leberzirrhose.....	3
1.2.1 Ikterus und Hepatische Enzephalopathie .....	3
1.2.2 Hepatorenales Syndrom .....	4
1.2.3 Störungen der Blutgerinnung .....	5
1.2.4 Splenomegalie und Hypersplenismus .....	6
1.2.5 Hypalbuminämie, Aszites und endokrine Fehlfunktionen .....	7
1.2.6 Haut- und Nagelveränderungen.....	10
1.2.7 Portale Hypertension.....	10
1.2.8 Gastrointestinale Varizen, Blutungsrisiko, Therapie .....	11
1.2.8.1 Ösophagusvarizen .....	13
1.2.8.2 Gastrale Varizen.....	14
1.2.8.3 Rektale Varizen .....	16
1.3 Prognosescores und deren Anwendbarkeit.....	16
1.3.1 Child- Pugh Klassifikation.....	17
1.3.2 MELD-Score .....	18
1.3.3 Baveno VI Kriterien .....	19
1.3.4 EVendo-Score.....	19

1.3.4.1	Anmerkung EVendo-Score mit Überleitung zur Zielstellung.....	22
1.4	Zielstellung.....	23
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Studiendesign.....	24
2.2	Ethikstatement.....	24
2.3	Studienpopulation.....	24
2.3.1	Rekrutierung.....	24
2.3.2	Einschlusskriterien.....	24
2.3.3	Ausschlusskriterien.....	25
2.3.4	Studienkollektiv.....	25
2.4	Untersuchte Parameter.....	26
2.4.1	Klinisch-anamnestische Parameter.....	26
2.4.2	Endoskopische Parameter.....	26
2.4.3	Laborchemische Parameter.....	26
2.4.4	Sonographische Parameter.....	27
2.4.5	Sonstiges.....	27
2.5	Definition endoskopischer Interventionsbedarf.....	27
2.6	Statistische Analyse.....	28
2.6.1	Fragestellung vorliegender Ösophagusvarizen / Interventionsbedarf.....	28
2.6.2	Fragestellung Graduierung der Ösophagusvarizen.....	29
2.7	Verzicht Bonferroni.....	30
2.8	Effektstärke.....	31
3	Resultate.....	32
3.1	Prognosescore Ösophagusvarizen.....	33
3.2	Prognosescore Interventionsbedarf.....	37
3.3	Zusatz Prognosescore Varizengraduierung.....	42
4	Diskussion.....	43
5	Zusammenfassung.....	52

---

6	Literaturverzeichnis.....	54
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	61

## Abkürzungsverzeichnis

Blut-Harnstoff-Stickstoff	BUN
Behandlungsbedürftige Varizen	BV
Cystische Fibrose	CF
Endoskopischer Ultraschall	EUS
Glomeruläre Filtrationsrate	GFR
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	GPT
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	GOT
Hepatische Enzephalopathie	HE
Hepatorenales Syndrom	HRS
Hepatovenöser Druckgradient	HVPG
Kapselendoskopie	KE
Klinisch signifikante portale Hypertension	CSPH
Nichtalkoholische Steatohepatitis	NASH
Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	ÖGD
Transjugulärer, intrahepatischer portosystemischer Shunt	TIPS
West-Haven Kriterien	WHK

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Magenvarizen analog der Klassifikation durch Sarin et al.; Von links nach rechts: GOV-1, GOV-2, IGV-1, IGV-2 .....	15
Abbildung 2 Empfohlenes Vorgehen zur Bewertung des Endoskopiebedarfs anhand des EVideo-Scores .....	21
Abbildung 3 Flussdiagramm der Auswahl der in die Statistik involvierten Patienten .....	25



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ätiologie, Morphologie sowie Häufigkeit der Leberzirrhose .....	2
Tabelle 2 West Haven Kriterien.....	4
Tabelle 3 Von der Leber synthetisierte Gerinnungsfaktoren, sowie deren produzierende Zellen .....	5
Tabelle 4 Einteilung des Aszites entsprechend der Klinik (Grad I-III), sowie resultierend empfohlene Therapie.....	9
Tabelle 5 Modifizierte Klassifikation nach Paquet.....	13
Tabelle 6 Einflusskriterien bei der Erhebung des Child-Pugh Scores .....	17
Tabelle 7 Hauptursachen der Leberzirrhose im untersuchten Patientenkollektiv.....	32
Tabelle 8 Verteilung von Ösophagusvarizen mit und ohne vorangegangene endoskopische Therapie der Varizen.....	33
Tabelle 9 Ösophagusvarizen bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz.....	34
Tabelle 10 Grenzwertig signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit- und ohne Ösophagusvarize .....	34
Tabelle 11 Tabellarische Darstellung aller statistisch untersuchten Parameter der univariaten Analysen für Fälle mit und ohne Ösophagusvarizen. Im Fall signifikanter Unterschiede sind die P-Werte fett hervorgehoben. Das Signifikanzniveau betrug $p = 0,05$ . Kategorische Variablen werden in absolutem und prozentualen Wert dargestellt, numerische Variablen in Mittelwert und Standardabweichung. ....	35
Tabelle 12 Mittelwerte und Mediane der Laborparameter BUN und GPT bei Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen.....	36
Tabelle 13 Prognosescore "Vorliegen von Ösophagusvarizen".....	36
Tabelle 14 Wahrscheinlichkeit einer korrekten Score-Prognose bezogen auf den Wert (0-4)	37
Tabelle 15 Verteilung des nötigen Interventionsbedarfes in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Aszites .....	38
Tabelle 16 Mittelwerte und Mediane (Hb, GPT, WH-Klassifikation) bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf.....	38
Tabelle 17 Prognosescore endoskopischer Interventionsbedarf bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose.....	39
Tabelle 18 Wahrscheinlichkeit einer korrekten Score-Prognose bezogen auf den Wert.....	39
Tabelle 19 Tabellarische Darstellung aller Analysen für Fälle mit und ohne Interventionsbedarf. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben. Das Signifikanzniveau betrug $p = 0,05$ . Kategorische Variablen werden in absolutem und	

---

prozentualen Wert dargestellt, numerische Variablen in Mittelwert und Standardabweichung. .....	41
Tabelle 20 Häufigkeit des Auftretens von Varizen der Graduierung 1-3 nach Paquet.....	42
Tabelle 21 Resultierender Varizen-Graduierungsscore .....	42
Tabelle 22 Varizen-Graduierungsscore dargestellt nach Häufigkeit des Auftretens .....	42

# 1 Einleitung

## 1.1 Leberzirrhose

### 1.1.1 Definition

Als Leberzirrhose bezeichnet man das Endstadium schwerer nekrotisierender, sowie entzündlicher Leberschädigungen.<sup>1</sup> Zu den wesentlichen Merkmalen gehören neben einer Parenchymnekrose auch Regeneratknoten und diffus fibrotische Veränderungen, die im Rahmen einer Chronifizierung zu einer Desorganisation der lobulären Architektur der Leber führen.<sup>2</sup>

Der Begriff "Zirrhose" leitet sich vom griechischen Wort für "gelbbraun" - "kirrhos" - ab, und wurde erstmals 1819 vom französischen Arzt René Laennec<sup>3</sup> zur Beschreibung dieses pathologischen Sachverhaltes benutzt, wenn gleich die Definition der Erkrankung durch seinen kanadischen Kollegen William Osler geprägt wurde<sup>4</sup>.

Das klinische Bild einer Zirrhose resultiert dabei aus initial zerstörtem, und anschließend diffus regeneriertem, Leberparenchym, veränderten Durchblutungsverhältnissen<sup>5</sup>, sowie stattgehabter Fibrosierung<sup>6</sup>. Je nach makroskopischem Erscheinungsbild wird die Leberzirrhose in einen kleinknotigen (regelmäßige Knoten bis 3mm), sowie großknotigen (unregelmäßige, teils mehrere Zentimeter große Knoten) Typ eingeteilt. Im Fall uneinheitlicher Knotengröße spricht man vom Mischtyp.<sup>1,2</sup>

### 1.1.2 Epidemiologie

Eine konkrete Aussage über die Häufigkeit des Auftretens der Leberzirrhose kann noch immer nicht getroffen werden.<sup>5</sup> Hauptgrund hierfür ist, dass Patienten zu Beginn der Erkrankung keine Beschwerden haben und nicht zum Arzt gehen. Entsprechend wird die Zirrhose im Anfangsstadium nur selten bemerkt<sup>7,8</sup> und Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz generell unterschätzt wird<sup>9,10</sup>. Trotzdem gehört die Leberzirrhose zu den häufigsten Todesursachen weltweit und verzeichnete einen deutlichen Anstieg der Todesfälle innerhalb der letzten 30 Jahre.<sup>9</sup>

Im Jahr 2017 starben mehr als 1,3 Millionen Menschen an deren Folgen, wobei Männer in etwa doppelt so häufig betroffen waren wie Frauen.<sup>9,11</sup> Dort wo Prävalenzen bekannt sind, unterscheiden sich diese von Land zu Land stark. Während die

Prävalenz in den USA bei lediglich 0,27% liegt<sup>10</sup>, und in westlichen Industriestaaten tendenziell eher niedrig ist<sup>12</sup>, sind Länder mit schlechterer, oder nur eingeschränkt verfügbarer, medizinischer Versorgung stärker betroffen<sup>9</sup>.

Doch auch innerhalb Europas bestehen Ungleichheiten. Hier sterben jährlich 170000 Menschen an den Folgen einer Zirrhose, wobei die Leberzirrhose-assoziierte Sterblichkeit in Süd-Ost-Europa bis zu zwanzig Mal höher ist als in den meisten anderen europäischen Staaten.<sup>13</sup> Im Jahr 2019 lag die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland laut WHO bei 18,2 Patienten / 100000 Einwohner.<sup>12</sup> Dies entspricht, hochgerechnet auf 83,24 Millionen Einwohner (Bevölkerung in Deutschland Stand 09/2022), 15149 Todesfällen pro Jahr.

### 1.1.3 Ätiologie

Die Leberzirrhose besitzt keine einheitliche Ätiologie. Letztlich können verschiedene Ursachen dazu führen, dass durch das Zusammenspiel von Gewebszerfall- und Regeneration die Architektur der Leber zerstört wird.<sup>1</sup>

Übermäßiger Alkoholkonsum kann jedoch als die häufigste Ursache einer Leberzirrhose angesehen werden, wobei hier eine Korrelation zwischen Höhe des Konsums und Zirrhose-Wahrscheinlichkeit besteht.<sup>11</sup> Bis zu 70% der bekannten Fälle basieren auf Grundlage eines Alkoholabusus, gefolgt von Hepatitiden (Hepatitis B, C, D), idiopathischen sowie biliären Ursachen und Hämochromatose (Tabelle 1).<sup>1,14</sup>

Sonstige Stoffwechselerkrankungen und Toxine sind als Ursache einer Leberzirrhose eher selten.<sup>1,11,15</sup> Bei bis zu 15% der Zirrhosen kann keine Ursache festgestellt werden. Diese werden als kryptogene Leberzirrhosen bezeichnet.<sup>16</sup>

Ätiologie	Makroskopischer Typ	Häufigkeit (%)
<b>Alkohol</b>	Mikronodulär	bis 70
<b>Hepatitis (B, C, D)</b>	Makronodular, gemischt	10-15
<b>Biliär (primär, sekundär)</b>	Mikronodular	5-10
<b>Hämochromatose</b>	Makronodulär, mikronodulär, gemischt	5
<b>Stoffwechselerkrankungen</b>	Makronodulär, mikronodulär, gemischt	<1
<b>Toxine</b>	Makronodulär, gemischt	<1
<b>Idiopathisch</b>	Makronodulär, mikronodulär, gemischt	10-20

Tabelle 1 Ätiologie, Morphologie sowie Häufigkeit der Leberzirrhose

## 1.2 Folgen der Leberzirrhose

Initial verläuft der zirrhotische Umbau der Leber meist ohne wegweisende Klinik. Zwar können uncharakteristische Symptome wie Appetitlosigkeit, Leistungsschwäche, Müdigkeit sowie Gewichtsverlust auftreten<sup>17</sup>, diese werden jedoch oft nicht direkt mit einer Zirrhose in Verbindung gebracht. Erst in späteren Stadien, wenn der Parenchyumbau der Leber fortgeschritten ist, sind Zeichen des Leberversagens, sowie einer portalen Hypertension erkennbar.<sup>11</sup>

### 1.2.1 Ikterus und Hepatische Enzephalopathie

Da die Leber ein komplexes Organ ist, dessen Funktion sowohl von der intrahepatisch funktionalen Beziehung, als auch dem Anteil gesunden Parenchyms sowie gegebener Durchblutung, abhängt, sind auch die möglichen Folgen eines Funktionsausfalles vielfältig.<sup>1</sup>

Kommt die Leber ihrer Funktion als Ausscheidungs- und Entgiftungsorgan nicht mehr nach, so kann dies im Rahmen einer verminderten Bilirubinausscheidung, durch resultierenden Anstieg von indirektem und direktem Bilirubin im Blut, zu einer Hyperbilirubinämie, und folglich zur Gelbsucht – dem Ikterus – führen.<sup>1</sup> Während die Skleren empfindlicher gegenüber einem Bilirubinanstieg im Blut, und aus diesem Grund als klinischer Indikator für das Vorliegen erhöhter Bilirubinspiegel empfehlenswert, sind<sup>18</sup>, tritt eine Verfärbung der Haut meist erst dann ein, wenn die Bilirubinsättigung laborchemisch einen Wert von 3mg pro Deziliter übersteigt<sup>19</sup>.

Können toxische Substanzen wie Ammonium, Fettsäuren, Phenolderivate oder Mercaptane ebenfalls nicht mehr suffizient abgebaut werden, kann dies außerdem zu einer hepatischen Enzephalopathie (HE) führen. Diese ist definitionsgemäß eine durch Leberinsuffizienz verursachte kognitive Dysfunktion<sup>20</sup>, die wiederum durch Anreicherung der oben genannten Stoffe im Gehirn gekennzeichnet ist<sup>1</sup>.

Im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose liegt die Inzidenz des Auftretens einer HE nach einjährigem Krankheitsverlauf bei bis zu 21 Prozent, nach fünf Jahren bis zu 25 Prozent und in einem zehn-Jahres-Intervall bei bis zu 42 Prozent.<sup>21</sup> Die Symptome sind dabei zum größten Teil unspezifisch und können sich sowohl im Rahmen psychiatrischer als auch neurologischer Symptome äußern.<sup>22</sup> Während die HE im Anfangsstadium vor allem die Konzentrationsfähigkeit, die Psychomotorik und funktionelle Gehirnteile beeinflusst<sup>23</sup>, sind in Spät- und Endstadium auch

Veränderungen des Schlafrhythmus<sup>24</sup>, sowie Enthemmung und Persönlichkeitsveränderungen zu bemerken<sup>25</sup>. Der Goldstandard der Einteilung der HE erfolgt nach den West Haven Kriterien (WHK; Tabelle 2).<sup>20</sup>

Anhand der vorliegenden Klinik wird die Symptomatik der HE je nach Schweregrad in bis zu vier Stadien eingeteilt (Tabelle 2).<sup>20</sup> Eine protektive Therapie der HE kann bereits bei Grad I erwogen werden, sollte jedoch spätestens ab Grad II erfolgen.<sup>22</sup> Kernelemente der Therapie sind je nach Häufigkeit und Art des Auftretens einer HE, Laktulose und Rifaximin, sowie verzweigt-kettige Aminosäuren und L-Ornithin/L-Aspartat.<sup>20</sup>

Grad	Symptomatik
I	Reduzierte Aufmerksamkeit, Schlafstörungen, Kopfrechenschwäche, Angstzustände
II	Persönlichkeitsveränderungen, Asterixis, Lethargie, fehlende zeitliche Orientierung
III	Ausgeprägte Verwirrung, starke Desorientierung, schräges Verhalten, Reagieren auf Reize noch möglich, Sopor
IV	Koma

Tabelle 2 West Haven Kriterien

### 1.2.2 Hepatorenales Syndrom

Als hepatorenales Syndrom (HRS) bezeichnet man eine Nierenfunktionsstörung, die auf Grundlage einer schwerwiegenden Leberfunktionsstörung entsteht. Diese häufige und schwere Komplikation einer Leberzirrhose<sup>26</sup> - bis zu 90% Letalität<sup>11</sup> - kann trotz normaler Histologie der Niere<sup>27</sup> im Rahmen einer Leberschädigung auftreten. Bis zu 50 Prozent der Patienten, die im Rahmen ihrer Leberzirrhose in Kliniken behandelt werden, sind von Nierenfunktionsstörungen betroffen.<sup>27</sup> Als Ursache gilt hier ein Missverhältnis der in der Leber gebildeten vasoaktiven Substanzen und in der Folge resultierend eine zunehmend verminderte Nierenfunktion.<sup>28</sup>

Typisch für das HRS ist eine erhaltene Funktion der Nierentubuli, eine ausbleibende Proteinurie und eine starke renale Vasokonstriktion bei peripher arterieller Gefäßerweiterung.<sup>28,29</sup> Ebenfalls typisch ist ein Serum-Kreatinin  $>1,5$  mg/dl bzw. eine Kreatinin-Clearance  $<40$  ml/l.<sup>11</sup>

Vor allem ein Anstieg des Kreatinins korreliert mit einem erhöhten Multiorganversagen, längerem Klinikaufenthalt und erhöhter Sterblichkeit<sup>30</sup>, wenn gleich die Aussagekraft dieses Wertes, vor allem bei erhöhtem Serumbilirubin, eingeschränkt sein kann<sup>31</sup>. Eine Früherkennung des Krankheitsbildes ist enorm wichtig, denn betroffene Patienten haben oft wenig Reserven und im Rahmen des HRS kann es zu einem schnell

fortschreitenden Nierenversagen kommen.<sup>32</sup> Entsprechend ist die Sterblichkeit, speziell wenn zu spät erkannt oder behandelt, hoch.<sup>33</sup>

### 1.2.3 Störungen der Blutgerinnung

Neben Stoffwechsel-, Speicher-, und Entgiftungsfunktion ist die Leber auch an der Produktion vieler Gerinnungsfaktoren beteiligt (Tabelle 3).<sup>34-36</sup> Im Fall einer eingeschränkten Funktion des Leberparenchyms kommt es bei fortschreitendem Leberversagen somit auch zu Störungen der Blutgerinnung.<sup>37</sup>

Bildungsort innerhalb der Leber	Gerinnungsfaktor
Hepatozyten	Fibrinogen
Hepatozyten	Prothrombin
Hepatozyten	Faktor V
Hepatozyten	Faktor VII
Hepatozyten	Faktor IX
Hepatozyten	Faktor X
Hepatozyten	Faktor XI
Hepatozyten	Faktor XII
Hepatozyten	Protein C
Hepatozyten	Protein S
Hepatozyten	Antithrombin
Sinusoidale Endothelzellen der Leber	Faktor VIII
Sinusoidale Endothelzellen der Leber	Von Willebrand Faktor

Tabelle 3 Von der Leber synthetisierte Gerinnungsfaktoren, sowie deren produzierende Zellen

Die Blutgerinnung ist bei leberinsuffizienten Patienten tendenziell vermindert<sup>35,38</sup>, jedoch ist auch eine prothrombotische Tendenz im Rahmen einer Lebersynthesestörung möglich<sup>39</sup>. Während im Anfangsstadium hauptsächlich eine etwas erhöhte Blutungsneigung, beispielsweise Petechien oder Zahnfleischbluten, auftritt, steigt in fortgeschritteneren Stadien das Blutungsrisiko deutlich, was mit einer entsprechend höheren Mortalität, beispielsweise im Rahmen von allgemein chirurgischen Eingriffen, einhergeht.<sup>39</sup>

Zusätzlich zu direkt Gerinnungsfaktor-vermittelten Ursachen wird durch Beeinträchtigung der Thrombopoietin-Synthese, immunvermittelte Thrombozytenzerstörung und Sequestrierung von Thrombozyten im Rahmen einer

begleitenden Splenomegalie<sup>40</sup>, sowie möglicherweise begleitenden Vitamin-K-Mangel, das Blutungsrisiko bei progredienter Leberschädigung weiter erhöht<sup>35,38</sup>.

Auch durch eine Hyperfibrinolyse, resultierend aus ungleicher Aktivierung der Fibrinolyse und ihrer Inhibitoren<sup>39</sup>, haben Patienten mit Leberzirrhose eine Blutungsneigung<sup>37</sup>.

