

AUS DER
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING, MHBA
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Milzsteifigkeit als neuer Parameter in der internistischen
Intensivmedizin**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Philipp Kalus

AUS DER
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING, MHBA
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Milzsteifigkeit als neuer Parameter in der internistischen
Intensivmedizin**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Philipp Kalus

Dekan:

Dipl-Phys. Prof. Dr. med. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. med. Stephan Schmid, MHBA

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Jirka Grosse

Tag der mündlichen Prüfung

15.09.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Die ultraschallbasierte Elastographie	3
1.1.1	Überblick über die elastographischen Verfahren.....	3
1.1.2	Leber- und Milzsteifigkeit in der Hepatologie	8
1.1.3	Normwert der Milzsteifigkeit bei Gesunden.....	12
1.2	Grundlagen zur Sepsis.....	12
1.3	Pathophysiologie der Leberzirrhose	14
1.3.1	Portale Hypertension.....	15
1.3.2	Die Milz im Zusammenhang mit Leberzirrhose	15
1.4	Grundlagen des Akut- auf Chronischen Leberversagens (ACLF)	16
1.5	Ziele der Arbeit.....	18
2	Patienten und Methoden	19
2.1	Studiendesign	19
2.1.1	Einschlusskriterien	19
2.2	Datenerfassung.....	20
2.2.1	Allgemeine Patientendaten	20
2.2.2	Ultraschallparameter	20
2.2.3	Laborparameter.....	21
2.2.4	Kreislaufparameter, Beatmungsparameter und Blutgasanalyse	22
2.2.5	Klinische Scores.....	22
2.3	Statistische Methoden	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Beschreibung des Studienkollektivs	25
3.2	Analyse von Einflussfaktoren auf die Milzsteifigkeit im intensivmedizinischen Setting	28
3.2.1	Fixe/statische Parameter	28

3.2.2	Dichotome Parameter, die zu jeder Messung unterschiedlich sein können	28
3.2.3	Dynamische Parameter, die bei jeder Messung miterhoben wurden ..	30
3.3	Milzsteifigkeit und Outcome	38
4	Diskussion.....	40
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	40
4.2	Diskussion der Methode	40
4.2.1	Patientenkollektiv	40
4.2.2	Untersuchungsablauf	41
4.2.3	Messschema.....	42
4.3	Diskussion der Ergebnisse	43
4.3.1	Einordnung der im Studienkollektiv gemessenen Milzsteifigkeiten in die Literatur	43
4.3.2	Einflussfaktoren auf die Milzsteifigkeit im intensivmedizinischen Setting	44
4.3.3	Zusammenhang der Milzsteifigkeit mit dem klinischen Zustand.....	47
4.3.4	Zusammenhang der Milzsteifigkeit mit dem Outcome.....	47
4.4	Ausblick.....	48
5	Zusammenfassung.....	50
6	Abbildungsverzeichnis	53
7	Tabellenverzeichnis	53
8	Literaturverzeichnis.....	54
9	Abkürzungsverzeichnis	73
10	Danksagung.....	75

1 Einleitung

1.1 Die ultraschallbasierte Elastographie

Mit der ultraschallbasierten Elastographie ist eine Möglichkeit geschaffen worden die Elastizität von (Organ-)Gewebe nicht-invasiv und objektiv zu beurteilen. Dabei wird mittels Ultraschalls die Reaktion eines Gewebes auf eine mechanische Krafteinwirkung detektiert. Je nach Technologie können so qualitative oder quantitative Aussagen bezüglich der Verformbarkeit eines Gewebes und damit über dessen Steifigkeit getroffen werden (2). Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die verschiedenen Elastographie-Techniken gegeben, wobei die Nomenklatur und die Einteilung der Richtlinien für Ultraschallelastographie der WFUMB (World Foundation of Ultrasound in Medicine and Biology) (2) und der EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) genutzt wird. (3,4).