Ein erhöhter Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, beispielsweise im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung<sup>41</sup>, kann das Blutungsrisiko im Rahmen einer Leberzirrhose, aufgrund einer dann nicht mehr funktionierender Gerinnungskaskade, ebenfalls massiv erhöhen<sup>39</sup>. Darüber hinaus kann es, wenn auch selten, zu einer erworbenen Dysfibrinogenämie kommen. Dieser prothrombotische Zustand basiert auf dem Zusammenspiel von Fibrinmolekülen mit anderen Plasmaproteinen, wie Paraproteinen, sowie einer posttranslationalen Modifikation von Fibrinmolekülen.<sup>42</sup>

#### **1.2.4 Splenomegalie und Hypersplenismus**

Anatomisch besitzt die Milz sowohl durch ihre Lage im linken Oberbauch, als auch durch die Anbindung an das Pfortadersystem, eine enge Verbindung zur Leber.<sup>43</sup> Ihr Aufgabenbereich umfasst neben der Filterung des Blutes auch die Initiierung von Immunreaktionen.<sup>44</sup>

Während sich die Milz auch bei gesunden Patienten in Form und Größe unterscheidet<sup>44</sup>, findet sich bei Patienten mit Leberzirrhose gehäuft eine Splenomegalie<sup>45</sup>. Eine vergrößerte Milz ist klinisch gut tastbar und gilt bei Patienten mit Leberzirrhose als Hauptursache einer begleitenden Zytopenie.<sup>46</sup>

Je nach Grunderkrankung sind hier jedoch Unterschiede feststellbar. So wurde im Vergleich zu Patienten mit alkoholtoxischer Leberschädigung bei Patienten mit Hepatitis C oder nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) als Grunderkrankung eine deutlich größere Milz im Rahmen einer Leberzirrhose nachgewiesen.<sup>47</sup> Während Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose einen durchschnittlichen Milzdurchmesser von  $131 \pm 25\text{mm}$  hatten, war die Milz bei Patienten mit bekannter Hepatitis-C-Infektion ( $150 \pm 34\text{mm}$ ) und Patienten mit NASH ( $152 \pm 30\text{mm}$ ) signifikant größer ( $p = 0,0001$ ).<sup>47</sup>

Eine vergrößerte Milz erhöht die Wahrscheinlichkeit auftretender Varizen, sowie die Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation im Rahmen einer portalen Hypertension nachweislich.<sup>48</sup>



Tritt begleitend zu einer Splenomegalie auch eine Thrombozytopenie auf, wird diese dadurch erklärt, dass im Fall einer Splenomegalie anteilig mehr Thrombozyten (bis zu 90%) in der Milz verweilen während, die Gesamtzahl der Thrombozyten im Körper eigentlich normwertig ist.<sup>49</sup>

Obwohl der Pathomechanismus einer Leberzirrhose-bedingten Splenomegalie noch nicht abschließend geklärt ist, gelten Gewebeschäden im Rahmen einer veränderten Hämodynamik, sowie freigesetzte Entzündungsfaktoren, als wahrscheinlich.<sup>45</sup>

Vergrößert sich die Milz, kann damit einhergehend auch ihre Funktionalität verbessert werden. Steigt die Milzgröße jedoch über das physiologische Maß an - und treten begleitend Zytopenien oder Knochenmarksaplasie auf - spricht man vom Hypersplenismus.<sup>50,51</sup> Dieser tritt in bis zu 55% der Patienten mit Leberzirrhose auf.<sup>52</sup> Pathophysiologisch vermutet man eine erhöhte Elimination aller drei Blutzellreihen, resultierend aus einer Zunahme des funktionellen retikuloendothelialen Gewebes<sup>53</sup>, woraus typische laborchemische Veränderungen, bis hin zur Panzytopenie, resultieren können<sup>54</sup>. Auch dysregulierte Immunzellreaktionen können zu diesem Prozess beitragen.<sup>45</sup> Hypersplenismus gilt als Risikofaktor für das Auftreten von Varizenblutungen und steigert die Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant.<sup>55</sup>

Therapeutisch gilt die Behandlung der ursächlichen Erkrankung als Mittel der Wahl.<sup>54</sup> Ist dies nicht möglich gilt eine Splenektomie als Mittel der Wahl.<sup>54,56</sup> Unabhängig von Therapieoptionen- und Erfolgs gilt, dass eine Zunahme des Hypersplenismus zu einer Verschlechterung der Prognose führt.<sup>57</sup>

### **1.2.5 Hypalbuminämie, Aszites und endokrine Fehlfunktionen**

Kann die Leber ihrer Funktion als Syntheseorgan nicht mehr suffizient nachkommen, sinkt auch die Produktion des Transportproteins Albumin.<sup>58</sup> Aufgrund seiner signifikanten Korrelation zur Sterblichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose<sup>58</sup> ist der Albuminwert als Teil verschiedener Prognosescores, wie dem Child-Pugh oder EVendo-Score, vertreten<sup>59,60</sup>.

Eine neuere Erkenntnis liegt darin, dass neben der absoluten Zahl des Albumins auch die Qualität des synthetisierten Eiweiß-Produktes im Rahmen einer progredienten Leberzirrhose abnimmt.<sup>61</sup> Eine Therapie mit intravenös verabreichtem Humanalbumin gilt vor allem im Rahmen eines HRS, nach Aszitespunktion und im Fall einer spontan

bakteriellen Peritonitis als indiziert.<sup>61,62</sup> Insgesamt ist die Studienlage der, vor allem langfristigen, Therapieoptionen mit Albumin - im Rahmen von Patienten mit Leberzirrhose - jedoch dünn und ungeklärt.<sup>63</sup> Eine kontinuierliche Albumingabe bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, die das Serum-Albumin für bis zu 14 Tage über dem Wert von 30 g/l hielt, brachte in einer Englischen Studie aus dem Jahr 2021 keinen nachweisbaren Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe die nach aktuellen Standards behandelt wurde.<sup>64</sup>

Da bei vielen Patienten im Fall eines Albuminmangels auch ein Zinkdefizit vorlag, und Zink im Blut von Albumin transportiert wird, gilt, im Rahmen der Therapie, eine dem Albumin zusätzliche Zinksubstitution als vorteilhaft.<sup>63</sup>

Sinkt die Gesamtkonzentration des Albumins im Serum stark ab, fällt in der Folge auch der kolloidosmotische Druck, da dieser in direktem Zusammenhang mit der Albuminkonzentration steht.<sup>1</sup> Resultierend steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Flüssigkeit aus dem intravasalen in den extravasalen Raum übertritt<sup>65</sup>, was wiederum alleine – oder in Kombination mit einer veränderten Hämodynamik, einer Nierenfunktionsstörung und erhöhtem Leberwiderstand - zur Ansammlung freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle, dem Aszites, beitragen kann<sup>66,67</sup>.

Das Wort "Aszites" hat, genau wie das Wort "Zirrhose", seinen Ursprung im Griechischen und beschreibt sinngemäß die resultierende Klinik des ausladenden, mit Flüssigkeit gefüllten Abdomens, das dem Wortursprung nach Ähnlichkeit zu einer Tasche oder einem Weinbeutel haben soll.<sup>68</sup>

Trotz des häufigen Auftretens und der typischen klinischen Präsentation des Aszites ist dessen genaue Entstehung noch immer nicht vollständig geklärt<sup>68</sup>, beinhaltet aber neben einer konstanten Leberschädigung auch weitere, an der Entstehung beteiligte, Faktoren, wie eine genetische Disposition und anhaltende Entzündungsprozesse, die den Leberumbau vorantreiben und langfristig den Widerstand im Pfortadersystem erhöhen<sup>68-70</sup>.

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit Leberzirrhose kann innerhalb von zehn Jahren nach der Diagnosestellung Aszites nachgewiesen werden.<sup>71</sup> Entsprechend ist die Leberzirrhose, und die aus ihr resultierende portale Hypertension, als Hauptursache für die meisten Fälle der Aszitesbildung verantwortlich.<sup>71,72</sup> Lediglich etwa zehn Prozent der nachgewiesenen Aszites-Fälle entstehen aufgrund maligner Ursachen.<sup>68</sup>

Anhand einer sonographischen, bzw. klinischen Verlaufskontrolle kann die Einteilung der Aszitesmenge, nach Moore et al., in drei Schweregrade (I-III), sowie eine dem Schweregrad des Aszites entsprechende Therapieempfehlung, erfolgen (Tabelle 4).<sup>73</sup>

Schweregrad des vorliegenden Aszites	Resultierende Klinik	Empfohlene Therapie
<b>Grad I</b>	Nur sonographisch nachweisbare, minimale Aszitesmenge	Keine spezifische Therapie, Follow-up, ggf. Natriumrestriktion
<b>Grad II</b>	Mäßige Aszitesansammlung, symmetrische Erweiterung des Bauchumfanges	Natriumrestriktion, initial + Diuretika
<b>Grad III</b>	Viel Aszites mit ausgeprägt ausladendem Abdomen und abdominaler Aufblähung	Parazentese + Natriumrestriktion + Diuretika

Tabelle 4 Einteilung des Aszites entsprechend der Klinik (Grad I-III), sowie resultierend empfohlene Therapie

Während im Fall von Aszites Grad I keine spezifische Therapie indiziert ist und engmaschige Kontrollen, bzw. eine Natriumrestriktion ausreichend sind, sollte im Fall von Grad II eine strikte Natriumrestriktion und initial die Gabe von Diuretika erfolgen.<sup>73</sup> Im Fall von Aszites Grad III ist darüber hinaus eine Parazentese indiziert.<sup>73</sup> Kann durch oben genannte Maßnahmen eine Elimination des Aszites erfolgen, ist auch nach dessen Verschwinden eine niedrigdosierte Diuretikagabe indiziert, um Rezidive zu vermeiden.<sup>74</sup>

Ist es nicht möglich unter adäquater, hochdosierter Diuretikatherapie und Natriumrestriktion eine suffiziente Aszitestherapie zu etablieren, und, tritt dieser, in einen Zeitraum von zwölf Monaten mindestens drei Mal auf, spricht man von rezidivierendem Aszites.<sup>75</sup> Bei einer Resistenz gegenüber Diuretika spricht man von therapierefraktärem Aszites.<sup>75</sup>

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ist therapierefraktärer Aszites mit einer hohen Mortalität assoziiert, jedoch konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie mit nichtselektiven Betablockern möglicherweise die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden kann.<sup>76,77</sup>

Doch unabhängig davon ist Aszites bereits in früheren Stadien für die Patienten, aufgrund des erhöhten Körpergewichtes und der oftmals eingeschränkten Mobilität, mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Prognostisch hat Aszites, ebenfalls als Begleiterscheinung einer dekompensierten Leberzirrhose, eine

wichtige Aussagekraft. Während Patienten mit kompensierter Leberzirrhose im Schnitt noch zwölf Jahre mit ihrer Erkrankung leben, liegt die Lebenserwartung bei Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose bei lediglich zwei Jahren.<sup>58</sup>

Doch nicht nur eine gestörte Albuminsynthese und Aszites haben Auswirkungen auf den menschlichen Organismus. Können Steroide mit östrogenen Wirkung nicht mehr ausreichend durch die Leber abgebaut werden, hat dies vor allem für Männer weitreichende Folgen. Ein feminines Erscheinungsbild, Gynäkomastie, Hodenatrophie sowie Veränderungen der Körperbehaarung resultieren aus der überschüssigen Hormonfunktion.<sup>78,79</sup> Darüber hinaus können auch andere Hormonachsen im Rahmen einer Leberzirrhose gestört sein. So wurden im Rahmen gestörter Leberfunktion beispielsweise auch eine Hypoxie-induzierte Aktivierung von Mineralkortikoidrezeptoren<sup>80</sup> und eine verringerte Verstoffwechslung von T4 zu T3 nachgewiesen<sup>81</sup>.

### **1.2.6 Haut- und Nagelveränderungen**

Im Rahmen einer Fortschreitenden Leberzirrhose können darüber hinaus, bedingt durch die fehlende Ausscheidung von Giftstoffen durch die Leber, und Veränderungen des hormonellen Stoffwechsels, auch Haut- und Nagelveränderungen auftreten. Zu den bekanntesten Leberhautzeichen gehören Juckreiz, Gelbsucht, Xerosis cutis, Spider naevi, Palmar- und Plantarerythem, Mundwinkelrhagaden, Teleangiectasien, Bauchglatze und Caput medusae.<sup>82</sup> Letztere sind zwar Erscheinungen der Haut, resultieren aber eigentlich aus einer durch Rückstau verursachten Erweiterung der Abdominalvenen.<sup>83</sup>

### **1.2.7 Portale Hypertension**

Normalerweise fließt das Blut in der Pfortader mit einer Geschwindigkeit von 1000-1200 ml/min. Ein veränderter Blutfluss im Bereich der Pfortader kann intra- sowie extrahepatische Ursachen besitzen. Der Verschluss der Pfortader durch ein Blutgerinnsel – die Pfortaderthrombose – ist die bedeutendste extrahepatische, die Leberzirrhose die bedeutendste intrahepatische Ursache eines verminderten Blutflusses.<sup>1,39,84</sup>

In beiden Fällen steigt der Druck ( $\Delta P$ ) im Portalsystem, der normalerweise zwischen 7 und 10 mmHg liegt, an.<sup>1</sup> Dies ist nötig um, analog zum Ohm'schen Gesetz des

Strömungswiderstandes ( $\Delta P = \dot{V}_y \times R$ )<sup>85</sup>, bei erhöhtem Widerstand (R) durch die Leber den Fluss ( $\dot{V}_y$ ) aufrecht zu halten.

Die Messung des Pfortaderdrucks erfolgt indirekt mit Hilfe eines Ballonkatheters und Bestimmung des hepatovenösen Druckgradientens (HVPG), der aus der Druckdifferenz zwischen gestautem und nicht gestautem Ballon resultiert.<sup>86</sup>

Steigt der Druck innerhalb der Pfortader auf Werte  $> 10$  mmHg, spricht man von einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (CSPH)<sup>87</sup>, welche wiederum nachweislich zur Ausbildung von Varizen führt<sup>88</sup>. Kann die Leber langfristig nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden, führt dies zudem zu einer Verkleinerung des Organs sowie einer zusätzlich eingeschränkteren Regenerationsfähigkeit.<sup>1</sup>

### **1.2.8 Gastrointestinale Varizen, Blutungsrisiko, Therapie**

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Leberzirrhose im Laufe ihres Lebens gastrointestinale Varizen, besonders Ösophagusvarizen, entwickeln ist hoch.<sup>89,90</sup> Während Varizen, vor allem im Anfangsstadium, generell gut behandelbar sind, und zu Beginn auch nichtinvasive Therapieoptionen bestehen<sup>91,92</sup>, liegt das Problem hier hauptsächlich darin, dass die Grunderkrankung, die Leberzirrhose, bei den meisten Patienten nicht, oder zu spät, erkannt wird<sup>7,8</sup>.

Oftmals werden die häufig unspezifischen Symptome<sup>17</sup> von den Patienten selbst falsch gedeutet und fallen auch im Rahmen von Routineuntersuchungen nicht direkt auf<sup>93</sup>. Ist die Schädigung der Leber zum Diagnosezeitpunkt dann schon fortgeschritten, ist auch die Wahrscheinlichkeit hoch, dass durch den pathologisch veränderten Umbau der Leber der Druck innerhalb des Pfortaderkreislaufes bereits erhöht wurde, und sich kompensatorisch portokavale Anastomosen, in erster Linie Ösophagusvarizen, ausgebildet haben.<sup>84</sup>

Aus diesem Grund sollten Patienten im Rahmen der Erstdiagnose einer Leberzirrhose immer auch eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) erhalten, um zu evaluieren ob gastrointestinale Varizen, speziell Ösophagusvarizen vorliegen.<sup>84</sup>

Sind keine Varizen ausgebildet, werden je nach Leberschädigung endoskopische Kontrollen nach zwei bis drei Jahren, im Fall bereits ausgebildeter Varizen je nach Größe, Leberschädigung, medikamentöser und endoskopisch notwendiger Therapie, Kontrollintervalle zwischen vier Wochen und zwei Jahren empfohlen.<sup>84</sup>

Werden auf diese Art Varizen entdeckt wird im Rahmen der Primärprophylaxe, neben einer Änderung des Lebensstils, vor allem Alkoholkarenz im Fall eines Abusus<sup>94</sup>, die Einnahme von Betablockern<sup>95,96</sup>, oder Nitraten im Fall einer Allergie auf Betablocker<sup>96</sup>, empfohlen. Gummibandligaturen spielen, vor allem im Rahmen der Sekundärprophylaxe von Ösophagusvarizen, eine wichtige Rolle, für Fundusvarizen ist die endoskopische Sklerosierung eine mögliche Therapieoption.<sup>97</sup> Letztere werden in der Literatur im Rahmen der Prophylaxe, aufgrund hoher Kosten und möglicher Komplikationen<sup>98</sup>, jedoch zunehmend diskutiert<sup>99,100</sup>.

Pathophysiologisch entstehen Varizen, wie im Unterkapitel der portalen Hypertension beschrieben, wenn der Druck im Bereich der Pfortader zu groß wird. Dann bilden sich portokavale Kollateralvenen aus, die so eine Umverteilung des Druckes, weg vom portalen Kreislauf, gewährleisten. Diese submukös liegenden und abnorm erweiterten Venen werden als dann Varizen bezeichnet.<sup>84</sup>

Die Häufigkeit des Auftretens der Varizen ist dabei direkt abhängig von der Schwere der Leberzirrhose. Während Patienten im Stadium Child A lediglich in etwa 40% der Fälle Varizen ausbilden, sind Patienten in den Stadien B und C (70%) deutlich häufiger betroffen.<sup>14</sup>

Generell haben etwa 50 Prozent aller Patienten mit Leberzirrhose zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung bereits Varizen ausgebildet.<sup>14</sup> Sind erst einmal Varizen vorhanden liegt die Wahrscheinlichkeit der Umwandlung kleiner in große Varizen, und somit resultierend auch ein erhöhtes Blutungsrisiko, bei etwa zehn Prozent pro Jahr.<sup>101</sup> Bluten Varizen ist das Risiko einer erneuten Blutung ohne endoskopische oder medikamentöse Therapie hoch.<sup>102</sup>

Neben Blutgerinnungsstörungen, nachweislich dekompensierte Leberzirrhose und Infektionen sprechen vor allem folgende Anzeichen für ein erhöhtes Blutungsrisiko<sup>84</sup>:

- 1) Ein Lebervenenverschlussdruck > 12 mmHg; Werte unter 12 mmHg wirken protektiv, da bei diesen Patienten in der Regel keine Blutungen auftraten<sup>103 104</sup>.
- 2) Eine Varizengröße >5 mm durch die resultierend höhere Wandspannung<sup>84</sup>.
- 3) Red wale signs<sup>84</sup>

Diagnostisch gilt die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) nach wie vor als Goldstandard.<sup>84</sup> Im Rahmen der Früherkennung und zur Verlaufskontrolle ist der endoskopische Ultraschall (EUS) der ÖGD jedoch überlegen, da bereits kleine Veränderungen sichtbar gemacht werden können.<sup>105</sup> Zuletzt konnten auch mittels

Kapselendoskopie (KE) gute Ergebnisse erzielt werden, eine Ablösung der ÖGD als Goldstandard ist derzeit hierdurch jedoch nicht zu erreichen.<sup>106</sup>

### 1.2.8.1 Ösophagusvarizen

Ösophagusvarizen sind die am häufigsten auftretenden gastrointestinalen Varizen<sup>14</sup> und bei etwa jedem zweiten Patienten mit Leberzirrhose vorhanden<sup>90</sup>. Im Fall einer portalen Hypertonie bilden sich Shunts aus und das Blut fließt an der Leber vorbei, über die Vena gastrica sinistra in das submuköse Venengeflecht des Ösophagus, wo entsprechend Ösophagusvarizen ausgebildet werden.<sup>84</sup>

Als Goldstandard für die Diagnose von Ösophagusvarizen gilt, wie generell für gastrointestinale Varizen, die ÖGD.<sup>107</sup>

Sind Varizen vorhanden ist je nach Varizengröße, schwere der begleitenden Leberschädigung, sowie ggf. nötiger Therapie eine Kontroll-ÖGD in einem Abstand von einem Monat bis zwei Jahre empfohlen<sup>84,98</sup>, ist eine Leberzirrhose bekannt jedoch noch keine Varizen erkennbar kann der Kontrollabstand, je nach Ätiologie und Therapie, auf bis zu drei Jahre erweitert werden<sup>84,95</sup>.

Aufgrund dieses sehr hohen Untersuchungsaufwandes für den Patient und die behandelnden Ärzte nimmt die Bedeutung der nichtinvasiven Faktoren, wie beispielsweise der Kapselendoskopie<sup>108</sup>, Laborparameter, transienter Elastographie und Milzgröße, zu<sup>109</sup>. Die Einteilung der Varizen erfolgt anhand der modifizierten Paquet-Klassifikation (Tabelle 5).<sup>84</sup>

Modifizierte Paquet-Klassifikation	
<b>Grad I</b>	Varizen, die knapp über das Schleimhautniveau hinausragen.
<b>Grad II</b>	Grad II: Varizen, die um ein Drittel des Luminaldurchmessers herausstehen und sich nicht mit Luftinsufflation komprimieren lassen.
<b>Grad III</b>	Grad III: Varizen, die bis zu 50 % des Luminaldurchmessers herausstehen und sich gegenseitig berühren.

Tabelle 5 Modifizierte Klassifikation nach Paquet

Während Patienten, bei denen zwar Ösophagusvarizen vorliegen eine Blutung dieser jedoch noch nicht stattgefunden hat, prophylaktisch entweder mittels eradikations-ÖGD<sup>110</sup> oder mit nichtselektiven Betablockern behandelt werden können<sup>91,95,111</sup>, verändert sich die Herangehensweise nach einer abgelaufenen Blutung. Das Blutungsrisiko ist dabei wie unter Punkt 2.2.6 beschrieben stark vom hepatovenösen Druckgradienten (HVPG) abhängig.

Übersteigt dieser den Wert 12 mmHg steigt auch das Blutungsrisiko an.<sup>112</sup> Bleibt der HVPG >16 mmHg ist das Risiko einer anhaltenden Blutung, bzw. eines Blutungsrezidivs hoch.<sup>113,114</sup> Trotz seiner enormen Aussagekraft wird der HVPG nicht flächendeckend bestimmt, Gründe hierfür sind die hohen Kosten und die Tatsache, dass es sich um eine invasive Maßnahme handelt.<sup>98</sup>

Im Fall einer Blutung sollte neben Sofortmaßnahmen wie gegebenenfalls nötiger notfallmedizinischer Versorgung, der Gabe vasoaktiver Substanzen wie Ocreotid oder Terlipressin und Antibiotikagabe innerhalb eines 12-Stunden-Fensters eine ÖGD erfolgen.<sup>84</sup> Dabei sind eine frühe endoskopische Versorgung innerhalb von 6h nach Blutungsbeginn einer verspäteten Versorgung überlegen<sup>115</sup>, und die Gummibandligatur das therapeutische Mittel der Wahl<sup>98,116</sup>.

Ist eine Blutungsstillung im Rahmen der Ligatur nicht möglich können vorübergehend im Rahmen der Akuttherapie auch eine Sengstaken-Blakemore-Sonde<sup>115</sup> oder Metallstents<sup>117</sup> verwendet werden. Bei Patienten, bei denen sich trotz Kombination aus medikamentöser und endoskopischer Therapie kein Therapieerfolg erzielt werden kann, sollte innerhalb von 24 Stunden die Anlage eines transjugulären, intrahepatisch portosystemischen Shunts (TIPS) erfolgen.<sup>84,91</sup>

Aufgrund besserer manueller Fähigkeiten und dem technischen Fortschritt konnte die blutungsassoziierte Sterblichkeit von Patienten mit Leberzirrhose in den letzten vier Jahrzehnten signifikant gesenkt werden.<sup>118</sup>

Ähnlich wie im Rahmen der Primärprophylaxe sollte auch bei der Sekundärprophylaxe auf nichtselektive Betablocker, hier jedoch in Kombination mit regelmäßigen ÖGDs und, falls nötig entsprechender Intervention (Gummibandligatur), zurückgegriffen werden.<sup>98,119</sup>

#### 1.2.8.2 Gastrale Varizen

Gastrale Varizen sind seltener als Ösophagusvarizen.<sup>120</sup> Während Ösophagusvarizen vor allem über eine Shuntbildung von V. gastica sinistra und Ösophagusvenen entstehen, bilden sich Magenvarizen über einen erhöhten Blutfluss der V. gastricae breves.<sup>121</sup>

Sarin et al. wiesen in einem Studienkollektiv von 568 Patienten mit portaler Hypertension bei 114 Patienten gastrale Varizen nach, was einer Prävalenz von zwanzig Prozent entspricht.<sup>120</sup> Je nach Lokalisation der Varizen (Abbildung 1)



unterscheidet man, ebenfalls definiert nach Sarin, GOV-1 (gastroösophageale-Varizen, die unter die Kardia reichen), GOV-2 (gastroösophageale-Varizen bis in den Magenfundus reichend), IGV-1 (isolierte Varize im Fundus) und IGV-2 (isolierte Varize an einer anderen Stelle).<sup>120</sup>

Das Blutungsrisiko ist generell niedriger als bei Ösophagusvarizen<sup>120</sup>, jedoch sind Blutungen im Bereich des Magens mit einer erhöhten Mortalität verbunden<sup>121</sup>. Während GOV-1 der häufigste gastrale Varizentyp ist<sup>121</sup> geht mit IGV-1 und GOV-2 ein besonders hohes Blutungsrisiko einher<sup>84</sup>. Im Rahmen der Primärprophylaxe stehen ebenfalls nichtselektive Betablocker<sup>84</sup>, im Fall einer Blutung folgende endoskopische Interventionen zur Verfügung<sup>121</sup>:

- 1) Verödung der Varizen
- 2) Obturation mit Klebstoff
- 3) Bandligatur
- 4) Thrombin-Injektion
- 5) Kombinationstherapie der oben genannten Punkte

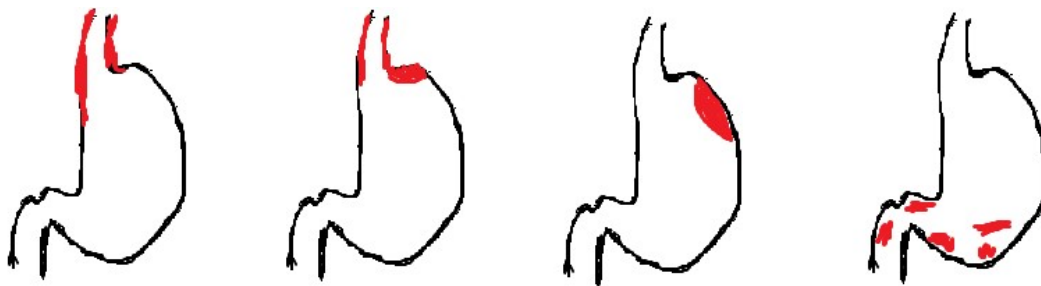


Abbildung 1 Magenvarizen analog der Klassifikation durch Sarin et al.; Von links nach rechts: GOV-1, GOV-2, IGV-1, IGV-2

Darüber hinaus ist eine therapeutische Reduktion des portosystemischen Drucks durch TIPS-Anlage ebenfalls eine Option.<sup>121</sup> Im Fall eines Therapieversagens ist als Rescue-Maßnahme die Nutzung einer Linton-Nachlas-Sonde empfohlen.<sup>84</sup>

In Hinblick auf die Wirksamkeit der endoskopischen Therapie von Magenvarizen hat sich gezeigt, dass im Fall einer Blutung eine Injektion der Varizen mit Cyanoacrylat vorteilhaft gegenüber der klassischen Bandligatur war.<sup>122</sup> Auch in Hinblick auf eine Rezidivprophylaxe war die Therapie mit Cyanoacrylat einer Monotherapie mit Betablockern überlegen.<sup>123</sup>

### 1.2.8.3 Rektale Varizen

Während Duodenalvarizen hauptsächlich im Rahmen einer portalen Hypertension auftritt, deren Ursachen extrahepatisch und nicht zirrhotisch sind, finden diese in der Folge keine weitere Erwähnung.<sup>124</sup>

Rektale Varizen hingegen können bei bis zu dreißig Prozent der Patienten mit Leberzirrhose auftreten, wobei das Blutungsrisiko unter zehn Prozent liegt.<sup>125</sup> Das Rezidivrisiko einer Blutung ist hoch und liegt je nach gewählter Therapie bei bis zu 56 Prozent.<sup>126</sup> Generell stehen neben der klassischen Bandligatur auch die Therapie mit Fibrinkleber und das Ultraschall-gesteuerte Coiling zur Verfügung, wobei eine klare Therapieempfehlung nicht existiert.<sup>84</sup>

## 1.3 Prognosescores und deren Anwendbarkeit

Ohne endoskopischen Einblick ist eine Bewertung des Varizen-Status bei Patienten mit Leberzirrhose schwierig. Das Ziel der Behandlung dieser Patienten sollte darin bestehen, den Krankheitsverlauf engmaschig genug zu begleiten, um keine wegweisende Veränderung oder Varizenbildung zu übersehen. Gleichzeitig sollten unnötige Untersuchungen vermieden werden, da diese potenziell immer ein Verletzungsrisiko bergen<sup>127,128</sup>, die Kapazitäten der Praxen und Krankenhäuser reduzieren und durch die resultierenden Kosten<sup>129,130</sup> die Gesundheitskassen belasten.

In jedem Fall sollte das Szenario eine Varizenblutung unbedingt vermieden werden, denn hier ist das Komplikationsrisiko, und damit einhergehend auch die Mortalität trotz verbesserter endoskopischer, angiographischer und medikamentöser Therapieoptionen nach wie vor hoch.<sup>131-133</sup>

Der ideale Zeitpunkt einer endoskopischen Kontrolluntersuchung wäre also genau dann, wenn eine kritische Veränderung der Situation, beispielsweise ein erstmaliges Auftreten von Varizen, eine Größenzunahme bestehender Varizen oder ein endoskopischer Interventionsbedarf, vorliegt. Fixe endoskopische Vorsorgeuntersuchungen müssten nicht mehr geplant, sondern der Zeitpunkt einer Intervention würde sich stattdessen anhand anderer, zur Verfügung stehender, idealerweise nichtinvasiver, Maßnahmen ergeben.

Während im klinischen Alltag bereits Child-Pugh Score, MELD-Score und Baveno-VII Kriterien genutzt werden um die Leistungsfähigkeit der Leber, bzw. die Prognose für den Patienten besser einschätzen zu können, jeder dieser Scores jedoch nur bestimmte Aspekte der nichtinvasiven Diagnostik beinhaltet<sup>60,134,135</sup>, wurde im Jahr 2019 ein Artikel im Journal für klinische Gastroenterologie und Hepatologie veröffentlicht, in dem die Autoren einen, auf maschinellem Lernen und Algorithmen basierenden Score, den EVendo-Score, entwickelt haben, der anhand nichtinvasiver Parameter das Vorhandensein und den Interventionsbedarf bei Patienten mit Leberzirrhose vorhersagen konnte<sup>59</sup>. Alle dieser Scores haben Vor- und Nachteile und werden im Folgenden genauer erläutert.

### 1.3.1 Child- Pugh Klassifikation

Um die Schwere der Leberzirrhose – und die daraus resultierende Sterblichkeit – bewerten zu können wurde der Child-Pugh Score entwickelt. Die ursprüngliche Idee des Scores bestand darin Patienten mit Hilfe einer strukturieren Bewertung sicherer für eine chirurgischen Dekompression der Pfortader auswählen zu.<sup>136</sup>

Während der Originalscore lediglich fünf Kriterien einbezog (Neurologie, Ernährungsstatus, Albumin, Bilirubin, Aszites)<sup>136</sup>, wurde der Score im Verlauf überarbeitet. Statt des zu Beginn inkludierten Ernährungsstatus wurde fortan die Prothrombinzeit verwendet, hinzu kam außerdem eine feinere Abstimmung der einzelnen Kriterien (Tabelle 6)<sup>137</sup>.

Entsprechend der resultierenden Punktzahl können Patienten je nach Schwere in Grad A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte) eingeteilt werden.<sup>137</sup>

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	keine	Grad I/II	Grad III/IV
<b>Aszites</b>	kein	mittel	viel
<b>PT/INR</b>	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
<b>Albumin im Serum (g/dl)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>Bilirubin gesamt (µmol/l)</b>	< 34	34-50	> 50

Tabelle 6 Einflusskriterien bei der Erhebung des Child-Pugh Scores

Heutzutage findet der Score vor allem in klinischen Verlaufsbeurteilung, sowie der Analyse von Patientendaten, der retrospektiven Bewertung des Therapieerfolges und im Rahmen klinischer Studien seine Anwendung<sup>138</sup>, wenn gleich auch gute Prognose-Ergebnisse im Zusammenhang mit Ösophagusvarizenblutungen erzielt wurden<sup>139</sup>.

Dennoch gibt es kritische Stimmen. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass die willkürlich im Rahmen der Score-Erstellung gewählten Variablen keine signifikanten Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben.<sup>140-142</sup> Darüber hinaus ist die Erhebung der Parameter Aszites und HE sehr subjektiv und der Einfluss des Untersuchers auf das Ergebnis entsprechend groß.<sup>60</sup>

Zudem ist die gleichmäßige Gewichtung aller Parameter ebenfalls als Limitation zu werten, da der Einfluss der Variablen objektiv nicht gleich groß ist.<sup>138</sup> Auch die Tatsache, dass es ab einem bestimmten Grenzwert keine weitere Punkterhöhung gibt, findet Kritik. Für die Score-Erhebung spielt es in diesem Zusammenhang keine Rolle, ob die Aszitesmenge 5 oder 10 Liter beträgt. In beiden Fällen werden auf Basis des Scores drei Punkte vergeben.<sup>138</sup>

### 1.3.2 MELD-Score

Eine alternative Möglichkeit der Bewertung von Lebererkrankungen ist der MELD-Score. Erstellt wurde dieser im Rahmen einer multivariaten Analyse<sup>138</sup>, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten zu bewerten, die sich einer TIPS-Anlage unterzogen<sup>143</sup>.

Im Verlauf etablierte sich der Score dann auch zur Bewertung der dreimonatigen Überlebensrate bei Patienten auf der Lebertransplantations-Warteliste.<sup>144</sup> Anders als der Child-Pugh Score beinhaltet der MELD-Score lediglich drei, im Rahmen der Statistik ausgewählten Parameter (Serum Kreatinin, Serum Bilirubin, INR), woraus folgender Score resultiert<sup>145</sup>:

$$\text{MELD} = 9.6 \log_e (\text{Kreatinin mg/dl}) + 3.8 \log_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 11.2 \log_e (\text{INR}) + 6.4.$$

Eine Zeit lang wurde die Ursache der Zirrhose ebenfalls mit in den Score einbezogen. Im Fall einer zu Grunde liegenden Cholestase oder bei vorliegendem Alkoholabusus wurde diese Variable mit null Punkten bewertet, für alle anderen Ursachen wurde ein Punkt vergeben. Dies wurde jedoch wieder verworfen und stattdessen die Konstante 6,4 eingefügt.<sup>138</sup>

Eine Überprüfung des Scores fand in verschiedenen Kontrollstudien statt<sup>143,146</sup>, wobei die Anwendbarkeit jedoch eher im Prognosebereich von TIPS-Überlebensrate und Transplantationsbedarf liegt, und nicht in der Bewertung eines fortschreitenden Leberversagens<sup>60</sup>.

### 1.3.3 Baveno-Kriterien

Die Baveno-Kriterien beruhen auf einer Kombination der Bewertung von Lebersteifigkeit und Thrombozytenzahl im Blut.<sup>134</sup> In diesem Zusammenhang gab verschiedene Studienansätze, alle mit dem Ziel unnötige ÖGDs einzusparen. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von portaler Hypertension und entsprechend auch Varizen im Fall einer Lebersteifigkeit von  $> 13,6$  kPa und Thrombozyten  $< 150\ 000$  deutlich zunimmt und entsprechend unter Einbeziehung dieser Werte vor allem bei Patienten mit niedrigem Risiko zunächst keine Vorsorge ÖGD benötigt wird.<sup>147</sup>

Ding et al. nutzten ebenfalls Lebersteifigkeit und Thrombozytenzahl, um Varizen mit hohem Blutungsrisiko zu identifizieren und fanden heraus, dass die Kombination aus einer Lebersteifigkeit  $\leq 25$  kPa und einer Thrombozytenzahl von  $> 100\ 000$  hochrisiko-Varizen bei Patienten mit Zirrhose im Stadium Child A ausschließen kann.<sup>148</sup>

Colecchia et al. nahmen zusätzlich zu den Baveno-Kriterien, die Lebersteifigkeit und Thrombozytenzahl beinhalten, auch noch den Parameter der Milzsteifigkeit hinzu. In einer retrospektiven Analyse von knapp 500 Patienten konnte gezeigt werden, dass sowohl ein milzspezifischer Steifigkeits-Grenzwert von  $\leq 46$  kPa, als auch die Baveno VI-Kriterien in 35,8% bzw. 21,7% dazu geführt hätten unnötige ÖGDs zu vermeiden. Jedes der angewandten Modelle hätte dabei nur knapp zwei Prozent der hochrisiko-Varizen übersehen.<sup>149</sup>

Die Baveno-VI, bzw VII Kriterien empfehlen im Fall einer kompensierten, fortgeschrittenen Leberzirrhose die Bewertung der Lebersteifigkeit und Thrombozytenzahl. Kann bei den untersuchten Patienten mittels laborchemischer Untersuchungen eine Thrombozytenzahl  $> 150\ 000$ , sowie mittels Elastographie eine Steifigkeit  $< 20$  kPa nachgewiesen werden, muss keine Vorsorge-ÖGD durchgeführt werden. Stattdessen ist eine jährlich stattfindende Verlaufskontrolle ausreichend die erneut eine Kontrolle der Thrombozytenzahl, sowie Elastographie beinhaltet. Ist bei diesen Patienten ein Abfall der Thrombozyten, oder eine Zunahme der Lebersteifigkeit, nachweisbar, ist eine ÖGD indiziert.<sup>134</sup>

### 1.3.4 EVendo-Score

Der Goldstandard der Varizendiagnostik- und Vorsorge bei Patienten mit Leberzirrhose ist noch immer die ÖGD.<sup>84</sup> Da dieses Verfahren sehr teuer und

aufwändig ist<sup>150,151</sup>, werden stetig neue Wege gesucht, um Geld und Ressourcen einzusparen. Ein möglicher Ansatz hierfür ist der EVendo-Score, ein auf maschinellem Lernen basierendes Scoring-Systems zum Screening von Hochrisiko-Ösophagusvarizen, bei denen eine Behandlung indiziert ist<sup>59</sup>.

Die Forschungsgruppe aus Kalifornien um Tien S. Dong wertete dafür zunächst retrospektiv Daten von insgesamt 238 Patienten mit Leberzirrhose aus, die zwischen Januar 2016 und Dezember 2017 eine Vorsorge-ÖGD erhielten und deren Daten als Trainingskollektiv für die Erstellung des Algorithmus dienten. Neben Basisdaten wie Geschlecht, Alter und ethnischer Zugehörigkeit wurden auch Laborwerte (Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl, Serum-Natrium, AST, ALT, Gesamt-Bilirubin, INR, Albumin, BUN, Kreatinin) und Begleiterscheinungen wie Aszites und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie erfasst.<sup>59</sup>

Faktoren die signifikant mit dem Vorhandensein von – vor allem behandlungsbedürftigen - Varizen, assoziiert waren wurden zu einer Formel zusammengefasst, dem EVendo-Score.<sup>59</sup>

Dieser setzt sich folgendermaßen zusammen<sup>152</sup>:

**A:**  $(8,5 * \text{INR}) + (\text{AST (U/L)} / 35)$

**B:**  $(\text{Thrombozytenzahl (} 10^3/\mu\text{L)} / 150) + (\text{BUN (mg/dL)} / 20) + (\text{Hb (g/dL)} / 15)$

**EVendo Score = (A / B) + 1** (im Fall von Aszites)

Bei resultierenden Werten  $\leq 3,90$  ist ein zunächst konservatives Vorgehen möglich, im Fall von Werten  $> 3,90$  ist eine ÖGD indiziert und der EVendo-Score sollte im Verlauf regelmäßig erhoben werden (Abbildung 2).<sup>59</sup>

Erste Anwendung erhielt der Score nach Beendigung des Algorithmus-Trainings in einem prospektiven Kollektiv von 109 Patienten im Zeitraum von Januar 2018 bis Dezember 2019. Hier konnte gezeigt werden, dass im Fall eines Scores von  $\leq 3,90$  etwa ein Drittel der Patienten keine Gastroskopie benötigt hätten. Lediglich knapp 3% der behandlungsbedürftigen Varizen (BV) wären übersehen worden.<sup>59</sup>

Im Fall von Patienten im Child-Pugh Stadium A hätte ein Score  $\leq 3,90$  sogar bei 40% der Patienten eine ÖGD verhindern können und dabei nur etwa 1% der BV übersehen. Entsprechend empfehlen die Autoren vor allem bei Patienten mit niedrigem Child-Pugh Stadium die Anwendung, um unnötige ÖGDs zu verhindern.<sup>59</sup>

Auch die Anwendbarkeit des Scores in einem externen Patientenkollektiven wurde bereits getestet.