1.1.1 Überblick über die elastographischen Verfahren

Elastographische Verfahren lassen sich prinzipiell in zwei Gruppen einordnen. Zum einen gibt es das Strain Imaging (dt. Dehnungsbildgebung oder Verformungsbildgebung). Dazu werden die Strain Elastography (Kompressionselastographie) und das ARFI-Imaging gezählt. Bei diesen Techniken wird Druck auf das Gewebe ausgeübt und die entstehende Verformung beurteilt. Zugrundeliegend ist dabei, dass bei gleichem Druck unterschiedlich steife Strukturen unterschiedlich stark verformt werden. Anhand der Korrelation der Ultraschallbilder vor und während der Druckausübung, kann die Verformung des Gewebes vermessen und visuell dargestellt werden.

Demgegenüber steht die Scherwellenelastographie. Hierbei wird nicht die Verformung des Gewebes gemessen, sondern die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Scherwellen. Wird Druck auf ein Gewebe ausgeübt, kommt es zu einer Veränderung der Gewebsdichte. Diese Dichteänderung breitet sich in Form einer Scherwelle mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 – 10 m/s im Gewebe aus. Da Ultraschallwellen hingegen mit einer vielfach höheren Geschwindigkeit (ca. 1540 m/s) durch das Gewebe wandern, kann die Scherwelle sonographisch verfolgt und deren Ausbreitungsgeschwindigkeit errechnet werden. Diese Scherwellengeschwindigkeit hängt proportional mit dem Elastizitätsmodul E und damit mit der Verformbarkeit zusammen. Je schneller sich die Scherwelle im Gewebe ausbreitet, desto steifer ist das Gewebe. Zu den auf Scherwellen basierten Verfahren zählt die Punkt-

Scherwellen-Elastographie, die Transiente Elastographie und die 2D-Scherwellenelastographie (3,5).

Neben der Art die Elastizität zu messen, können die genannten Verfahren auch hinsichtlich der folgenden Punkte unterschieden werden:

- Die Art der mechanischen Krafteinwirkung, welche die messbare Reaktion erzeugt (z.B. manuell durch den Untersucher, durch Schallwellen/ ARFI, oder durch externe mechanische Vibration)
- Die Art der Darstellung der gemessenen Größe (Qualitativ mittels Elastogramm oder quantitativ mittels der Scherwellengeschwindigkeit in m/s bzw. des Elastizitätsmoduls E in kPa)

In Abbildung 1 wird ein Überblick über die genannten elastographischen Verfahren gegeben. Diese werden im Folgenden genauer erklärt.