Alswat et al. untersuchten retrospektiv 103 Patienten mit Leberzirrhose, die sich im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen erstmals einer ÖGD, Labortests und Messungen der Leberstefigkeit unterzogen. Auch in diesem Patientenkollektiv gelang eine zuverlässige Vorhersage gastroösophagealer Varizen (Sensitivität 82%) und BV (Sensitivität 83%).<sup>153</sup>

Farkas et al. untersuchten bisher 55 Patienten in einer noch laufenden Studie, schlossen Patienten mit Verdacht auf eine GI-Blutung und Patienten mit einer Ösophagusvarizen-Historie jedoch bereits im Vorfeld aus. Bei 49 der 55 Patienten lag der EVendo-Score  $\geq 3,90$ . Jedoch lagen in 32 (=65%) Fällen keine BV vor, dies war lediglich bei 17 Patienten (=35%) der Fall. Patienten mit EVendo-Score  $\leq 3,90$  hatten keine BV.<sup>154</sup>

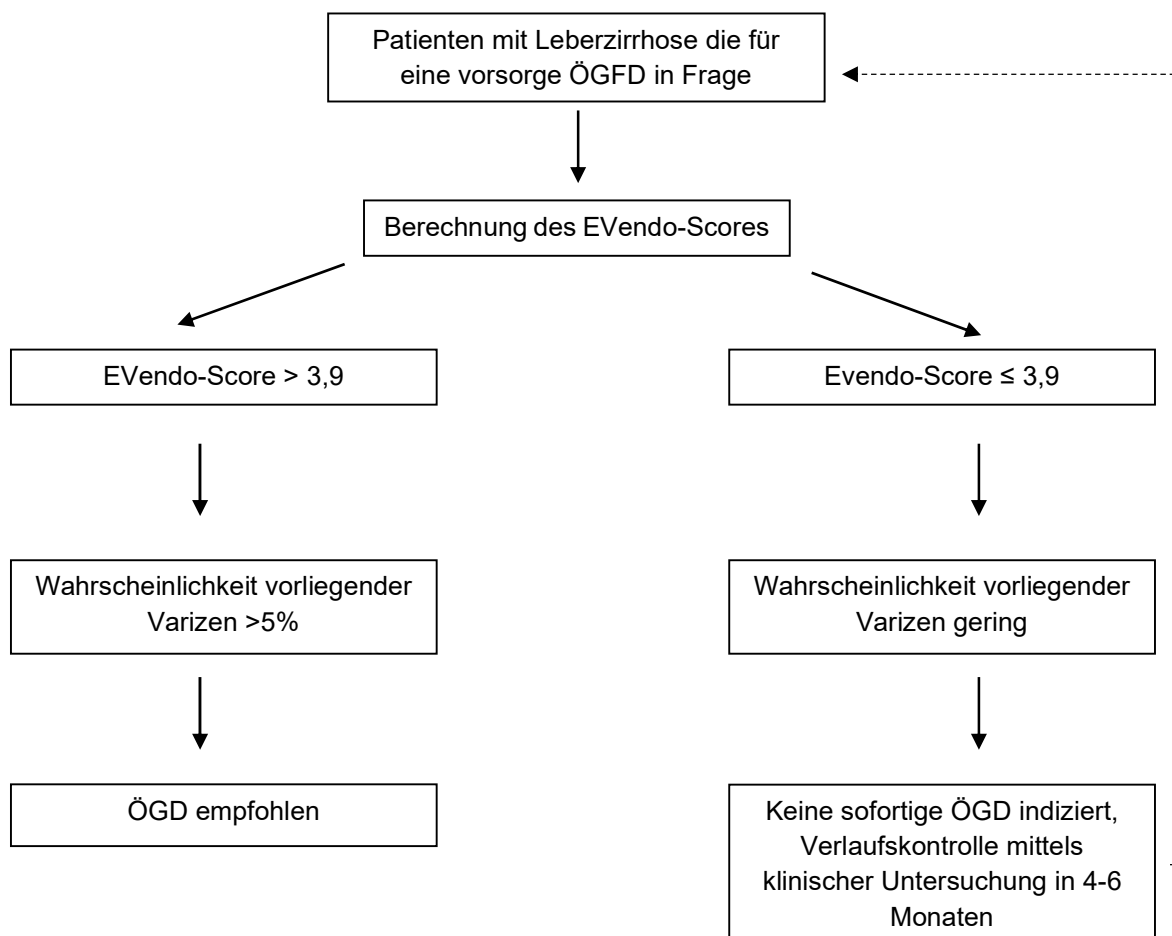


Abbildung 2 Empfohlenes Vorgehen zur Bewertung des Endoskopiebedarfs anhand des EVendo-Scores

#### 1.3.4.1 Anmerkung EVendo-Score mit Überleitung zur Zielstellung

Auch der EVendo-Score enthält lediglich Aszites als nicht-laborchemischen Einflusswert.<sup>59</sup> Möglicherweise wird hier deshalb viel Potenzial verschenkt, auf das im Rahmen des klinischen Alltages, oder im Rahmen von Routineuntersuchungen beim niedergelassenen Internisten oder Hausarzt, relativ einfach zurückgegriffen werden könnte.

Hier besteht die Idee vor allem darin auch andere Veränderungen, die durch eine Leberzirrhose verursacht werden<sup>155,156</sup>, miteinzubeziehen. Neben einer gezielten sonographischen Untersuchung des Abdomens mit Fokus auf Leber, Milz und Pfortaderfluss<sup>157</sup> könnten im Rahmen einer groben neurologischen Beurteilung<sup>158</sup>, einer gezielten Medikamentenanamnese<sup>159,160</sup> sowie zusätzlichen Labortests<sup>161</sup> weitere entscheidende Hinweise gefunden werden, die auf die Notwendigkeit einer Endoskopie hinweisen.

Neue, nichtinvasive Scores könnten so ihren Teil dazu beitragen unnötige Vorsorgeuntersuchungen langfristig zu reduzieren, ohne das Risiko einer Varizenblutung zu übersehen. Dies würde nicht nur Kosten einsparen, sondern auch die Effektivität und Leistungsfähigkeit der medizinischen Versorgung nachhaltig beeinflussen.



## 1.4 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse Möglichkeiten aufzuzeigen, mit deren Hilfe die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens, sowie der Graduierung von Ösophagusvarizen und des endoskopischen Interventionsbedarfes bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose, anhand nicht-invasiver (klinisch-anamnestischer, sonographischer, laborchemischer) Parameter vorherzusagen ist.

Hierfür wurden, in einer retrospektiven Datenanalyse, insgesamt 708 dokumentierte Fälle von Patienten mit Leberzirrhose ausgewertet, die in den Jahren 2014-2021 im Rahmen von ambulanten oder stationären Aufenthalten in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin am Katharinenhospital Stuttgart behandelt wurden.

Der erste Teil der Arbeit behandelt die Grundlagen der Leberzirrhose, sowie die daraus resultierenden Probleme für die Patienten und Herausforderungen für die behandelnden Ärzte. Im zweiten Teil der Arbeit werden die Datenauswertung, die gewählte Methodik, die Resultate und daraus mögliche, zu ziehende Schlüsse beschrieben, und die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen.

Konkret werden drei Fragestellungen behandelt:

- 1) Ist es möglich, auf Basis nichtinvasiver Parameter, einen Score zu erstellen, der, im Rahmen des untersuchten Patientenkollektives, das Vorliegen von Varizen bei Patienten mit Leberzirrhose korrekt vorhersagen kann?
- 2) Ist es möglich, auf Basis nichtinvasiver Parameter, einen Score zu erstellen, der, im Rahmen des untersuchten Patientenkollektives, die Notwendigkeit eines endoskopischen Interventionsbedarfes bei Patienten mit Leberzirrhose korrekt vorhersagen kann?
- 3) Ist es darüber hinaus möglich, auf Basis nichtinvasiver Parameter, einen Score zu erstellen, der bei Patienten mit bekannten Ösophagusvarizen die Schwere der vorliegenden Varizen, analog der Varizengraduierung nach Paquet, korrekt prognostiziert?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Diese Doktorarbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie. Durchgeführt wurde die Studie in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Katharinenhospitals in Stuttgart. Untersucht wurden insgesamt 708 Fälle von Patienten mit Leberzirrhose, bei denen in den Jahren 2014-2021 ambulant oder stationär im Rahmen von Vorsorge und Therapie gastrokopische-, sonographische- sowie laborchemische Untersuchungen durchgeführt wurden.

### **2.2 Ethikstatement**

Die Richtlinien der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Projekt-Nummer: 607/2021BO2).

### **2.3 Studienpopulation**

#### **2.3.1 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen von regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen, durch Überweisung und Abklärungswunsch regionaler Hausärzte, rettungsdienstliche, sowie selbstständige Vorstellung der Patienten in unserer Notaufnahme.

Eine gesonderte Rekrutierung von Patienten außerhalb des Krankenhausalltages fand nicht statt.

#### **2.3.2 Einschlusskriterien**

1. Patientenalter zwischen 18- und 99 Jahren
2. Bestätigte Diagnose einer Leberzirrhose
3. Durchgeführte, bilddokumentierte Gastroskopie mit Varizenscreening
4. Durchgeführte, bilddokumentierte Abdomensonographie
5. Vorliegende Blutuntersuchung im Untersuchungszeitraum

### 2.3.3 Ausschlusskriterien

1. Vorliegen einer maligne Grunderkrankung
2. Patienten ohne Leberzirrhose
3. Fehlende Arztbriefdokumentation im Rahmen der ambulanten bzw. stationären Untersuchungen.
4. Fehlende Gastroskopie, bzw. unzureichende Bild- und Befunddokumentation
5. Fehlende Sonographie, bzw. unzureichende Bild- und Befunddokumentation
6. Untersuchung desselben Patienten in einem Zeitraum von 8 Wochen

### 2.3.4 Studienkollektiv

Aufgrund fehlender, bzw. unvollständiger Informationen (Arztbriefe, Bilddokumentation Sonographie, Bilddokumentation Gastroskopie), dem Ausschluss von Patienten ohne Leberzirrhose, dem Ausschluss von Patienten mit zweimaliger Untersuchung innerhalb eines zu kurzen Zeitraumes, sowie dem Ausschluss der Fälle mit gesichertem Nachweis von Krebserkrankungen verkleinerte sich die in der Statistik berücksichtigte Fallzahl auf 257 (siehe Abbildung 3).

Im Fall einzelner fehlender Laborwerte (beispielsweise Albumin oder Blutharnstoff) oder fehlender Informationen bezüglich einzelner, sonographisch nicht bilddokumentierter Parameter (beispielsweise Pfortadergeschwindigkeit oder Milzgröße) wurden die Fälle für die weitere Berechnung eingeschlossen, sofern das Gesamtbild der Untersuchung nachvollziehbar war.

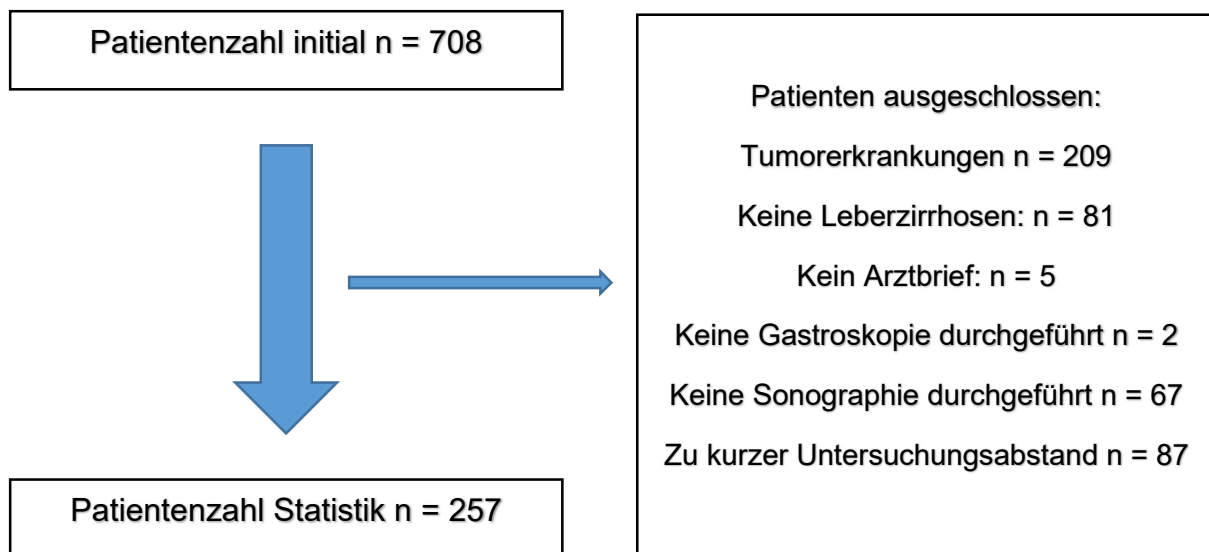


Abbildung 3 Flussdiagramm der Auswahl der in die Statistik involvierten Patienten

## **2.4 Untersuchte Parameter**

Um dem Ziel dieser Arbeit, eine möglichst genaue Vorhersage über das Vorliegen, sowie den Interventionsbedarf von Ösophagusvarizen, sowie deren Graduierung, gerecht zu werden, wurde ein explorativer Ansatz gewählt. Durch diese breite Auswahl der untersuchten Parameter soll gewährleistet werden, dass alle potenziell entscheidenden Faktoren im Verlauf untersucht und berücksichtigt werden.

### **2.4.1 Klinisch-anamnestische Parameter**

Die Erhebung der klinisch anamnestischen Parameter erfolgte durch Sichtung der vorliegenden Arztbriefe und Befunde. Diese wurden im Rahmen der ambulanten bzw. stationären Vorstellung der Patienten erstellt. Erhoben wurde das Patientengeschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, eine bekannte Niereninsuffizienz, die Ätiologie der Leberzirrhose, das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie mittels West Haven Klassifikation sowie Art- und Vorliegen einer Antikoagulation.

### **2.4.2 Endoskopische Parameter**

Alle Gastroskopien wurden mit Hilfe von Viewpoint (Version 5.6.27.236; GE Healthcare, Chicago, IL, USA) ausgewertet. Hierfür wurde die gesamte Original-Bilddokumentation gesichtet. Erhoben wurde neben dem Vorliegen- und der Anzahl von Ösophagusvarizen auch „high-risk“ Zeichen, Fundusvarizen, Varizenblutungen, Varizen-Vorbehandlung(en), Magen- oder Duodenalblutung(en), Altblut, und ein etwaiger gastroscopischer Interventionsbedarf.

Im Fall vorliegender Varizen wurden diese anhand der modifizierten Klassifikation nach Paquet (Grad I-III) bewertet. Ebenfalls untersucht wurde, ob die Varizen im Verlauf bereits endoskopisch behandelt wurden. Dort wurde jedoch nicht zwischen Sklerosierung und Gummibandligatur unterschieden, auch die Anzahl der Vorbehandlungen fand keinen Einfluss.

### **2.4.3 Laborchemische Parameter**

Idealerweise wurde den Patienten im Rahmen des ambulanten bzw. stationären Aufenthaltes Blut abgenommen. Bei fehlender Blutentnahme wurde der Datensatz

dieses Falls entsprechend der oben genannten Ausschlusskriterien nicht in die Statistik inkludiert.

Laborchemisch erhoben wurde neben Kreatinin-Wert und glomerulärer Filtrationsrate, der Hb-Wert, die Thrombozytenzahl, das Gesamtbilirubin, Quick und INR, Harnstoff sowie Blutharnstoff, GOT und GPT.

#### **2.4.4 Sonographische Parameter**

Vergleichbar zum Vorgehen bei den Gastroskopien wurden auch die Originaldokumentation der Sonographien mittels Viewpoint (Version 5.6.27.236; GE Healthcare, Chicago, IL, USA) ausgewertet. Erhoben wurden das Vorliegen und die Menge von Aszites analog der Child Klassifikation (kein, mittelgradig, massiv), der Milzdurchmesser (längste messbare Ausrichtung), die Pfortadergeschwindigkeit, sowie, falls vorliegend, ein Pfortaderumkehrfluss und eine Pfortaderthrombose.

#### **2.4.5 Sonstiges**

Für jeden Fall wurde auf Basis der Laborwerte (Bilirubin, Albumin, INR), sowie der Sonographie-Informationen (Aszites) und der dokumentierten Anamnese (Enzephalopathiestatus) ein fallspezifischer Child-Pugh Score erhoben.

Zusätzlich wurde, falls alle entsprechenden Laborparameter vorlagen (INR, AST, Thrombozytenzahl, Blutharnstoff, Hb-Wert, sowie Information bezüglich Aszites) der EVendo-Score erhoben. Hier wurde im Rahmen der Statistik sowohl eine Korrelation zum absoluten Score als auch zum Score-spezifischen Grenzwert von  $> 3,9$  berechnet.

### **2.5 Definition endoskopischer Interventionsbedarf**

Da sich im Verlauf dieser Arbeit gezeigt hat, dass sich der endoskopische Interventionsbedarf bei Patienten mit Leberzirrhose nicht nur auf Ösophagusvarizen beschränkt und der erstellte Prognosescore idealerweise auch den generellen Bedarf einer Intervention vorhersagt, wurden der "Interventionsbedarf" auf den gesamten Bereich der Gastroskopie ausgeweitet.

Neben Interventionen im Bereich von Ösophagusvarizen (z.B. Gummibandligaturen) wurden in diesem Zusammenhang auch Clips zur Blutungsstillung, sowie das

manuelle Unterspritzen von Blutungsquellen im Bereich des Magens und Duodenums mit in die Statistik einbezogen.

Eine detaillierte Auflistung dahingehend ist im, an den Statistikeil anschließenden, Resultate-Teil zu finden.

## **2.6 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS, Version 23 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Das Vorgehen für die Fragestellungen nach dem Vorliegen von Ösophagusvarizen, dem Interventionsbedarf sowie der Graduierung von Ösophagusvarizen erfolgte getrennt.

Aufgrund des statistisch identischen Vorgehens für die Fragestellungen „Vorliegen von Ösophagusvarizen“ und „Vorliegen eines endoskopischen Interventionsbedarfes“ wurden diese im Folgenden zusammengefasst.

Die Fragestellung ob, und wie auch eine Vorhersage über die Ausprägung der Varizen möglich ist, wird getrennt aufgeführt. Die statistische Verteilung der zu analysierenden Gruppen wurde mittels Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft. Deskriptive Daten wurden durch absolute und relative Häufigkeiten, sowie deren Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

### **2.6.1 Fragestellung vorliegender Ösophagusvarizen / Interventionsbedarf**

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der möglichen Einflussfaktoren auf das Vorliegen bzw. den Interventionsbedarf dargestellt.

Der Einfluss binärer Faktoren (Geschlecht, Aszites, Pfortaderthrombose, Antikoagulation, Niereninsuffizienz) wurde ermittelt und mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit überprüft.

Die Berechnung der metrischen Einflussfaktoren (Hb-Wert, Kreatinin, GFR, Thrombozytenzahl, Gesamtbilirubin, INR, Quick, Harnstoff, BUN, GOT, GPT, Pfortadergeschwindigkeit, Aszitesmenge, Milzdurchmesser, Enzephalopathie nach West-Haven-Klassifikation sowie Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung) erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben.

Signifikante, bzw. grenzwertig signifikante, Unterschiede wurden herausgearbeitet und auf deren Basis ein Prognosescore erstellt. Jedes (grenzwertig) signifikante Merkmal erhielt hierbei den Maximalwert 1 (Alternativwert: 0).

Mit Hilfe entsprechender Medianwerte wurden Grenzwerte festgelegt, die im Fall eines Erfüllens bzw. Überschreitens die Bedingung eines Score-Punktes erwirken. Als Grenzwerte wurden die Mittelwerte der Mediane beider Gruppen (Ösophagusvarizen: "ja"/"nein"; Interventionsbedarf: "ja"/"nein") definiert.

Da sich die Gruppengrößen beider Untersuchungen (Ösophagusvarizen: "ja"/"nein"; Interventionsbedarf: "ja"/"nein") stark unterschieden, erfolgte die Berechnung der Grenzwerte trotz der geringeren Effizienz von Medianwerten - im Vergleich zu den Mittelwerten - aufgrund ihrer höheren Robustheit. Auf diese Art und Weise wurde versucht den Einfluss von Ausreißern in den kleinen Gruppen möglichst gering zu halten.

Abschließend wurden dann, mittels Rangsummentests für unabhängige Stichproben und Korrelationsanalysen Unterschiede im Score zwischen Patienten mit- und ohne Ösophagusvarizen bzw. Interventionsbedarf, sowie die Stärke der linearen Beziehung zwischen den erstellten Scores und dem Vorliegen von Ösophagusvarizen, bzw. dem Vorliegen eines Interventionsbedarfs, berechnet.

Darüber hinaus wurde, ebenfalls im Rahmen einer Korrelationsanalyse, die Stärke der linearen Beziehung zwischen generierten Scores und EVendo Score (absolut) ermittelt.

### **2.6.2 Fragestellung Graduierung der Ösophagusvarizen**

Es erfolgte eine Darstellung der Häufigkeiten auf Basis der Modifizierten Klassifikation nach Paquet (Varizenausprägung Grad I-III).

Die Tests auf signifikante Unterschiede der binären Faktoren (Geschlecht, Aszites, Pfortaderthrombose, Antikoagulation, Niereninsuffizienz) innerhalb der drei Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Tests auf signifikante Unterschiede der metrischen Einflussfaktoren (Hb-Wert, Kreatinin, GFR, Thrombozytenzahl, Gesamtbilirubin, INR, Quick, Harnstoff, BUN, GOT, GPT, Pfortadergeschwindigkeit, Aszitesmenge, Milzdurchmesser,

Enzephalopathie nach West-Haven-Klassifikation sowie Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung) mittels Rangkorrelationskoeffizient (Spearman-Korrelation).