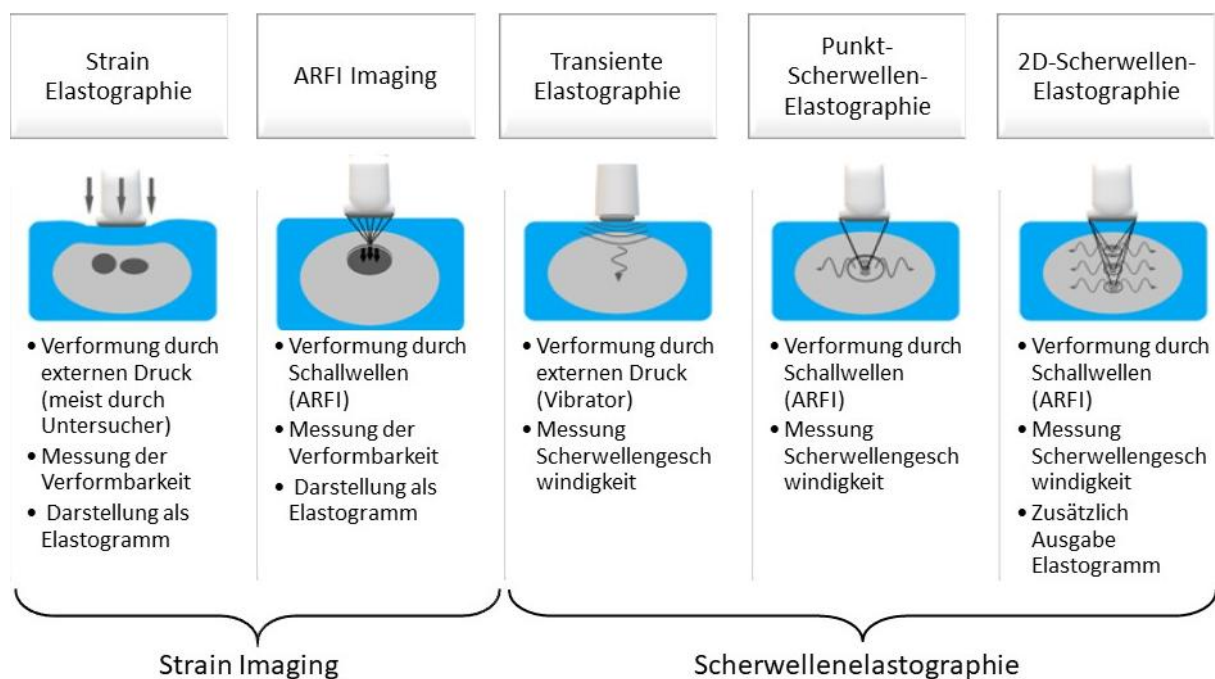


Abbildung 1: Überblick der ultraschallbasierten elastographischen Verfahren. Die Grafik wurde erstellt in Anlehnung an Sigris et al (1)

1.1.1.1 Strain Elastography / Kompressionselastographie (SE)

Bei der Strain Elastography wird externer Druck auf das zu untersuchende Organ ausgeübt. Dieser Druck entsteht entweder durch aktives Aufdrücken des Schallkopfs durch den Untersucher selbst oder durch physiologische Atem- bzw. kardiovaskuläre Pulsbewegungen. Hierdurch ändert sich die Dichte im zu messenden Gewebe, was sich in der Intensität des reflektierten Echosignals widerspiegelt. Eine Korrelation der Echosignale vor und während der Druckbelastung erlaubt somit Rückschlüsse auf die Elastizität der Strukturen. Die so ermittelte relative Steifigkeit wird in Farb- oder Graustufen codiert und als Elastogramm über das B-Bild gelegt. Da weder die exakte Höhe des ausgeübten Drucks noch die zugrundeliegende Spannung im Gewebe bekannt ist, sind bei dieser Technik keine absoluten Angaben der Steifigkeit möglich. Allerdings kann mittels der sog. Strain-Ratio ein „pseudoquantitatives“ Messergebnis errechnet werden. Hierfür erfolgt eine Referenzmessung an einem umliegenden Vergleichsgewebe (z.B. Fett). Die Gewebsverformung der zu untersuchenden Struktur wird dann in Relation zum Vergleichsgewebe gesetzt. Ist die untersuchte Region steifer als das Referenzgewebe, so beträgt die Strain-Ratio > 1 (1). Mittlerweile bieten die meisten Ultraschallgerätehersteller SE-fähige Geräte an. Insbesondere zur Bewertung von oberflächennahen Strukturen, wie z.B. der Mamma, der Prostata (von transrektal) oder der Schilddrüse, kann die Strain Elastography im klinischen Alltag verwendet werden (1–3,6).

1.1.1.2 ARFI-Imaging

Die ARFI-Imaging Technik unterscheidet sich von der Strain-Elastography in der Art, wie Druck auf das Gewebe ausgeübt wird. Mittels akustischer Impulse (= Acoustic Radiation Force Impulse; ARFI) sendet der Schallkopf sogenannte „Pushing Beams“ aus. Diese bewirken für wenige Millisekunden eine lokale Verformung des Gewebes in einem Bereich von einigen Mikrometern (7). Die Bewertung der Steifigkeit erfolgt wie bei der Strain Elastography mittels Korrelation des Ultraschallsignals vor und während der Verformung. Die Ergebnisse werden als Elastogramm visualisiert. Auch bei der ARFI-Imaging Technik ist nur eine qualitative Aussage bezüglich der Steifigkeit möglich. Ein Vorteil gegenüber der Strain Elastography ist, dass die Verschiebungen im Gewebe durch maschinelle ARF-Impulse entstehen. Die Messung ist daher weniger untersucherabhängig. ARFI-Imaging kann in herkömmliche Ultraschallgeräte integriert werden, sie wird beispielsweise von Siemens als VirtualTouch™ Imaging (VTI) angeboten (2,3,7).

1.1.1.3 Transiente Elastographie

Die Transiente Elastographie (TE) mittels FibroScan® der Firma Echosens® bat als erste auf Scherwellen basierte Methode die Möglichkeit, quantitative Aussagen über die Steifigkeit zu treffen (8). Die Technologie wurde ursprünglich zur Beurteilung des Leberparenchyms konzipiert. Dabei erzeugt eine modifizierte runde Ultraschallsonde Vibrationen an der Körperoberfläche. Es entstehen ringförmige Scherwellen, welche axial der Sondenrichtung in die Tiefe wandern. Die Ausbreitung dieser longitudinal verlaufenden Scherwellen wird mit der Ultraschallsonde gemessen und deren Geschwindigkeit bestimmt. Diese hängt proportional mit dem Elastizitätsmodul E zusammen. Das Gerät kann somit aus der Scherwellengeschwindigkeit das Elastizitätsmodul als Maß für die Steifigkeit errechnen. Allerdings ist diese Technologie nicht in ein konventionelles Ultraschallgerät integrierbar, es steht somit kein 2D Ultraschallbild zur anatomischen Orientierung zu Verfügung. Eine weitere Limitation ist, dass die Fortleitung der Scherwellen durch Flüssigkeiten verfälscht wird (z.B. bei Aszites). Auch ist die Fehlerrate bei übergewichtigen Patienten erhöht (1–3,9,10).

1.1.1.4 Point Shearwave Elastographie/ Punkt-Scherwellen-Elastographie

Die Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) nutzt wie die ARFI-Imaging Methode akustische Impulse (ARFI) um kurzzeitig eine lokalisierte Verformung im Gewebe zu erzeugen. Im Gegensatz zu ARFI-Imaging wird bei der pSWE allerdings die Geschwindigkeit von Scherwellen bestimmt. Diese entstehen bei der Verformung und breiten sich orthogonal zum ARFI-Impuls aus. Mittels Ultraschalls können die Scherwellen verfolgt und die Geschwindigkeit in m/s als Maß für die Steifigkeit errechnet werden. Diese Technik wurde erstmals von Siemens 2008 als ARFI VirtualTouch™ Tissue Quantification (VTQ) vorgestellt und ist in konventionelle Ultraschallgeräte mit Standard-Schallköpfen integrierbar. Somit kann der Untersucher das zu untersuchende Areal frei im B-Bild wählen. Die „Region of Interest“ (ROI) kann dabei bis zu 8 cm tief platziert werden. Allerdings wird mit dieser Methode die Steifigkeit nur in einem kleinen Bereich von wenigen Millimetern gemessen. Daher wurde diese Technik von der EFSUMB als Punkt-Scherwellen-Elastographie betitelt. Ein Vorteil der pSWE gegenüber der Transienten Elastographie ist, dass die Scherwelle im Zielorgan erzeugt wird und nicht an der Körperoberfläche. Somit ist die pSWE weniger fehleranfällig durch Aszites und Übergewichtigkeit (1). Neben Siemens bieten mittlerweile noch viele weitere Hersteller pSWE-fähige Geräte an (4). (1–3,8,11,12).

1.1.1.5 Two-Dimensional-Shearwave Elastographie

Die 2D-Shearwave Elastographie (2D-SWE) kann als Weiterentwicklung zur Punkt-Scherwellen-Elastographie gesehen werden. Bei dieser Technik werden im Gegensatz zur pSWE mehrere ARF-Impulse annähernd simultan entlang der Schallachse gesetzt. So entsteht eine beinahe zylindrische Scherwellenfront, welche sich konzentrisch von der Schallachse weg ausbreitet. Durch unterschiedlich beschaffene Strukturen im Gewebe wandert diese Scherwellenfront nicht gleichmäßig schnell. Mit einem Hochleistungsschallkopf können die jeweiligen Geschwindigkeiten der Scherwellen entlang der Schallachse ermittelt werden. So wird die Steifigkeit nicht nur punktuell, sondern über ein größeres Areal von bis zu 9x4 cm ermittelt (3). Das Gerät errechnet ein Elastogramm mit quantitativen Informationen (Scherwellengeschwindigkeit in m/s oder Elastizitätsmodul in kPa) und legt es in Echtzeit über das B-Bild. Auch bei der 2D-SWE bieten mittlerweile viele Firmen entsprechende Geräte kommerziell an (1,3,4,8,13).