Es folgte eine tabellarische Darstellung der signifikanten Unterschiede mit deren Median- und Mittelwerte. Wie bereits für die anderen beiden Scores beschrieben erfolgte auch hier die Definition der Grenzwerte durch den Mittelwert der Mediane der Gruppen (geringere Effizienz, höhere Robustheit).

Häufigkeiten wurden dargestellt und die Stärke der Beziehung zwischen der Ösophagusvarizengraduierung nach Paquet und dem erstellten Prognosescore mittels Korrelationsanalyse berechnet.

## 2.7 Verzicht Bonferroni

Durch mehrfaches Testen innerhalb eines Studienkollektives entsteht eine Alphafehler-Kumulierung.<sup>162</sup> Oder anders gesagt, mit jedem zusätzlich durchgeführten Test auf Unterschiede zwischen zwei Gruppen steigt die Wahrscheinlichkeit einer zufällig auftretenden Signifikanz.

Testet man 20 Variablen zweier Vergleichsgruppen, so ist rein statistisch ein signifikanter Unterschied zu erwarten.<sup>163</sup> Um dieser Dynamik entgegenzuwirken, werden bei Anwendung der Bonferroni-Korrektur die p-Werte mit der Anzahl "n" der durchgeführten Tests multipliziert.<sup>162</sup>

Während sich die Korrektur bei einem p-Wert von .004 im Rahmen von fünf durchgeführten Tests somit nur bedingt auswirken würde (= .02) und weiterhin unter dem Signifikanzniveau von .05 liegen würde, wäre die Auswirkung bei 20 durchgeführten Tests (= .4) gravierender. Bei einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  wäre dieses dann nicht mehr gegeben.

Vor allem bei vielen durchgeführten Tests steht die Bonferroni-Korrektur aus diesem Grund in der Kritik. Denn die Interpretation einzelner Ergebnisse hängt von der Anzahl der durchgeführten Tests ab und die Wahrscheinlichkeit, dass wesentliche Unterschiede nicht mehr als signifikant bewertet werden steigt somit ebenfalls.<sup>164</sup>

Entsprechend wurde im Rahmen dieser Arbeit auf die Anwendung einer Bonferroni-Korrektur verzichtet, wohl wissend, dass die Anzahl der durchgeführten statistischen Verfahren eine Relevanz auf die Häufigkeit des Auftretens signifikanter Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen haben kann.



## 2.8 Effektstärke

Im Fall vorliegender Signifikanzen wurde die Effektstärke nicht analog Cohen<sup>165</sup>, sondern Analog Gignac<sup>166</sup> angegeben. Die Effektstärken  $r=0.1$ ,  $r=0.2$  und  $r=0.3$  entsprechen den Effekten "schwach", "mittel", "stark".

### 3 Resultate

Entsprechend der im Methodenteil dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 257 Patienten (Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (AZU):  $61 \pm 14,1$  Jahre) mit Leberzirrhose in die Statistik einbezogen. Der Anteil der Untersuchten Männer war mit 165 Fällen (= 64%; AZU  $60 \pm 14,4$  Jahre) etwa doppelt so hoch wie der Anteil der untersuchten Frauen mit 92 Fällen (=36%; AZU  $62 \pm 13,6$  Jahre).

In 132 Fällen (=51%) war Alkohol die zu Grunde liegende Ursache der Leberzirrhose, gefolgt von Hepatitis C (20 Fälle; =8%), Hepatitis B (19 Fälle; =7%), NASH (16 Fälle; =6%), Cystischer Fibrose (CF; 12 Fälle;=5%), Mischgenese Alkohol und Hepatitis (8 Fälle; =3%), Cirrhose Cardiaque (4 Fälle; =2%), medikamentös toxischen Ursachen (4 Fälle; =2%), autoimmuner Leberzirrhose (3 Fälle; =1%), PBC (3 Fälle; =1%), PSC (2 Fälle; =1%) und Morbus Osler (1 Fall; =0,04%). In 33 Fällen (=13%) war blieb die genaue Ursache der Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Untersuchung ungeklärt. Aufgrund der in 33 Fällen ungeklärten Ätiologie der Zirrhose wurde dieser Faktor im weiteren Verlauf der Statistik nicht tiefer analysiert.

Die geschlechtsspezifischen Risikofaktoren einer Leberzirrhose im untersuchten Datensatz unterschieden sich folgendermaßen: Bei männlichen Patienten konnte in 92 Fällen (=56%) Alkohol als Hauptursache für die Leberzirrhose ausgemacht werden, gefolgt von Hepatitis B (14 Fälle; 8%) und Hepatitis C (12 Fälle; =7%). Bei den weiblichen Patienten war Alkohol als Ursache etwas seltener (40 Fälle; =44%), dafür NASH mit 9 Fällen (=10%) und Hepatitis C mit 8 Fällen (=9%) etwas häufiger.

	Alkohol	Hepatitis B	Hepatitis C	NASH	gesamt
Männer	92	14	12	7	125
Frauen	40	5	8	9	62
gesamt	132	19	20	16	187

Tabelle 7 Hauptursachen der Leberzirrhose im untersuchten Patientenkollektiv

Die schwere der Zirrhose wurde mittels des Child-Pugh-Scores (A-C; sowie genaue Punktzahl, falls alle Bestandteile vorliegend) klassifiziert. Während die Stadien A (67 Fälle; =25%) sowie C (60 Fälle; 24%) in etwa gleich häufig waren, war lag das Stadium B mit 130 Fällen (=51%) am häufigsten vor. Die Durchschnittspunktzahl aller Fälle lag bei  $8,4 \pm 1,9$  Punkten.

Wie im Methodenteil dargelegt erfolgte die Auswertung der Statistik in drei Teilschritten, deren Ergebnisse im Folgenden getrennt voneinander präsentiert werden.

### 3.1 Prognosescore Ösophagusvarizen

Im untersuchten Patientenkollektiv von 257 Patienten lagen in 235 Fällen Ösophagusvarizen vor (=91%), in 22 Fällen (=9%) nicht.

Die Geschlechterverteilung bei vorliegenden Ösophagusvarizen war mit 152 Fällen bei Männern (=65%) und 83 Fällen bei Frauen (=35%) nicht gleichmäßig verteilt.

Zwölf Männer (=55%) und zehn Frauen (=45%) hatten keine Ösophagusvarizen.

Folgende Vergleiche zwischen Fällen mit und ohne Ösophagusvarizen wiesen signifikante Unterschiede auf:

1. Im Fall bereits endoskopisch vorbehandelter Varizen war die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Varizen signifikant niedriger als im nicht-vorbehandelten Kollektiv ( $p=0,04$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,183$ ). Die Varizen-Wahrscheinlichkeit vorbehandelter Patienten lag bei 79%, bei nicht-vorbehandelten Patienten lag diese bei 94% (siehe Tabelle 6).

		Varizen vorbehandelt		gesamt
		Ja	Nein	
Ösophagus- varizen	Ja	31 13,2% 79%	204 86,8% 94%	235 100% 91%
	Nein	8 36,4% 21%	14 63,6% 6%	22 100% 9%
	gesamt	39 15,2% 100%	218 84,8% 100%	257 100% 100%

Tabelle 8 Verteilung von Ösophagusvarizen mit und ohne vorangegangene endoskopische Therapie der Varizen

2. Patienten mit Niereninsuffizienz hatten ein signifikant höheres Risiko für das Vorliegen von Ösophagusvarizen ( $p=0,01$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,155$ ). Lediglich in zwei von 84 Fällen (=2%) lagen bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Ösophagusvarizen vor.  
Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz lag der Anteil bei 12% (siehe Tabelle 9).

		Niereninsuffizienz		gesamt
		Ja	Nein	
Ösophagus- varizen	Ja	82 35% 97,6%	152 65% 88,3%	234 100% 91,4%
	Nein	2 9,1% 2,4%	20 90,9% 11,7%	22 100% 8,6%
	gesamt	84 32,8% 100%	172 67,2% 100%	256 100% 100%

Tabelle 9 Ösophagusvarizen bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz

Zwischen dem Patientenkollektiv mit- und ohne Ösophagusvarizen lagen keine weiteren signifikanten Unterschiede vor.

Die grenzwertig signifikanten Unterschiede der Laborparameter Blut-Harnstoff-Stickstoff ( $p=0,095$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,103$ ) sowie GPT ( $p=0,075$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,111$ ) wurden im Rahmen des Ziels einer Score-Erstellung ebenfalls berücksichtigt (Tabelle 10).

	BUN	GPT
<b>Mann-Whitney-U</b>	174,5	1740,5
<b>Wilcoxon-W</b>	195,5	1950,5
<b>Z</b>	-1,666	-1,779
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>	0,095	0,075

Tabelle 10 Grenzwertig signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit- und ohne Ösophagusvarize

Untersuchter Parameter	Ösophagusvarizen "ja" (n=235)	Ösophagusvarizen "nein" (n=22)	p-Wert
Männliches Geschlecht	152 (64,7%)	12 (54,5%)	0,344
Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung	61 Jahre $\pm$ 14,3	58,4 $\pm$ 11,5	0,253
Child-Pugh-Score			0,290
A	59 (25,1%)	8 (36,3%)	
B	120 (51,1%)	10 (45,6%)	
C	56 (23,8%)	4 (18,1%)	
Punktzahl Child-Pugh	8 $\pm$ 1,9	8,1 $\pm$ 2,1	0,429
Vorhandensein einer hepatischer Enzephalopathie	44 (18,7%)	4 (18,1%)	0,921
davon Grad I-II	31 (70%)	3 (75%)	
davon Grad III-IV	13 (30%)	1 (25%)	
Varizen vorbehandelt	31 (13,2%)	8 (15,2%)	<b>0,04</b>
Vorhandensein von Aszites	156 (66,3%)	13 (59%)	0,43
Aszitesmenge analog Child-Klassifikation			0,132
gering	84 (53,9%)	4 (30,7%)	
mittel	23 (14,7%)	3 (23,1%)	
viel	49 (31,4%)	6 (46,2%)	
Milzdurchmesser (mm)	141 $\pm$ 30,5	130 $\pm$ 36,7	0,132
Pfortadergeschwindigkeit (cm/s)	18 $\pm$ 7,2	24 $\pm$ 9,5	0,221
Vorhandensein einer Antikoagulation	57 (24,2%)	2 (9%)	0,118
Vorhandensein einer Niereninsuffizienz	81 (34,5%)	2 (9%)	<b>0,013</b>
Kreatinin (mg/dl)	1 $\pm$ 0,87	1 $\pm$ 0,24	0,514
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	79 $\pm$ 38,41	84 $\pm$ 20,54	0,516
Thrombozyten Tsd/microliter	124800 $\pm$ 86242	154409 $\pm$ 112492	0,296
Bilirubin gesamt (mg/dl)	2,68 $\pm$ 4,10	1,99 $\pm$ 2,26	0,096
INR	1,41 $\pm$ 0,33	1,38 $\pm$ 0,32	0,531
Quick %	60,73 $\pm$ 16,29	62 $\pm$ 19,55	0,727
Harnstoff (mg/dl)	76,36 $\pm$ 56,50	39,25 $\pm$ 33,23	0,162
Blutharnstoff (BUN) (mg/dl)	33,75 $\pm$ 24,82	18,05 $\pm$ 12,07	<b>0,095</b>
GOT (U/l)	79,26 $\pm$ 103,14	50,59 $\pm$ 34,36	0,120
GPT (U/l)	44,07 $\pm$ 51,08	33,2 $\pm$ 25,06	<b>0,075</b>
Hb g/dl	10,57 $\pm$ 2,53	10,81 $\pm$ 2,65	0,625
EVendo-Score	7 $\pm$ 3,1	7 $\pm$ 2	0,230

Tabelle 11 Tabellarische Darstellung aller statistisch untersuchten Parameter der univariaten Analysen für Fälle mit und ohne Ösophagusvarizen. Im Fall signifikanter Unterschiede sind die P-Werte fett hervorgehoben. Das Signifikanzniveau betrug  $p = 0,05$ . Kategorische Variablen werden in absolutem und prozentualem Wert dargestellt, numerische Variablen in Mittelwert und Standardabweichung.

Die binären Variablen (Varizen vorbehandelt, Niereninsuffizienz) mussten im Rahmen der Score-Erstellung nicht angepasst werden. Ist das Merkmal vorhanden entspricht dies einem Punkt, ist es abwesend wird kein Punkt vergeben. Für die Laborparameter (Blutharnstoff, GPT) wurden, wie im Methodenteil beschrieben, Grenzwerte festgelegt. Die Mediane beider Merkmale sind in Tabelle 5 dargestellt. Rechnerisch ergaben sich die Grenzwerte 23,5mg/dl für Blutharnstoff und 29,25U/l für die GPT.

Ösophagusvarizen		BUN	GPT
<b>Ja</b>	Mittelwert	33,74	44,07
	Median	29,00	32,00
<b>Nein</b>	Mittelwert	18,05	33,20
	Median	17,50	26,50
<b>Insgesamt</b>	Mittelwert	32,84	43,20
	Median	27,55	31,00

Tabelle 12 Mittelwerte und Mediane der Laborparameter BUN und GPT bei Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen

Daraus resultierend ergab sich folgender Gesamtscore für die Vorhersage des Vorliegens von Ösophagusvarizen (Tabelle 13): Je nach dem wie viele Bedingungen erfüllt sind beträgt der Score zwischen 0 (keine Bedingung erfüllt) und 4 Punkten (alle Bedingungen erfüllt).

Parameter	Kein Punkt, wenn:	1 Punkt, wenn:
<b>Varizen vorbehandelt</b>	Ja	Nein
<b>Niereninsuffizienz</b>	Nein	Ja
<b>BUN (mg/dl)</b>	< 23,5	> 23,5
<b>GPT (U/l)</b>	< 29,25	> 29,25

Tabelle 13 Prognosescore "Vorliegen von Ösophagusvarizen"

Mittels Mann-Whitney-U Test wurde ein signifikanter Unterschied (p=0,019; Effektstärke schwach: r=0,146) zwischen dem Varizenscore von Patienten mit- und ohne Ösophagusvarizen nachgewiesen.

Mittels Korrelationsanalyse wurde anschließend der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Ösophagusvarizen und dem erstellten Prognosescore berechnet. Dieser war ebenfalls signifikant (p=0,11; Effektstärke mittel: r=0,250).

Vor allem bei Score-Werte von  $\geq 2$ , ließen sich fast alle Varizen richtig vorhersagen (Tabelle 14). Während im Fall eines Scores von 0 Punkten in unserem Kollektiv die

Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen Ergebnisses überwiegt, war bereits ab einem Wert von 1 eine Sensitivität von 85%, ab einem Wert von 2 eine Sensitivität von 96,6% nachweisbar. Bei einem Score von 4 waren alle Patienten mit Varizen, ohne Nennung eines Patienten ohne Varizen, erfasst.

		Varizen-Score					gesamt
		0	1	2	3	4	
Ösophagus- varizen	Ja	2 2,1% 66,7%	17 17,7% 85%	29 30,2% 96,6%	34 35,4% 97,1%	15 14,6% 100%	96 100% 94,1%
	Nein	1 16,66% 33,3%	3 50% 15%	1 16,66% 3,4%	1 16,66% 2,9%	0 0% 0%	6 100% 5,9%
	gesamt	3 2,9% 100%	20 19,6% 100%	29 28,4% 100%	35 34,3% 100%	15 14,9% 100%	102 100% 100%

Tabelle 14 Wahrscheinlichkeit einer korrekten Score-Prognose bezogen auf den Wert (0-4)

Eine Vorhersage von Ösophagusvarizen anhand des EVendo-Scores spezifischen Grenzwertes von >3,9 konnte nicht erfolgen (p=0,239), auch nicht anhand des absoluten EVendo-Scores (p = 0,230). Es bestand jedoch eine signifikante Korrelation zwischen dem erstellten Prognosescore für Ösophagusvarizen und dem absoluten EVendo-Score (p=0,03; Effektstärke mittel: r=0,230).

### 3.2 Prognosescore Interventionsbedarf

Im untersuchten Patientenkollektiv von 257 Patienten lag in 38 Fällen ein Interventionsbedarf vor (=15%), in 219 Fällen (=85%) nicht. Wie schon im Methodenteil beschrieben bezog sich der Interventionsbedarf nicht nur auf den Bereich der Varizen, sondern auf alle mit dem Gastroskop einsehbare Bereiche.

Aktive Blutungen waren selten und traten in insgesamt 20 Fällen (7x Varizen, 9x im Bereich des Magens, 4x im Bereich des Duodenums) auf. In insgesamt 25 Fällen wurden Gummibandligaturen im Bereich der Ösophagusvarizen durchgeführt, in 11 Fällen Metallclips zu Blutungsstillung gesetzt, 3x mit Suprarenin unterspritzt und in einem Fall erfolgte eine Okklusionstherapie mit Histoacryl. Insgesamt wurden mehr Interventionen bei Männern (23 Fälle) als bei Frauen (15 Fälle) durchgeführt. Jedoch war der Anteil des Interventionsbedarfs innerhalb der Geschlechter mit 14% (Männer) und 16% (Frauen) ungefähr gleich.

Folgende Vergleiche zwischen Fällen mit und ohne Interventionsbedarf wiesen signifikante Unterschiede auf:

1. Das Vorhandensein von Aszites (Tabelle 15) erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines benötigten gastrokopischen Interventionsbedarfes signifikant ( $p=0,04$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,013$ ). Während bei 30 der insgesamt 170 Fälle in denen Aszites nachweisbar war ein Interventionsbedarf vorlag (=18%), war lediglich in 7 der insgesamt 85 Fälle (=8%) ohne Aszites ein Interventionsbedarf vorhanden (Tabelle 8).
2. Im Fall eines niedrigen Hb-Wertes ( $p=0,001$ ; Effektstärke mittel:  $r=0,219$ ), mit steigender GPT ( $p=0,03$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,137$ ) sowie bei niedriger West-Haven Klassifikation ( $p=0,03$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,139$ ) erhöhte sich der Interventionsbedarf ebenfalls signifikant.

		Aszites		gesamt
		Ja	Nein	
Interventions- bedarf	Ja	30 81% 17,6%	7 19% 8,2%	37 100% 14,5%
	Nein	140 64,2% 82,4%	78 35,8% 91,8%	218 100% 85,5%
	gesamt	170 32,8% 100%	85 67,2% 100%	255 100% 100%

Tabelle 15 Verteilung des nötigen Interventionsbedarfes in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Aszites

Die binären Variablen (Aszites ja/nein) mussten im Rahmen der Score-Erstellung nicht angepasst werden. Für die Laborparameter, bzw. die West-Haven Klassifikation wurden Grenzwerte mit Hilfe des Medians definiert (Tabelle 16).

Interventionsbedarf		Hb-Wert	GPT	Enzephalopathie (West Haven; 0-4)
Ja	Mittelwert	9,37	51,00	0,132
	Median	8,90	37,00	0,001
Nein	Mittelwert	10,80	41,84	0,413
	Median	10,90	30,00	0,001
Insgesamt	Mittelwert	10,59	43,20	0,371
	Median	10,80	31,00	0,001

Tabelle 16 Mittelwerte und Mediane (Hb, GPT, WH-Klassifikation) bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf



Entsprechend ergab sich für den Hb der Grenzwert 9,9g/dl, für GPT der Grenzwert 33,5U/l und für die West-Haven Klassifikation rechnerisch der Wert 0,27 der jedoch im weiteren Verlauf als 0 definiert wurde. Daraus resultierend ergab sich folgender Score für die Vorhersage des endoskopischen Interventionsbedarfs bei Patienten mit Leberzirrhose (Tabelle 17).

Parameter	Kein Punkt, wenn:	1 Punkt, wenn:
<b>Aszites vorhanden</b>	Nein	Ja
<b>Hb (g/dl)</b>	> 9,9	< 9,9
<b>GPT (U/l)</b>	< 33,5	> 33,5
<b>West-Haven Klassifikation</b>	0	≥ 1

Tabelle 17 Prognosescore endoskopischer Interventionsbedarf bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose

Mittels Mann-Whitney-U Test wurde ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ; Effektstärke mittel/stark:  $r=0,28$ ) zwischen dem Interventionsscore von Patienten mit- und ohne Interventionsbedarf nachgewiesen.

Wie in der Kreuztabelle unten (Tabelle 18) dargestellt skaliert der Interventionsbedarf des Scores nur bedingt mit einer Zunahme der Punktzahl und der Interventionsbedarf liegt auch bei einem Score von 4 lediglich bei knapp 54%, jedoch lassen niedrige Score-Werte (0, 1) einen sicheren Ausschluss des Interventionsbedarfes zu.