1.1.1.6 Two-Dimensional Time-Harmonic Elastography

Die 2D Time-Harmonic Elastography errechnet ähnlich wie die 2D-SWE ein Echtzeit-Elastogramm mit quantitativen Informationen über die Gewebesteifigkeit. Die Scherwellen werden hierbei durch externe harmonische Schwingungen in mehreren Frequenzen angeregt. Diese externe Vibration wird durch einen Lautsprecher in der Untersuchungsloge erzeugt, wodurch sich die Scherwellen gleichmäßig im gesamten Organ ausbreiten. Dies soll insbesondere bei der Untersuchung von Organen mit heterogenen Elastizitäten wie einer fibrotischen Leber von Vorteil sein. Diese Elastographietechnik ist allerdings noch nicht weit verbreitet und hauptsächlich Gegenstand einer Forschungsgruppe der Abteilung für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Deren Studien ergeben vielversprechende Ergebnisse, die auf eine höhere Sensitivität bzgl. organperfusionsbedingten Steifigkeitsänderungen im Vergleich zu konventionellen Elastographiemethoden hindeuten. Für die Zukunft wäre eine externe Validierung durch weitere, unabhängige Forschungsgruppen wünschenswert (14–16).

1.1.2 Leber- und Milzsteifigkeit in der Hepatologie

1.1.2.1 Leberfibrose

Lange war die Leberbiopsie die einzige Möglichkeit, um eine Leberfibrose objektiv zu beurteilen. Auch heute gilt sie in vielen Fällen als Referenzstandard, wobei sie aufgrund ihrer Nachteile und Invasivität von der European Association for the Study of the Liver (EASL) als „unvollkommener Goldstandard“ bezeichnet wird (17). Um die bestmögliche Aussagekraft der Leberbiopsie zu erreichen, ist eine ausreichende Probengröße, standardisierte Bewertungskriterien und nicht zuletzt auch eine hohe Expertise seitens der Pathologie von immenser Bedeutung (17–19). Dazu kommen die hohen Kosten und die Invasivität des Eingriffs als weitere Nachteile. Bei bis zu 1% der Fälle treten schwere Komplikationen auf, wovon Blutungen die häufigsten sind (20),(21). Daher wurde zunehmend nach alternativen Untersuchungsmethoden gesucht.

Mit der Bestimmung der Lebersteifigkeit (LS) bietet die Elastographie eine Methode, um den Schweregrad der Fibrose nicht-invasiv abschätzen zu können (4). Mit zunehmender Fibrosierung nimmt die Lebersteifigkeit zu. So können vor allem schwere Fibrosestadien anhand der Elastographie erkannt werden (22–24). Jedoch hängen die in Studien ermittelten besten Grenzwerte von den verwendeten Elastographie-techniken, sowie von der zugrundeliegenden Ätiologie der Leberzirrhose ab (4). Trotzdem liefert die elastographische Messung der Lebersteifigkeit gute Ergebnisse und kann für den klinischen Alltag empfohlen werden (4,25,26).

Neben der Lebersteifigkeit steigt auch die Milzsteifigkeit (Spleen Stiffness, SS) mit zunehmenden Fibrosegrad der Leber (27,28). Der Zusammenhang scheint allerdings im Vergleich zur LS weniger stark zu sein (29). Dennoch kann die SS als nützliche Ergänzung zur Fibroseeinschätzung eingesetzt werden. So konnten Cabassa et al mit einer Kombination aus LS und SS noch genauer zwischen schwacher und starker Leberfibrose unterscheiden (29). Auch kann die SS von Nutzen sein, wenn eine adäquate Messung der Leber aufgrund von Adipositas oder inhomogener Leberbeschaffenheit nicht möglich ist.