		Score Interventionsbedarf					gesamt
		0	1	2	3	4	
<b>Interventions- bedarf</b>	Ja	0 0% 0%	0 0% 0%	11 30,5% 13,4%	11 30,5% 12,6%	14 39% 53,8%	36 100% 14,6%
	Nein	6 2,9% 100%	45 21,4% 100%	71 33,8% 86,6%	76 36,1% 87,4%	12 5,8% 46,2%	210 100% 85,4%
	gesamt	6 2,9% 100%	45 19,6% 100%	82 28,4% 100%	87 34,3% 100%	26 14,9% 100%	246 100% 100%

Tabelle 18 Wahrscheinlichkeit einer korrekten Score-Prognose bezogen auf den Wert

Zwischen dem EVendo-Score und dem Interventionsbedarf im dargestellten Studienkollektiv wurde mittels Chi-Quadrat-Test keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gefunden. Weder zum EVendo-spezifischen Grenzwert  $>3,9$  ( $p=$

0,311) noch zum Absolutwert ( $p=0,638$ ) bestehen Beziehungen. Lediglich in der Korrelationsanalyse zwischen EVendo Score (Absolutwert) und dem erstellten Score für Interventionsbedarf war eine Signifikanz nachweisbar ( $p=0,01$ ; Effektstärke stark:  $r=0,377$ ).

Untersuchter Parameter	Interventionsbedarf "ja"	Interventionsbedarf "nein"	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b>	23 (60,5%)	141 (64,4%)	0,648
<b>Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung</b>	62,39 ± 13,12	60,65 ± 14,26	0,709
<b>Child-Pugh-Score</b>			0,724
<b>A</b>	9 (23,7%)	60 (27,4%)	
<b>B</b>	23 (60,5%)	106 (48,4%)	
<b>C</b>	6 (15,8%)	53 (24,2%)	
<b>Punktzahl Child-Pugh</b>	8,07 ± 1,49	8,48 ± 1,94	0,280
<b>Vorhandensein einer hepatischer Enzephalopathie</b>	2 (5,2%)	46 (21%)	<b>0,026</b>
<b>davon Grad I-II</b>	1 (50%)	33 (71,7%)	
<b>davon Grad III-IV</b>	1 (50%)	13 (28,3%)	
<b>Varizen vorbehandelt</b>	8 (21%)	31 (14,2%)	0,274
<b>Vorhandensein von Aszites</b>	30 (79%)	140 (63,9%)	<b>0,044</b>
<b>Aszitesmenge analog Child-Klassifikation</b>			0,120
<b>gering</b>	18 (60%)	70 (50%)	
<b>mittel</b>	7 (23,3%)	20 (14,3%)	
<b>viel</b>	5 (16,7%)	51 (35,7%)	
<b>Milzdurchmesser (mm)</b>	136,97 ± 30,28	141,01 ± 31,27	0,749
<b>Pfortadergeschwindigkeit (cm/s)</b>	20,46 ± 9,17	17,93 ± 6,69	0,491
<b>Vorhandensein einer Antikoagulation</b>	11 (29%)	48 (22%)	0,374
<b>Vorhandensein einer Niereninsuffizienz</b>	10 (26,3%)	74 (33,8%)	0,418
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,1 ± 0,69	1,17 ± 0,86	0,474
<b>Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)</b>	79,5 ± 33,23	79,17 ± 37,94	0,721
<b>Thrombozyten Tsd/microliter</b>	131395 ± 74972	126630 ± 91248	0,285
<b>Bilirubin gesamt (mg/dl)</b>	1,56 ± 1,87	2,81 ± 4,21	0,075
<b>INR</b>	1,47 ± 0,43	1,40 ± 0,31	0,815
<b>Quick %</b>	60,1 ± 18,53	60,98 ± 16,23	0,784
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	74,86 ± 30,09	74,09 ± 61,71	0,256
<b>Blutharnstoff (BUN) (mg/dl)</b>	32,31 ± 13,52	32,98 ± 26,65	0,350
<b>GOT (U/l)</b>	90,63 ± 124,84	74,53 ± 95	0,529
<b>GPT (U/l)</b>	51 ± 37,7	41,84 ± 51,30	<b>0,027</b>
<b>Hb g/dl</b>	9,37 ± 2,86	10,80 ± 2,42	<b>0,000</b>
<b>EVendo-Score</b>	7,36 ± 3,9	6,45 ± 2,77	0,638

Tabelle 19 Tabellarische Darstellung aller Analysen für Fälle mit und ohne Interventionsbedarf. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben. Das Signifikanzniveau betrug  $p = 0,05$ . Kategorische Variablen werden in absolutem und prozentalem Wert dargestellt, numerische Variablen in Mittelwert und Standardabweichung.

### 3.3 Zusatz Prognosescore Varizengraduierung

Im Rahmen der Score-Erstellung zur Vorhersage des Schweregrades der Varizen erfolgte zunächst eine Darstellung der Häufigkeiten (Tabelle 20). Insgesamt konnte in 235 Fällen eine Graduierung der Varizen erfolgen. Am häufigsten waren Varizen ersten Grades (172 Fälle; =73%), gefolgte Von Varizen zweiten Grades (55 Fälle; =23%) und Varizen dritten Grades (8 Fälle; =3%).

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	gesamt
<b>Ösophagusvarizengraduierung nach Paquet (Grad 1-3)</b>	172 63.5%	55 20.3%	8 3,4%	235 100%

Tabelle 20 Häufigkeit des Auftretens von Varizen der Graduierung 1-3 nach Paquet

Mittels Mann-Whitney-U-Test und Rangkorrelationskoeffizient (Spearman-Korrelation) wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für den Hb-Wert ( $p=0,032$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,1$ ), die Aszitesmenge ( $p= 0,14$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,195$ ) sowie den Faktor Antikoagulation ( $p=0,02$ ; Effektstärke schwach:  $r=0,153$ ) gefunden. Analog dem Vorgehen bei der Erstellung der anderen Scores wurden mit Hilfe der Mediane der drei Gruppen (Varizen Grad I, II, III) Grenzwerte festgelegt und folgender Score (Tabelle 21) erstellt:

Parameter	Kein Punkt, wenn:	1 Punkt, wenn:
<b>Antikoagulation</b>	Nein	Ja
<b>Hb (g/dl)</b>	> 10,1	< 10,1
<b>Aszitesmenge</b>	Grad I+II	Grad III

Tabelle 21 Resultierender Varizen-Graduierungsscore

In 169 Fällen konnte ein Score erstellt werden, entsprechende Score-Häufigkeiten wurden dargestellt (Tabelle 22) und im Anschluss mittels Spearman-Rho eine signifikante Korrelation zwischen Ösophagusvarizen-Graduierung (Paquet) und erstelltem Prognosescore gezeigt ( $p=0,011$ ; Effektstärke mittel:  $r=0,204$ ).

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	gesamt
<b>Varizen-Graduierungsscore</b>	44 26%	78 46,2%	42 24,9%	5 2,9%	169 100%

Tabelle 22 Varizen-Graduierungsscore dargestellt nach Häufigkeit des Auftretens

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin signifikante Unterschiede innerhalb eines Kollektivs von Patienten mit bekannter Leberzirrhose festzustellen, auf deren Basis, mit Hilfe der Erstellung entsprechender Scores, eine Vorhersage über das Vorliegen von Varizen, deren Graduierung und etwaigen endoskopischen Interventionsbedarf getätigt werden kann.

Im Bereich aller drei Fragestellungen konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (1. Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen; 2. Patienten mit und ohne endoskopischen Interventionsbedarf; 3. Ösophagusvarizen Grad I-III) gefunden, und auf deren Basis drei Prognosescores, erstellt werden. Um eine bessere Lesbarkeit zu gewährleisten, werden einzelnen Scores, sowie deren signifikanten Ergebnisse nun folgend zunächst getrennt voneinander diskutiert, gefolgt von generellen Punkten und einem Fazit.

### **Prognosescore Ösophagusvarizen**

Im untersuchten Patientenkollektiv unterschieden sich Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen signifikant in zwei Punkten. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz erhöhte auch die Wahrscheinlichkeit von Ösophagusvarizen deutlich, während eine endoskopische Vorbehandlung der Varizen einen protektiven Einfluss auf das Vorhandensein von Ösophagusvarizen hatte. Um für die Score-Erstellung noch weitere Einflussfaktoren hinzuziehen zu können wurden zudem die grenzwertig signifikanten Unterschiede BUN und GPT ebenfalls berücksichtigt.

Zwischen dem auf Basis dieser vier Unterschiede erstellten Score, der Werte zwischen null und vier Punkten annehmen kann, von Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen, war ein signifikanter Unterschied, sowie eine signifikante Korrelation zwischen Höhe des Scores und dem Vorliegen von Varizen nachweisbar.

Jedoch gelang es mit Hilfe des auf diese Art erstellten Scores nicht, auch bei niedrigen Score-Werten (0, 1 Punkt), eine prognostische Aussage über das Vorliegen, bzw. die Abwesenheit von Ösophagusvarizen zu treffen. Für den Score Wert 0, für den im Idealfall keine Ösophagusvarizen vorliegend gewesen wären, lagen in zwei Fällen Varizen vor, die nicht erkannt wurden. Im Fall von einem Punkt lag die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Ösophagusvarizen zwar unterhalb des Zufalls-Varizenwahrscheinlichkeit des Kollektivs, die bei 91,4% lag, jedoch war auch dieser

Wert nur bedingt zufriedenstellend. Hohe Score-Werte ( $>2$ ) jedoch zuverlässig verwendet werden um Ösophagusvarizen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ( $>96,6\%$ ) korrekt zu prognostizieren, ein Score-Wert von 4 sagte alle Ösophagusvarizen korrekt voraus.

Entsprechend dient der geschaffene Score weniger dem Varizen-Ausschluss als einer korrekten Vorhersage des Vorliegens von Varizen im Fall von Werten  $\geq 2$ .

Es gibt mehrere Gründe für das nur teilweise zufriedenstellende Ergebnis des erstellten Prognose-Scores. Idealerweise wären die untersuchten Gruppen in etwa gleich groß. Im untersuchten Patientenkollektiv lag jedoch ein deutliches Ungleichgewicht zu Gunsten von Patienten mit Ösophagusvarizen vor. Während bei 235, der insgesamt 257 Patienten ( $=91,4\%$ ), Ösophagusvarizen nachweisbar waren, war dies lediglich bei 22 Patienten nicht der Fall ( $= 8,6\%$ ), was die Voraussage erschwert.

Zudem findet in der Auswertung und Bewertung großer Datenmengen im Bereich der Medizin die Nutzung von auf maschinellem Lernen basierender Algorithmen zunehmend Anwendung.<sup>167-169</sup> Da die im Rahmen dieser Arbeit erstellten Scores auf signifikanten, bzw. grenzwertig signifikanten, Unterschieden zwischen den untersuchten Patientenmerkmalen beruhen, ist deren Anwendbarkeit zwar simpler, die Genauigkeit eines maschinell erstellten Scores, wie beispielsweise bei der Erstellung des EVendo-Scores<sup>59</sup> genutzt, kann jedoch nicht erreicht werden. Für die Statistik dieser Arbeit wurde dieser Faktor jedoch in Kauf genommen. Für weitere Untersuchungen, auch mit der Frage einer Anwendungsmöglichkeit auf eine externes Patientenkollektiv, sollte aber eine vertiefte, maschinelle Auswertung des Datensatzes erfolgen.

Der signifikante Unterschied in Bezug auf eine vorliegende Niereninsuffizienz von Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen war überraschend und nicht erwartet. Zwar wird in der Literatur der Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild der Leberzirrhose, vor allem im Fall eines Leberversagens, und einer begleitenden Niereninsuffizienz beschrieben<sup>27,170,171</sup>, ein möglicher direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz und Ösophagusvarizen ist aktuell jedoch nicht bekannt.

Zwar wurde gezeigt, dass sich, im Fall einer erstmaligen Ösophagusvarizenblutung eine chronische Nierenschädigung, vor allem wenn in Kombination mit begleitendem

Diabetes Mellitus auftretend<sup>172</sup>, sowie eine Nierenschädigungen im Endstadium<sup>173</sup> negativ auf das Gesamtüberleben auswirken, ein möglicher Rückschluss auf das bloße Vorliegen von Ösophagusvarizen ist hierrüber jedoch nicht zu treffen.

Dennoch erscheint dieser Zusammenhang sinnvoll, denn jeder zweite Patienten mit Leberzirrhose, deren Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Varizen in direkter Abhängigkeit zur Schwere der Zirrhose steht<sup>14</sup>, ist von einer Nierenfunktionsstörung betroffen<sup>26</sup>. Möglicherweise steht also ein Progress der Leberschädigung und die resultierende Ausbildung von Varizen somit in direktem Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz.

Im untersuchten Patientenkollektiv war jedoch auffällig, dass zwischen den untersuchten Gruppen zwar ein signifikanter Unterschied des Parameters "Niereninsuffizienz", sowie ein grenzwertig signifikanter Unterschied des BUN ( $p = 0,095$ ) vorlag, für die Werte "Harnstoff" ( $p = 0,162$ ) und "Kreatinin" ( $p = 0,51$ ), und somit Faktoren, die ebenfalls für eine Niereninsuffizienz sprechen<sup>174</sup>, jedoch keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren.

Die Ursache hierfür könnte darin liegen, dass, wie im Methodenteil beschrieben, nicht für alle Patienten alle laborchemischen Informationen vorlagen. Während Kreatinin in allen 257 Fällen vorlag, war BUN nur in 104 Fällen, Harnstoff nur in 74 Fällen bestimmt.

Lagen für die Patienten keine laborchemischen Nierenwerte vor, wurde anamnestisch aus der vorliegenden Dokumentation entsprechende Informationen über eine mögliche Niereninsuffizienz entnommen. Darüber hinaus gab es mehrfach den Fall, dass Patienten, die an einer bekannten Niereninsuffizienz leiden, und dahingehend auch therapiert werden, zum Zeitpunkt der Untersuchung keine auffälligen Blutwerte hatten. Auch diese Tatsache trägt möglicherweise zu dem dargestellten Ergebnis bei.

Die Tatsache, dass zwischen Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen signifikante Unterschiede in Bezug auf eine stattgehabte endoskopische Intervention nachweisbar waren, war ebenfalls unerwartet. Zwar kann für die Behandlung von Patienten mit Ösophagusvarizen, die noch nicht geblutet haben, sowohl auf die medikamentöse Therapie mit Betablockern oder eine Ligatur der Varizen zurückgegriffen werden<sup>91,92</sup>, aufgrund des mit der Intervention einhergehenden Verletzungsrisikos wird jedoch zunehmend die Therapie mit Betablockern vorgezogen<sup>84,96</sup>, da dies darüber hinaus auch Kosten und Ressourcen einspart<sup>98</sup>.

Leider konnte in der Datenerhebung dieser Arbeit keine wissenschaftlich fundierte Auswertung der Einnahme von Betablockern erfolgen, weshalb ein Vergleich dieser Faktoren innerhalb dieses Studienkollektivs nicht möglich ist. Zwar wurden Daten diesbezüglich anamnestisch erhoben, aufgrund häufig lückenhafter Dokumentation und offener Fragen, wie beispielsweise der Dauer- und Regelmäßigkeit der Einnahme, sowie der genauen Therapieindikation, jedoch statistisch im Verlauf nicht berücksichtigt.

Doch auch ohne direkten Vergleich spricht die Tatsache, dass bei den endoskopisch vorbehandelten Patienten signifikant weniger Varizen nachweisbar waren, für gute Ergebnisse der endoskopischen Varizentherapie im untersuchten Patientenkollektiv. Ob es sich im Rahmen der stattgehabten endoskopischen Therapie um eine Bandligatur oder Sklerosierung gehandelt hat, war retrospektiv, vor allem bei Patienten, die in anderen Kliniken bereits vorbehandelt wurden, nicht für alle Patienten zu erheben. Entsprechend wurde in der Art der endoskopischen Therapie in der Auswertung nicht unterschieden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie bessere Ergebnisse erzielt als eine Monotherapie mit Ligatur oder Sklerosierung.<sup>175</sup>

Der grenzwertig signifikante Unterschied der Transaminasenerhöhung und BUN war weniger überraschend, da beide Faktoren, auch im EVendo-Score (hier GOT statt GPT)<sup>59</sup> abgebildet sind und dessen grundsätzliche Idee der nichtinvasiven Diagnostik von Ösophagusvarizen die Basis dieser Arbeit darstellt.

Vor allem ein hoher De-Ritis-Quotient ( $>1$ )<sup>176</sup>, also des Verhältnis zwischen AST und ALT, spricht für eine schwere Leberschädigung<sup>177-180</sup>. Diese ist im Fall einer progredienten Leberschädigung mit Ausbildung von Varizen zu erwarten. Während der EVendo-Score statt GPT die GOT als signifikantes Merkmal identifizieren konnte<sup>59</sup>, fanden Glisic et al. ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen in Bezug auf die GPT<sup>181</sup>.

Im untersuchten Patientenkollektiv unterschied sich jedoch auch die GOT, von Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen, deutlich ( $79,26 \pm 103,14$  U/l mit Varizen vs.  $50,59 \pm 34,36$  U/l ohne Varizen). Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht ( $p = 0,120$ ). Das AST/ALS-Verhältnis war bei Patienten mit Ösophagusvarizen höher (1,8) als bei Patienten ohne (1,5), in beiden Gruppen war jedoch, bei deutlichen Werten



>1, der mutmaßlich große Einfluss der alkoholtoxischen Leberzirrhose (51%) bemerkbar.<sup>182</sup>

Während BUN beim EVendo-Score ebenfalls ein entscheidender Einflussfaktor auf das Vorhandensein von Varizen ist, konnte in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen BUN und dem Vorliegen Ösophagus- oder Magenvarizen gefunden werden.<sup>181,183</sup> Die Bewertung des BUN bei Patienten mit Leberzirrhose ist generell mit Vorsicht zu genießen, da dieser bei betroffenen Patienten nicht gleichmäßig produziert wird und Schwankungen des Blutspiegels, beispielsweise ein Anstieg im Rahmen von GI-Blutungen, sowie ein Abfall aufgrund beeinträchtigter Leberfunktion und gestörtem Harnstoffzyklus - oder schlechtem Ernährungsstatus, möglich sind.<sup>184</sup>

Eine Anwendbarkeit des EVendo-Scores auf das untersuchte Patientenkollektiv wurde getestet, hier waren jedoch keine Signifikanzen, weder absolut noch anhand der Grenzwertbestimmung, nachweisbar. Es bestand jedoch eine Korrelation zwischen dem erstellten Prognosescore und dem absoluten EVendo-Score.

### **Prognosescore Interventionsbedarf**

Im untersuchten Patientenkollektiv unterschieden sich Patienten mit und ohne endoskopischen Interventionsbedarf signifikant in vier Punkten. Das Vorhandensein von Aszites, sowie ein niedriger Hb-Wert, eine niedrige WHK und eine hohe GPT erhöhten den Interventionsbedarf signifikant.

Der auf Basis dieser Bestandteile erstellte Score kann, wie auch der Prognosescore für das Vorliegen von Ösophagusvarizen, Werte von null bis vier Punkten annehmen und weist einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Interventionsbedarf auf.

Mit Hilfe des erstellten Scores war sichere Vorhersage des Interventionsbedarfes bei Patienten mit Ösophagusvarizen nicht möglich. Selbst im Fall der Maximalpunktzahl (4 Punkte) lag der Anteil des falsch vorhergesagten Interventionsbedarfes bei 46,2%. Umgekehrt ließen niedrige Score-Werte  $\leq 2$  jedoch einen sicheren Ausschluss (100%) des Interventionsbedarfes zu, weshalb die Anwendung des Scores vor allem im Ausschluss eines Interventionsbedarfes liegen sollte.

Unter Einbeziehung erweiterter statistischer Methoden, wie der Nutzung von künstlicher Intelligenz, wäre möglicherweise eine feinere Abstufung, und daraus

resultierend ein verbessertes Score-Ergebnis zu erzielen gewesen. Im Rahmen der statistisch gewählten Methodik war eine genauere Abstufung nicht zu erreichen.

Vergleichbar zur Verteilung der Gruppengröße bei der Erstellung des Prognosescores, war auch die Gruppengröße bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf sehr ungleich verteilt. Lediglich bei 38 der 257 Patienten konnte einen Interventionsbedarf nachgewiesen werden, was 15 Prozent entspricht. Hier wäre erneut eine gleichmäßigere Verteilung vorteilhaft gewesen.

Der signifikante Unterschied zwischen dem Vorliegen von Aszites bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf war nicht überraschend. Ein Vergleichbares Ergebnis wurde durch Sedrak et al. veröffentlicht, die, ebenfalls im Rahmen der Suche nach nichtinvasiven Möglichkeiten der Prädiktion von Ösophagusvarizen, Aszites als signifikantes Merkmal in der Unterscheidung zwischen Patienten mit mittleren-großen und keinen/kleinen Ösophagusvarizen identifizieren konnten.<sup>185</sup>

Im Fall einer progredienten Leberzirrhose ist Aszites das häufigste Dekompensationsereignis bei betroffenen Patienten.<sup>186</sup> Die Gründe hierfür liegen hauptsächlich in einer Mischung aus gestörter Albuminsynthese der Leber<sup>58</sup> und einer Druckerhöhung innerhalb des portalen Systems<sup>71,72</sup>. Ein Stau von Flüssigkeit innerhalb der Pfortader führt dabei nicht nur zu einer erhöhten Aszitesproduktion sondern fördert ab einem Wert von > 10mmHg auch die Ausbildung von Varizen.<sup>88</sup> Das es also einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Aszites und einem endoskopischen Interventionsbedarf gibt, scheint nachvollziehbar.