1.1.2.2 Nicht-invasive Diagnostik für portale Hypertension & Ösophagusvarizen

Wie in Kapitel 1.3.1 näher erläutert wird, entstehen die meisten Komplikationen der Leberzirrhose auf dem Boden einer portalen Hypertension (PH). So korreliert der Druck in der Pfortader mit dem Risiko eine potenziell tödliche Komplikation bzw. eine hepatische Dekompensation zu erleiden (30). Durch die Überwachung des Pfortaderdrucks kann das Risiko für derartige Komplikationen besser abgeschätzt und frühzeitig therapeutisch gegengesteuert werden. Der aktuelle Goldstandard hierfür ist die indirekte Messung mittels des hepatovenösen Druckgradienten (HVPG). Werte über 10 mmHg gelten als klinisch signifikante PH. Ab diesen Werten steigt beispielsweise das Risiko für Ösophagusvarizen deutlich (31,32). Jedoch ist das Verfahren der HVPG-Messung invasiv und kostenintensiv. Daher wird es nicht flächendeckend eingesetzt, sondern nur in Kliniken mit entsprechender Expertise und gut ausgestattetem Katheterlabor (33).

So wird derzeit bei Patienten mit Leberzirrhose, mangels eines adäquaten, nicht-invasiven Screening-Parameters, eine regelmäßige Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) empfohlen, um Varizen früh zu erkennen. (25).

Diese diagnostische Lücke kann die Elastographie schließen. Sowohl die Milzsteifigkeit als auch die Lebersteifigkeit korrelieren linear mit dem HVPG (34–36). Allerdings nimmt dieser Zusammenhang für die Lebersteifigkeit bei hohen portalen Drücken > 10-12 mmHg ab (34,37,38). Vermutet wird, dass bei fortgeschrittener Zirrhose zunehmend extrahepatische Faktoren den Pfortaderdruck bestimmen (38). In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass mittels der Bestimmung der Milz- und/oder Lebersteifigkeit eine klinisch signifikante portale Hypertension erkannt werden kann (4,35,39–42). Auch können Rückschlüsse auf das Vorliegen von Ösophagusvarizen gezogen werden (42–46). Demnach wäre die Elastographie ein guter Screening-Parameter, um für eine ÖGD oder eine HVPG-Messung zu triagieren. Entsprechende Empfehlungen wurden für eine Kombination aus der Lebersteifigkeitsmessung mittels TE und Messung der aktuellen Thrombozytenzahl schon ausgesprochen (4,25).

In Bezug auf die Milzsteifigkeit zeigt die Forschung allerdings ein heterogenes Bild. So existieren widersprüchliche Aussagen, ob die Leber- oder die Milzsteifigkeit der präzisere Parameter ist (35). Während einige Autoren der Milzsteifigkeit eine gleiche oder gar bessere diagnostische Güte zuschreiben (34,39,41,45,46), zeigt sich in anderen Studien die Lebersteifigkeit als überlegen (47–50). Als Gründe für die Heterogenität werden verschiedene Untersuchungsstandards, Messorte innerhalb der

Milz, die Schwere der portalen Hypertension und unterschiedliche Elastographie-Techniken genannt (4,50). Auch die Zusammensetzung der Studienpopulation (kompensierte vs. dekompenzierte LZ, Ätiologie der LZ), wird als wichtiger Einflussfaktor diskutiert (47). Demnach sind die Studienergebnisse aktuell nur schwer auf den klinischen Alltag zu übertragen.

Ein weiteres Feld, bei dem die Milzsteifigkeit Nutzen bringen kann, ist zur Funktionsbeurteilung eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS). Dieser wird therapeutisch eingesetzt, wenn konservative Maßnahmen nicht mehr ausreichen, um die Komplikationen der portalen Hypertension zu kontrollieren. Nach TIPS-Anlage sinkt der portalvenöse Druck, indem ein Teil des Pfortaderblutes die Leber umgeht und direkt in die Lebervene abgeleitet wird (51,52). Dieser Druckabfall konnte in einigen Studien mittels sinkender Milzsteifigkeit nach TIPS-Implantation dargestellt werden (53–56).