Der Zusammenhang zwischen vorliegendem Aszites und der Prognose für die Patienten ist auch im Rahmen anderer Scores, wie dem Child-Pugh Score<sup>60</sup> oder dem EVendo-Score<sup>59</sup>, abgebildet.

Der signifikante Unterschied, zwischen dem Hb-Wert von Patienten mit und ohne Interventionsbedarf, war ebenfalls wenig überraschend und wurde bereits in der Literatur vorbeschrieben.<sup>59,185</sup> Ein ebenfalls beschriebener signifikanter Unterschied in Bezug auf die Größe der Milz<sup>185</sup> konnte im untersuchten Patientenkollektiv jedoch nicht gefunden werden. Vor allem im Fall eines ungeklärten Hb-Abfalls ist, unabhängig von Prognosescores, eine endoskopische Therapie indiziert.<sup>187</sup>

Die GPT unterschied sich erneut signifikant zwischen den untersuchten Gruppen, was jedoch auf dieselben Gründe zurückzuführen ist.

Als neues signifikantes Merkmal fiel die WHK auf. In der Planungsphase dieser Arbeit bestand die Idee hinter der Hinzunahme der WKH vor allem darin, dass ein hoher Score-Wert mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen oder einem erhöhten Interventionsbedarf assoziiert ist. Prinzipiell würde man ja erwarten, dass Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die im Rahmen einer Dysfunktion der Leber<sup>20</sup> eine hepatische Enzephalopathie entwickeln, auch ein hohes Varizenrisiko besitzen. Doch genau das Gegenteil war hier der Fall.

Nur zwei der insgesamt 38 Patienten mit Interventionsbedarf (= 5,2%) waren von einer hepatischen Enzephalopathie betroffen, in der Gruppe der Patienten ohne Interventionsbedarf waren es 46 (= 21%). Ein vergleichbares Ergebnis ist in der Literatur nicht beschrieben.

Da die Erhebung der WKH retrospektiv anhand der dokumentierten Anamnese der Kolleginnen und Kollegen, die die Arztbriefe zum Zeitpunkt der Untersuchung verfasst haben, erfolgt ist, ist es jedoch durchaus möglich, dass nicht alle für die WHK relevanten Informationen, beziehungsweise alle Anzeichen einer hepatischen Enzephalopathie, immer dokumentiert wurden. Entsprechend ist das Ergebnis auf Grundlage seiner Signifikanz zwar im Score abgebildet, jedoch sind mehr, vor allem prospektive, Studien und Informationen nötig, um einen nachhaltigen Zusammenhang zwischen diesen Faktoren zuzulassen.

Erneut wurde die Anwendbarkeit des EVendo-Scores, dieses Mal in Bezug auf das Vorliegen eines endoskopischen Interventionsbedarfes, getestet. Erneut konnte, weder absolut noch anhand des spezifischen Grenzwertes, eine Vorhersage des Interventionsbedarfes in unserem Kollektiv getroffen werden. Es bestand jedoch eine positive Korrelation zwischen dem erstellten Prognosescore und dem Absolutwert des EVendo-Scores.

### **Prognosescore Graduierung der Ösophagusvarizen**

Patienten mit Ösophagusvarizen unterschieden sich, entsprechend Gruppenzuteilung der Ösophagusgraduierung nach Paquet, signifikant in drei Punkten. Während Patienten mit großen Varizen signifikant häufiger medikamentös Antikoaguliert waren, nahm der Hb-Wert der Patienten mit zunehmender Varizengröße ab, bei gleichzeitiger Zunahme der Aszitesmenge.

Auf Basis der signifikanten Unterschiede konnte erneut ein Prognosescore erstellt werden, mit dessen Hilfe jedoch keine gezielte Vorhersage über die genaue

Graduierung der Varizen (Grad I-III) getätigt werden kann. Jedoch besteht eine signifikante, positive Korrelation zwischen dem erstellten Score und der Graduierung der Varizen. Steigt der Score, steigt entsprechend auch die Wahrscheinlichkeit auf Varizen höheren Grades.

Es ist jedoch anzumerken, dass anhand dieses Scores keine Vorhersage über das generelle Vorliegen von Varizen zu treffen ist, sondern lediglich eine Graduierung im Kollektiv der Patienten, die nachweislich Varizen haben. Ideal wäre hier die Kombination aus beidem in einem Score, der sowohl das Vorhandensein als auch eine Graduierung der Varizen ausgeben kann. Möglicherweise ist das auch im Rahmen vertiefter statistischer Möglichkeiten umsetzbar.

Der signifikante Unterschied des Hb-Wertes innerhalb des Patientenkollektivs, der mit Zunahme des Varizengrades abnimmt, ist ein nachvollziehbares Resultat entsprechend der Ergebnisse des Scores des Interventionsbedarfs zu werten.

Auch der signifikante Unterschied in der Zunahme der Aszitesmenge war nicht überraschend. Es wäre sogar zu erwarten gewesen, dass die Aszitesmenge auch in Bezug auf die anderen beiden Scores eine entscheidendere Rolle spielt. In der Pathophysiologie besteht jedoch ein verständlicher Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Aszites und einer verstärkter Varizenbildung, da beide unmittelbar proportional abhängig vom Druck innerhalb des Pfortadersystems stehen<sup>88</sup>.

Der signifikante Unterschied in der Einnahme einer Antikoagulation zwischen den Gruppen war nicht zu erwarten, ist jedoch auch vorsichtig zu interpretieren.

Insgesamt nahmen nur 59 Patienten (= 22,9%) Blutverdünner ein. Die Ursachen hierfür waren vielfältig, beispielsweise im Rahmen eines Vorhofflimmerns oder einer stattgehabten Thrombose. Eine vertiefte Anamnese der Ursachen fand im Rahmen der Datenerhebung jedoch nicht statt.

Während die Leber fast alle Gerinnungsfaktoren produziert<sup>34-36</sup>, ist die Blutgerinnung bei Patienten mit fortschreitender Leberzirrhose entsprechend vermindert, und das resultierende Blutungsrisiko erhöht<sup>35,38</sup>. Tendenziell wäre also zu erwarten, dass Patienten mit großen Ösophagusvarizen eher keine antikoagulative Medikation einnehmen. Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass auch im Fall einer fortgeschrittenen Leberzirrhose eine gezielte Antikoagulation mit einem verbesserten Überleben und geringerer Dekompensation einhergeht<sup>160</sup>, und Patienten, die

zusätzlich zur Leberzirrhose auch an einem Vorhofflimmern leiden, selbst dann von einer antikoagulativen Therapie profitieren können<sup>188</sup>.

Spannend war, dass der Faktor der Thrombozyten für keinen der erstellten Scores eine Signifikanz dargestellt hat. Sowohl innerhalb der Baveno-VI Kriterien<sup>134</sup> als auch im EVendo-Score<sup>59</sup> wird die Zahl der Thrombozyten berücksichtigt. Zwar wurden schon Zusammenhänge zwischen der Ausbildung von Ösophagusvarizen und der Thrombozytenzahl bei Patienten mit Leberzirrhose gezeigt<sup>189,190</sup>, es gibt es auch Studien, die keinen relevanten Zusammenhang und somit keine prädiktive Wirkung der Thrombozytenzahl nachwiesen<sup>161,191</sup>.

Da die Auswertung der Daten rein retrospektiv erfolgte konnte leider keine genaue Aussage über die Anzahl der endoskopischen Vorbehandlungen, teilweise auch keine Aussage darüber, ob eine Ligatur oder Sklerosierung stattgefunden hat, getätigt werden. Im Sinne zukünftiger Studien wäre hier mit wenig Aufwand, zusammen mit einer standardisierten Dokumentation über Dauer und Indikation der Medikamenteneinnahme, eine entscheidende Verbesserung erreichbar. Da im Rahmen der Primärprophylaxe von Ösophagusvarizen zunehmend Betablocker in Erscheinung treten, wäre deren Wirksamkeit auch für die Erstellung nichtinvasiver Scores entscheidend. Auch die standardisierte Hinzunahme von Elastographie-Untersuchungen in zukünftige Studien könnte ebenfalls interessante Wissensgewinne liefern<sup>192</sup>.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch ohne, auf maschinellem Lernen basierende Algorithmen die Erstellung nicht-invasiver Prognosescores innerhalb eines Patientenkollektivs möglich ist.

Während mit Hilfe des Varizen-Scores vor allem im Fall hoher Score-Werte eine zuverlässige Vorhersage von Ösophagusvarizen möglich war, gelang mit Hilfe des Interventions-Scores vor allem ein Ausschluss einer Intervention im Fall niedriger Punkte. Innerhalb der Patienten, die nachweislich Ösophagusvarizen haben war mit Hilfe des Graduierungs-Scores eine grobe Einschätzung des Schweregrades möglich.

Eine Vorhersage mit Hilfe des EVendo-Scores über das Vorliegen von Ösophagusvarizen, bzw. den endoskopischen Interventionsbedarf innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs gelang nicht. Jedoch bestanden zwischen den erstellten Scores für Prognose der Varizen und Interventionsbedarf und dem EVendo-Score signifikante Korrelationen.

Trotz der interessanten Ergebnisse und dem Beweis, dass eine nicht-invasive Diagnostik von Ösophagusvarizen prinzipiell möglich ist, wäre wahrscheinlich unter Zuhilfenahme von auf maschinellem Lernen basierender Algorithmen, analog dem Vorgehen bei der Erstellung des EVendo-Scores, ein präziseres Ergebnis, möglicherweise mit einer feineren Abstufung, erreichbar gewesen. Aufgrund der Komplexität dieses Vorgehens wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch auf eine einfachere statistische Methode zur Erstellung der Scores zurückgegriffen

Für zukünftige Studien wäre neben der Vertiefung statistischer Methoden auch die Anwendbarkeit, der innerhalb eines Patientenkollektivs erstellen Scores interessant. Prospektive Studien könnten zu einer generell besseren Informationslage beitragen und auch Anzahl und Art aller durchgeführten Interventionen des jeweiligen Patienten, über einen langen Zeitraum, dokumentieren. Es wird auch spannend zu beobachten sein, inwiefern sich der EVendo-Score, der im Rahmen anderer Patientenkollektive bereits eine gute Anwendbarkeit aufwies, bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv jedoch lediglich Übereinstimmungen im Bereich der Korrelation hatte, sich zukünftig durchsetzt.

Langfristig werden nicht-invasive Scores im Rahmen der Diagnostik und des endoskopischen Therapiebedarfes von Ösophagusvarizen jedoch mit Sicherheit eine

Rolle spielen. Dies wäre nicht nur mit einer Erleichterung für die Patienten, sondern auch mit einer Ressourcenschonung für Kliniken und Krankenhäuser verbunden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Lehrbuch Pathologie; Seite 179, sowie 650-652*. Elsevier Health Sciences Germany; 2012.
2. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. May 1978;31(5):395-414. doi:10.1136/jcp.31.5.395
3. De L'Auscultation Médiante; ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Cœur, fondé principalement sur ce Nouveau Moyen d'Exploration. *Edinb Med Surg J*. Jul 1 1822;18(72):447-474.
4. Duffin JM. Why does cirrhosis belong to Laennec? *Cmaj*. Sep 1 1987;137(5):393-6.
5. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *Journal of Hepatology*. 2004;40(5):860-867. doi:10.1016/j.jhep.2004.03.007
6. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. *Am J Pathol*. Apr 1977;87(1):228-64.
7. Innes H, Morling JR, Aspinall EA, Goldberg DJ, Hutchinson SJ, Guha IN. Late diagnosis of chronic liver disease in a community cohort (UK biobank): determinants and impact on subsequent survival. *Public Health*. Oct 2020;187:165-171. doi:10.1016/j.puhe.2020.07.017
8. Guss D, Sherigar J, Mohanty SR. Missed Diagnosis of Liver Cirrhosis Leads to Disparities in Care for Older Patients. *Gastroenterology Res*. Oct 2018;11(5):333-339. doi:10.14740/gr1074w
9. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990&#x2013;2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(3):245-266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
10. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. Sep 2015;49(8):690-6. doi:10.1097/mcg.0000000000000208
11. Keikawus Arastéh H-WB, Christiane Bieber, Roland Brandt, Tushar Chatterjee *Duale Reihe Innere Medizin, Seite 621-631*. vol 3. 2012:1520.
12. Organization WH. Global health estimates 2019 summary tables. Accessed 09.03.2022, [www.who.int](http://www.who.int)
13. Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, et al. Liver Cirrhosis Mortality in Europe, with Special Attention to Central and Eastern Europe. *European Addiction Research*. 2010;16(4):193-201. doi:10.1159/000317248
14. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc*. Jan 2007;65(1):82-8. doi:10.1016/j.gie.2006.08.023
15. Manos MM, Leyden WA, Murphy RC, Terrault NA, Bell BP. Limitations of conventionally derived chronic liver disease mortality rates: Results of a comprehensive assessment. *Hepatology*. Apr 2008;47(4):1150-7. doi:10.1002/hep.22181
16. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: what are we missing? *Curr Gastroenterol Rep*. Feb 2010;12(1):40-8. doi:10.1007/s11894-009-0082-7
17. Wilson R, Williams DM. Cirrhosis. *Med Clin North Am*. May 2022;106(3):437-446. doi:10.1016/j.mcna.2021.12.001
18. Leung TS, Outlaw F, MacDonald LW, Meek J. Jaundice Eye Color Index (JECI): quantifying the yellowness of the sclera in jaundiced neonates with digital photography. *Biomed Opt Express*. Mar 1 2019;10(3):1250-1256. doi:10.1364/boe.10.001250
19. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician*. Jan 15 2004;69(2):299-304.
20. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. Aug 2014;60(2):715-35. doi:10.1002/hep.27210
21. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*. 2020/05/01/ 2020;24(2):157-174. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.001>
22. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. Mar 2002;35(3):716-21. doi:10.1053/jhep.2002.31250
23. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. Dec 2004;19(3-4):253-67. doi:10.1023/b:mebr.0000043975.01841.de
24. Montagnese S, De Pittà C, De Rui M, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*. Feb 2014;59(2):705-12. doi:10.1002/hep.26555
25. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Rütger E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. Dec 1998;13(4):379-89. doi:10.1023/a:1020697127718
26. Subedi A, Suresh Kumar VC, Sharma Subedi A, Sapkota B. A Review of Hepatorenal Syndrome. *Cureus*. Jul 2021;13(7):e16084. doi:10.7759/cureus.16084
27. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. Sep 13 2018;4(1):23. doi:10.1038/s41572-018-0022-7
28. Erly B, Carey WD, Kapoor B, McKinney JM, Tam M, Wang W. Hepatorenal Syndrome: A Review of Pathophysiology and Current Treatment Options. *Semin Intervent Radiol*. Dec 2015;32(4):445-54. doi:10.1055/s-0035-1564794
29. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. Sep-Oct 1988;8(5):1151-7. doi:10.1002/hep.1840080532



30. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. Feb 2013;57(2):753-62. doi:10.1002/hep.25735
31. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med*. Jan 24 1994;154(2):201-5.
32. Baraldi O, Valentini C, Donati G, et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol*. Nov 6 2015;4(5):511-20. doi:10.5527/wjn.v4.i5.511
33. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. Sep 28 2015;3(3):195-204. doi:10.14218/jcth.2015.00015
34. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. Dec 1992;6(6):1247-57.
35. McCormick PA, Murphy KM. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Dec 2000;14(6):1009-31. doi:10.1053/bega.2000.0144
36. Heinz S, Braspenning J. Measurement of Blood Coagulation Factor Synthesis in Cultures of Human Hepatocytes. *Methods Mol Biol*. 2015;1250:309-16. doi:10.1007/978-1-4939-2074-7\_23
37. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. Feb 2002;22(1):83-96. doi:10.1055/s-2002-23205
38. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin*. Jul 2005;21(3):563-87. doi:10.1016/j.ccc.2005.03.002
39. Peck-Radosavljevic M. Review article: coagulation disorders in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 2007;26 Suppl 1:21-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03509.x
40. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol*. Nov 2000;14 Suppl D:60d-66d. doi:10.1155/2000/617428
41. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. Aug 19 1999;341(8):586-92. doi:10.1056/nejm199908193410807
42. Anetta Undas MZ, Teresa Iwaniec. Dysfibrinogenemia: from bleeding tendency to thromboembolic disorders. *Boletim da SPHM*. 2011;26:5-11.
43. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis*. Feb 2002;34(2):144-50. doi:10.1016/s1590-8658(02)80246-8
44. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):455-65. doi:10.1080/01926230600867743
45. Li L, Duan M, Chen W, et al. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *Journal of Translational Medicine*. 2017/05/23 2017;15(1):111. doi:10.1186/s12967-017-1214-8
46. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. Oct 2000;95(10):2936-9. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x
47. Kashani A, Salehi B, Anghesom D, Kawayeh AM, Rouse GA, Runyon BA. Spleen size in cirrhosis of different etiologies. *J Ultrasound Med*. Feb 2015;34(2):233-8. doi:10.7863/ultra.34.2.233
48. Berzigotti A, Zappoli P, Magalotti D, Tiani C, Rossi V, Zoli M. Spleen enlargement on follow-up evaluation: a noninvasive predictor of complications of portal hypertension in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oct 2008;6(10):1129-34. doi:10.1016/j.cgh.2008.05.004
49. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest*. May 1966;45(5):645-57. doi:10.1172/jci105380
50. Tsuji H, Fujishima M. [Hypersplenism in liver cirrhosis]. *Nihon Rinsho*. Jan 1994;52(1):85-90.
51. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Apr 2001;13(4):317-23. doi:10.1097/00042737-200104000-00004
52. el-Khishen MA, Henderson JM, Millikan WJ, Jr., Kutner MH, Warren WD. Splenectomy is contraindicated for thrombocytopenia secondary to portal hypertension. *Surg Gynecol Obstet*. Mar 1985;160(3):233-8.
53. Ries CA. Hypersplenism. *Calif Med*. Jan 1973;118(1):24-9.
54. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. Oct 7 2009;15(37):4653-8. doi:10.3748/wjg.15.4653
55. Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and Implications of Severe Hypersplenism in Patients with Cirrhosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2003;326(3):111-116. doi:10.1097/00000441-200309000-00001
56. Jeker R. [Hypersplenism]. *Ther Umsch*. Mar 2013;70(3):152-6. Hypersplenismus. doi:10.1024/0040-5930/a000383
57. Lv Y, Han X, Gong X, et al. Grading of peripheral cytopenias caused by nonalcoholic cirrhotic portal hypertension and its clinical significance. *Cell Biochem Biophys*. Mar 2015;71(2):1141-5. doi:10.1007/s12013-014-0321-x
58. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006/01/01/ 2006;44(1):217-231. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
59. Dong TS, Kalani A, Aby ES, et al. Machine Learning-based Development and Validation of a Scoring System for Screening High-Risk Esophageal Varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Aug 2019;17(9):1894-1901.e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.01.025
60. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. Feb 2016;95(8):e2877. doi:10.1097/md.0000000000002877
61. Carvalho JR, Machado MV. New Insights About Albumin and Liver Disease. *Annals of Hepatology*. 2018/07/01/ 2018;17(4):547-560. doi:<https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0916>

62. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. Aug 2014;61(2):396-407. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.012
63. Grüngreiff K, Gottstein T, Reinhold D, Blindauer CA. Albumin Substitution in Decompensated Liver Cirrhosis: Don't Forget Zinc. *Nutrients*. Nov 10 2021;13(11)doi:10.3390/nu13114011
64. China L, Freemantle N, Forrest E, et al. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. Mar 4 2021;384(9):808-817. doi:10.1056/NEJMoa2022166
65. Dudley FJ. PATHOPHYSIOLOGY OF ASCITES FORMATION. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1992/03/01/1992;21(1):215-235. doi:[https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(21\)00615-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(21)00615-4)
66. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2002/04/01/2002;1(2):72-79. doi:[https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)32178-7](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)32178-7)
67. Gallo A, Dedionigi C, Civitelli C, Panzeri A, Corradi C, Squizzato A. Optimal Management of Cirrhotic Ascites: A Review for Internal Medicine Physicians. *J Transl Int Med*. Dec 2020;8(4):220-236. doi:10.2478/jtim-2020-0035
68. Moore CM, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol*. May 27 2013;5(5):251-63. doi:10.4254/wjh.v5.i5.251
69. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. Aug 1 1992;117(3):215-20. doi:10.7326/0003-4819-117-3-215
70. Gordon FD. Ascites. *Clinics in Liver Disease*. 2012/05/01/2012;16(2):285-299. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.004>
71. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. Jan-Feb 1987;7(1):122-8. doi:10.1002/hep.1840070124
72. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Nov 2006;4(11):1385-94. doi:10.1016/j.cgh.2006.08.007
73. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. Jul 2003;38(1):258-66. doi:10.1053/jhep.2003.50315
74. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. Aug 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
75. Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. Jan 1996;23(1):164-76. doi:10.1002/hep.510230122
76. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. Mar 2016;64(3):574-82. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.018
77. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, et al. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*. Jul 2015;64(7):1111-9. doi:10.1136/gutjnl-2013-306502
78. Yoshitsugu M, Ihori M. [Endocrine disturbances in liver cirrhosis--focused on sex hormones]. *Nihon Rinsho*. Nov 1997;55(11):3002-6.
79. Tadic SD, Elm MS, Subbotin VM, Eagon PK. Hypogonadism precedes liver feminization in chronic alcohol-fed male rats. *Hepatology*. May 2000;31(5):1135-40. doi:10.1053/he.2000.6960
80. Schreiber B, Wolf A, Hammer S, et al. The selective mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone prevents decompensation of the liver in cirrhosis. *Br J Pharmacol*. Jul 2018;175(14):2956-2967. doi:10.1111/bph.14341
81. Aizawa T, Yamada T, Tawata M, et al. Thyroid hormone metabolism in patients with liver cirrhosis, as judged by urinary excretion of triiodothyronine. *J Am Geriatr Soc*. Nov 1980;28(11):485-91. doi:10.1111/j.1532-5415.1980.tb01126.x
82. Bhandari A, Mahajan R. Skin Changes in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. Jul-Aug 2022;12(4):1215-1224. doi:10.1016/j.jceh.2021.12.013
83. Missal ME, Robinson JA, Tatum RW. INFERIOR VENA CAVA OBSTRUCTION: CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSTIC METHODS, AND RELATED PROBLEMS. *Ann Intern Med*. Jan 1965;62:133-61. doi:10.7326/0003-4819-62-1-133
84. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. Jan 21 2019;10(1):1-21. doi:10.4292/wjgpt.v10.i1.1
85. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al, eds. *Physiologie, Seite 113*. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. Thieme; 2017. *Duale Reihe*.
86. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Oct 2009;6(10):573-82. doi:10.1038/nrgastro.2009.149
87. Romero-Cristóbal M, Clemente-Sánchez A, Ramón E, et al. CT-derived liver and spleen volume accurately diagnose clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports*. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100645
88. Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic venous pressure gradient in 2010: optimal measurement is key. *Hepatology*. Jun 2010;51(6):1894-6. doi:10.1002/hep.23710
89. Calès P, Desmorat H, Vinel JP, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut*. Nov 1990;31(11):1298-302. doi:10.1136/gut.31.11.1298
90. Lo G-H. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Hepatology International*. 2018/02/01 2018;12(1):91-101. doi:10.1007/s12072-017-9828-8
91. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. Jan 2017;65(1):310-335. doi:10.1002/hep.28906

92. Shah HA, Azam Z, Rauf J, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. *J Hepatol.* Apr 2014;60(4):757-64. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.019
93. Gao E, Hercun J, Heller T, Vilarinho S. Undiagnosed liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:28. doi:10.21037/tgh.2020.04.04
94. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* Oct 2019;114(10):1574-1586. doi:10.14309/ajg.0000000000000340
95. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* Nov 2015;64(11):1680-704. doi:10.1136/gutjnl-2015-309262
96. Gow PJ, Chapman RW. Modern management of oesophageal varices. *Postgrad Med J.* Feb 2001;77(904):75-81. doi:10.1136/pmj.77.904.75
97. Götz M, Anders M, Biecker E, et al. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol.* Sep 2017;55(9):883-936. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. doi:10.1055/s-0043-116856
98. Triantos C, Kalafateli M. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* Sep 28 2014;20(36):13015-26. doi:10.3748/wjg.v20.i36.13015
99. Strauss E, Ribeiro MF, Albano A, Honain NZ, Maffei RA, Jr., Caly WR. Long-term follow up of a randomized, controlled trial on prophylactic sclerotherapy of small oesophageal varices in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* Mar 1999;14(3):225-30. doi:10.1046/j.1440-1746.1999.01799.x
100. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *N Engl J Med.* Jun 20 1991;324(25):1779-84. doi:10.1056/nejm199106203242505
101. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* Mar 2003;38(3):266-72. doi:10.1016/s0168-8278(02)00420-8
102. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet.* Mar 15 2003;361(9361):952-4. doi:10.1016/s0140-6736(03)12778-x
103. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* Nov 1990;99(5):1401-7. doi:10.1016/0016-5085(90)91168-6
104. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet.* Oct 21 1995;346(8982):1056-9. doi:10.1016/s0140-6736(95)91740-3
105. Hammoud GM, Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol.* Oct 21 2014;20(39):14230-6. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14230
106. McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of Wireless Capsule Endoscopy for the Diagnosis and Grading of Esophageal Varices in Patients With Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* Feb 2017;51(2):174-182. doi:10.1097/mcg.0000000000000589
107. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* Sep 2007;46(3):922-38. doi:10.1002/hep.21907
108. de Franchis R, Eisen GM, Laine L, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology.* May 2008;47(5):1595-603. doi:10.1002/hep.22227
109. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology.* Jan 2004;39(1):30-4. doi:10.1002/hep.20018
110. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* Oct 2010;53(4):762-8. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004
111. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. British Society of Gastroenterology. *Gut.* Jun 2000;46 Suppl 3-4(Suppl 3):iii1-iii15. doi:10.1136/gut.46.suppl\_3.iii1
112. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* Nov 2006;131(5):1611-24. doi:10.1053/j.gastro.2006.09.013
113. Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG, Jr. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology.* May 1991;100(5 Pt 1):1403-10.
114. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* Jul 2001;121(1):110-7. doi:10.1053/gast.2001.25536
115. Terés J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rodés J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology.* Oct 1978;75(4):566-9.
116. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* Oct 2006;45(4):560-7. doi:10.1016/j.jhep.2006.05.016
117. Marot A, Trépo E, Doerig C, Moreno C, Moradpour D, Deltenre P. Systematic review with meta-analysis: self-expanding metal stents in patients with cirrhosis and severe or refractory oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* Dec 2015;42(11-12):1250-60. doi:10.1111/apt.13424
118. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut.* Nov 2001;49(5):682-5. doi:10.1136/gut.49.5.682
119. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int.* Jul 2014;34(6):823-33. doi:10.1111/liv.12452

120. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. Dec 1992;16(6):1343-9. doi:10.1002/hep.1840160607
121. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci*. Dec 2015;20(12):1200-7. doi:10.4103/1735-1995.172990
122. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. May 2001;33(5):1060-4. doi:10.1053/jhep.2001.24116
123. Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut*. Jun 2010;59(6):729-35. doi:10.1136/gut.2009.192039
124. McChesney L, Jensen D, Matalon T, et al. Duodenal varices: a case report and review of the literature. *HPB Surg*. 1995;9(1):31-5. doi:10.1155/1995/97496
125. Ganguly S, Sarin SK, Bhatia V, Lahoti D. The prevalence and spectrum of colonic lesions in patients with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. May 1995;21(5):1226-31.
126. Sato T, Yamazaki K, Akaike J, Toyota J, Karino Y, Ohmura T. Retrospective analysis of endoscopic injection sclerotherapy for rectal varices compared with band ligation. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010;3:159-63. doi:10.2147/ceg.S15401
127. Merchea A, Cullinane DC, Sawyer MD, et al. Esophagogastroduodenoscopy-associated gastrointestinal perforations: a single-center experience. *Surgery*. Oct 2010;148(4):876-80; discussion 881-2. doi:10.1016/j.surg.2010.07.010
128. Mege D, Beyer-Berjot L, Ezzedine W, et al. Endoscopic perforations: what are the indications for surgery? *Surg Endosc*. Jul 2018;32(7):3247-3255. doi:10.1007/s00464-018-6043-1
129. Rathmayer M, Heinlein W, Reiß C, et al. [Cost assessment for endoscopic procedures in the German diagnosis-related-group (DRG) system - 5 year cost data analysis of the German Society of Gastroenterology project]. *Z Gastroenterol*. Oct 2017;55(10):1038-1051. Kosten endoskopischer Leistungen der Gastroenterologie im deutschen DRG-System – 5-Jahres-Kostendatenanalyse des DGVS-Projekts. doi:10.1055/s-0043-118350
130. Loras C, Mayor V, Fernández-Bañares F, Esteve M. Study of the standard direct costs of various techniques of advanced endoscopy. Comparison with surgical alternatives. *Dig Liver Dis*. Jul 2018;50(7):689-697. doi:10.1016/j.dld.2018.03.002
131. Erasmus HP, Bektas R, Orland K, et al. Variceal bleeding has increased mortality compared to nonvariceal bleeding only in males. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Dec 1 2021;33(15 Suppl 1):e94-e101. doi:10.1097/meg.0000000000001964
132. Nevens F, Broeckaert L, Rutgeerts P, Van Steenberghe W, Fevery J. The long-term morbidity and mortality rate in a cohort of patients with liver cirrhosis and oesophageal varices. *Hepatogastroenterology*. Nov-Dec 1995;42(6):979-84.
133. Kumar R, Kerbert AJC, Sheikh MF, et al. Determinants of mortality in patients with cirrhosis and uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol*. Jan 2021;74(1):66-79. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.010
134. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2015;63(3):743-752. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022
135. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. Apr 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
136. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
137. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. Aug 1973;60(8):646-9. doi:10.1002/bjs.1800600817
138. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child&#x2013;Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology*. 2005;42(1):S100-S107. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.015
139. Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, et al. Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. *J Clin Gastroenterol*. May-Jun 2017;51(5):446-453. doi:10.1097/mcg.0000000000000733
140. Longheval G, Vereerstraeten P, Thiry P, et al. Predictive models of short- and long-term survival in patients with nonbiliary cirrhosis. *Liver Transpl*. Mar 2003;9(3):260-7. doi:10.1053/jlts.2003.50049
141. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*. Jun 2004;40(6):897-903. doi:10.1016/j.jhep.2004.02.010
142. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. Jun 2003;52(6):879-85. doi:10.1136/gut.52.6.879
143. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. Apr 2000;31(4):864-71. doi:10.1053/he.2000.5852
144. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. Jan 2003;124(1):91-6. doi:10.1053/gast.2003.50016
145. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. Mar 2007;45(3):797-805. doi:10.1002/hep.21563
146. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. Feb 2001;33(2):464-70. doi:10.1053/jhep.2001.22172
147. Augustin S, Millán L, González A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*. Mar 2014;60(3):561-9. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.027

148. Ding NS, Nguyen T, Iser DM, et al. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int.* Feb 2016;36(2):240-5. doi:10.1111/liv.12916
149. Colecchia A, Ravaoli F, Marasco G, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* Aug 2018;69(2):308-317. doi:10.1016/j.jhep.2018.04.023
150. Spiegel BM, Esrailian E, Eisen G. The budget impact of endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* Oct 2007;66(4):679-92. doi:10.1016/j.gie.2007.02.048
151. Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: Is it ever cost effective? *Hepatology.* Feb 2003;37(2):366-77. doi:10.1053/jhep.2003.50050
152. Tabibian DJ. EVendo Score for Esophageal Varices. Accessed 30.09.2022, <https://www.mdcalc.com/calc/10175/evendo-score-esophageal-varices#evidence>
153. Alswat K, Alanazi M, Bashmail A, et al. Validation of the EVendo score for the prediction of varices in cirrhotic patients. *Saudi J Gastroenterol.* Sep-Oct 2022;28(5):378-384. doi:10.4103/sjg.sjg\_624\_21
154. Farkas Z, Kang D, Azeez S. S3406 EVendo Score: A Validation Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2021;116
155. Kakehashi R, Watanabe S, Ikoma J, Suzuki S. [Clinical symptoms of patients with liver cirrhosis]. *Nihon Rinsho.* Jan 1994;52(1):40-4.
156. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* Dec 15 2019;100(12):759-770.
157. Mohr H, Gödderz W, Grosse A, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KH. [Duplex sonographic studies on the pathogenesis of splenic hemodynamics in liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* Jan 19 1996;121(3):52-6. Duplexsonographische Untersuchungen zur Pathogenese der lienalen Hämodynamik bei Leberzirrhose. doi:10.1055/s-2008-1042971
158. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* Feb 2019;79(Suppl 1):5-9. doi:10.1007/s40265-018-1018-z
159. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep.* Feb 2020;2(1):100063. doi:10.1016/j.jhepr.2019.12.001
160. Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep.* Sep 2019;1(3):227-239. doi:10.1016/j.jhepr.2019.02.006
161. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J Gastroenterol.* Jun 2009;23(6):441-5. doi:10.1155/2009/591317
162. Hemmerich W. StatistikGuru: Bonferroni-Korrektur. [Statistikguru.de.](https://statistikguru.de/lexikon/bonferroni-korrektur.html) Accessed 28.09.2022, <https://statistikguru.de/lexikon/bonferroni-korrektur.html>
163. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *Bmj.* Jan 21 1995;310(6973):170. doi:10.1136/bmj.310.6973.170
164. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *Bmj.* Apr 18 1998;316(7139):1236-8. doi:10.1136/bmj.316.7139.1236
165. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2. ed. Erlbaum; 1988.
166. Gignac GE, Szodorai ET. Effect size guidelines for individual differences researchers. *Personality and Individual Differences.* 2016/11/01/ 2016;102:74-78. doi:<https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.06.069>
167. Habebh H, Gohel S. Machine Learning in Healthcare. *Curr Genomics.* Dec 16 2021;22(4):291-300. doi:10.2174/1389202922666210705124359
168. Ruksakulpiwat S, Thongking W, Zhou W, et al. Machine learning-based patient classification system for adults with stroke: A systematic review. *Chronic Illn.* Dec 13 2021;17423953211067435. doi:10.1177/17423953211067435
169. Jheng YC, Wang YP, Lin HE, et al. A novel machine learning-based algorithm to identify and classify lesions and anatomical landmarks in colonoscopy images. *Surg Endosc.* Jan 2022;36(1):640-650. doi:10.1007/s00464-021-08331-2
170. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int.* Jul 2019;13(4):353-390. doi:10.1007/s12072-019-09946-3
171. Jiang QQ, Han MF, Ma K, et al. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure is different from in decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol.* Jun 7 2018;24(21):2300-2310. doi:10.3748/wjg.v24.i21.2300
172. Lung CC, Jian ZH, Huang JY, Nfor ON. Effect of coexisting diabetes mellitus and chronic kidney disease on mortality of cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding. *BMC Gastroenterol.* Feb 29 2016;16:29. doi:10.1186/s12876-016-0434-3
173. Hung TH, Tseng CW, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC, Tsai CC. Is end stage renal disease a risk factor for the mortality of cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding? *Hepatogastroenterology.* Oct 2014;61(135):1871-5.
174. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* Jul-Sep 2014;29(3):299-307. doi:10.5935/1678-9741.20140049
175. Bhargava DK, Pokharna R. Endoscopic variceal ligation versus endoscopic variceal ligation and endoscopic sclerotherapy: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol.* Jun 1997;92(6):950-3.
176. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta.* Feb 1957;2(1):70-4. doi:10.1016/0009-8981(57)90027-x

177. Nanji AA, French SW, Mendenhall CL. Serum aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease: relationship to histologic changes. *Enzyme*. 1989;41(2):112-5. doi:10.1159/000469062
178. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. Jan 1998;93(1):44-8. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.044\_c.x
179. Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. Jun 2007;27(5):694-9. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01471.x
180. Miyake S. The mechanism of release of hepatic enzymes in various liver diseases. II. Altered activity ratios of GOT to GPT in serum and liver of patients with liver diseases. *Acta Med Okayama*. Oct 1979;33(5):343-58.
181. Glisic T, Stojkovic Lalosevic M, Milovanovic T, et al. Diagnostic Value of Non-invasive Scoring Systems in the Prediction of Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis-Single Center Experience. *Medicina (Kaunas)*. Jan 20 2022;58(2)doi:10.3390/medicina58020158
182. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. Nov 1979;24(11):835-8. doi:10.1007/bf01324898
183. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol*. Nov 1999;94(11):3292-6. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01540.x
184. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2016;65(4):809-824. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.025
185. Sedrak H, Khalifa R, Elkafrawy A, Elewa H. Noninvasive predictors of large esophageal varices: is there an emerging role of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in hepatocellular carcinoma? *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2015/12/01 2015;27(4):139-146. doi:10.4103/1110-7782.174935
186. Zaccherini G, Tufoni M, Iannone G, Caraceni P. Management of Ascites in Patients with Cirrhosis: An Update. *J Clin Med*. Nov 10 2021;10(22)doi:10.3390/jcm10225226
187. Kim YD. Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc*. Jul 2014;47(4):308-14. doi:10.5946/ce.2014.47.4.308
188. Shenoy A, Jarava D, Stotts MJ, Intagliata NM. Anticoagulation Management in Patients With Atrial Fibrillation and Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. Apr 2021;17(4):277-281. doi:10.1002/cld.1048
189. Afsar A, Nadeem M, Shah SAA, Hussain H, Rani A, Ghaffar S. Platelet count can predict the grade of esophageal varices in cirrhotic patients: a cross-sectional study. *1000Res*. Nov 24 2021;10:101.(doi):10.12688/f1000research.28005.2.eCollection 2021.
190. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. Nov 1999;94(11):3285-91. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.1539\_a.x
191. Ozdil K, Ozturk O, Calik ES, et al. Relationship between size of varices and platelet count/spleen size ratio in cirrhotic patients. *North Clin Istanb*. 2016;3(1):46-52. doi:10.14744/nci.2016.60362
192. Paternostro R, Reiberger T, Bucsics T. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. Jan 21 2019;25(3):308-329. doi:10.3748/wjg.v25.i3.308

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Hiermit erkläre ich, Julian Müller Kühnle, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet wurden.

Die Arbeit wurde am Katharinenhospital Stuttgart, unter der Betreuung von Prof. Wolfram Zoller und Dr. Andreas Lienig, durchgeführt, wo auch die Konzeption unter der Leitung der genannten Personen erfolgte.

Die retrospektive Erhebung der Daten wurde von mir eigenständig durchgeführt. In der Planung des statistischen Vorhabens erhielt ich Unterstützung durch die Statistikberatung der Universität Tübingen. Die Durchführung der Statistik sowie die Erstellung der Prognose-Scores erfolgte durch den freiberuflichen Statistiker Herrn Jakob Smigierski.

Stuttgart, 14.12.2022

---

Julian Müller-Kühnle

## Danksagung

Eine Doktorarbeit begleitend zum Berufsalltag zu schreiben ist, trotz hoher Eigenmotivation und des mittlerweile gesteigerten Wissens im Bereich des wissenschaftlichen Arbeitens, nicht einfach. Es bedarf einem Umfeld, dass dieses Vorhaben nicht nur unterstützt, sondern aktiv dazu beiträgt die dafür nötige Energie in ein solches Projekt investieren zu können. Entsprechend wird es mir nicht gelingen alle an diesem Projekt beteiligten Personen im Folgenden zu nennen, ich werde mich jedoch bemühen die richtigen Worte zu finden.

Vielen Dank Professor Zoller. Lieber Wolfram, vielen Dank für deine stete Unterstützung im Verlauf der letzten eineinhalb Jahre. Egal ob im Rahmen der Themenfindung, der Überwindung bürokratischer Hürden oder einfach im Sinne eines motivierenden Gespräches. Man konnte sich immer auf dich, deinen Rat und deine Hilfe verlassen. Es ist der wertschätzende Umgang untereinander und die flache Hierarchie, die die Klinik für Allgemeine Innere Medizin am Katharinenhospital zu etwas besonderem macht. Es sind die Werte, wofür du stehst.

Vielen Dank Dr. Lienig. Ohne Sie hätte diese Arbeit nie ihren Titel, und ich keine so tiefen Einblicke in die nichtinvasive Diagnostik bei Patienten mit Leberzirrhose, erhalten. Trotz des stressigen Klinikalltages hatten Sie, wann immer nötig, ein offenes Ohr und standen unterstützend zur Seite.

Im Rahmen Statistikplanung wurde ich von Frau Lina Maria Serna Higuera der Statistikberatung Tübingen unterstützt, die Score-Erstellung wäre ohne die Hilfe von Herrn Smigierski nicht möglich gewesen. Vielen Dank Ihnen beiden an dieser Stelle.

Vielen Dank an meine Assistenzarztkolleginnen und Assistenzarztkollegen vor Ort, die mich in den letzten knapp drei Jahren begleitet haben. Ihr seid der Grund, der das Katharinenhospital zu dem besonderen Ort macht, der es für mich geworden ist.

Zu guter Letzt: Danke an meine Familie. Meine Freundin Julia, die dieses Vorhaben zwar nicht immer verstanden, dafür immer unterstützt, hat, und mehrfach auf einen entspannten Abend beim Italiener verzichten musste. Danke an meine Schwestern Marileen und Carolin, meine Großeltern, die mich und meinen Weg noch immer begleiten, und natürlich vielen Dank an meine Eltern Catrin und Uwe.