1.1.2.3 Leber- und Milzsteifigkeit als prognostischer Parameter bei Leberzirrhose

Die HVPG-Messung ist ein valider prognostischer Marker, um eine hepatische Dekompensation vorherzusagen. So entwickeln Patienten mit einem HVPG von < 10 mmHg mit einer 90% Wahrscheinlichkeit keine klinische Dekompensation innerhalb der nächsten vier Jahre (30). Da die Leber- und die Milzsteifigkeit mit dem HVPG linear korrelieren, können auch aus diesen Werten prognostische Aussagen getroffen werden.

Für die Lebersteifigkeit existieren bereits viele Studien, die ihr prognostischen Wert bezüglich einer hepatischen Dekompensation oder der Mortalität zuschreiben (17,57). So ist nach Robic et al die Lebersteifigkeit ebenso nützlich wie der HVPG um eine hepatische Dekompensation oder Komplikationen vorherzusagen: Bei 100 untersuchten Patienten lag sowohl bei einer Lebersteifigkeit < 21,1 kPa als auch bei einem HVPG < 10 mmHg die Wahrscheinlichkeit in den nächsten zwei Jahren eine hepatische Dekompensation oder Komplikation zu erleiden bei null Prozent (58). In einer Kohorte von 1457 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) waren die Lebersteifigkeit, ebenso wie ein Test aus Laborparametern (FibroTest®), die besten prädiktiven Marker bezüglich des 5-Jahres Überlebens (59).

Auch aus der Milzsteifigkeit können prognostische Aussagen gezogen werden, wenngleich die Datenlage insgesamt dünner ist. So konnten Colecchia et al bei

kompenzierten HCV-Patienten zeigen, dass eine SS < 54 kPa mit einem niedrigen Risiko für eine hepatische Dekompensation einhergeht. Mithilfe eines Modells aus SS und MELD-Score konnten sie einen, im Vergleich zum HVPg, mindestens gleichwertigen Prognoseparameter schaffen. Die LS korrelierte bei dieser Studie zwar ebenfalls mit dem Outcome, war jedoch im Gegensatz zur SS kein unabhängiger Parameter (60). Dajti et al bestätigten kürzlich den Cut-Off Wert von 54 kPa. So hatten HCV-Patienten mit einer SS von >54 kPa ein höheres Risiko nach antiviraler Behandlung eine hepatische Dekompensation zu erleiden (61). In einer Studie von Takuma et al war die SS der beste Parameter um eine hepatische Dekompensation und die Mortalität vorherzusagen (62). In den Arbeiten von Kargiannakis et al und Zhu et al war die SS der stärkste prognostische Prädiktor für ein transplantationsfreies Überleben, bzw. für das Überleben nach TIPS-Anlage (63,64). Auch bei Meister et al hatten Patienten mit hoher LS oder SS ein signifikant höheres Risiko zu dekompenzieren. Zusätzlich ergaben deren Daten, dass die SS zwischen akutem und chron. LV unterscheiden kann. So hatten Patienten im akuten LV zwar eine erhöhte LS, jedoch keine erhöhten SS-Werte (65).

Zusammengefasst besteht durch die Elastographie die Möglichkeit nicht-invasiv Schlüsse bezüglich der Prognose ziehen. In Zukunft könnten so Patienten weiter selektiert und anhand des individuellen Risikos die Behandlung intensiviert werden. Allerdings bedarf es noch weiterer Forschung, um die Zusammenhänge zwischen der Leber- und der Milzsteifigkeit genauer zu verstehen. Vor allem die pathophysiologischen Veränderungen in der Milz im Rahmen einer portalen Hypertension scheinen deutlich komplexer zu sein als bisher angenommen. Sowohl der Blutstau in der Pfortader, die arterielle Versorgung, sowie fibrotische Umbauprozesse und Neovaskularisierungen bestimmen die Milzsteifigkeit im Rahmen der portalen Hypertension (66). Zudem sind Studien zur Elastographie nur bedingt miteinander vergleichbar, da diese sich in Bezug auf verwendete Elastographietechnik und Gerätehersteller unterscheiden können. Viele Hersteller nutzen eigene, patentierte Berechnungsmethoden, wodurch es zu leichten Abweichungen kommen kann (8).

1.1.3 Normwert der Milzsteifigkeit bei Gesunden

Die SS hängt von vielen Faktoren ab und variiert je nach den spezifischen Untersuchungsmethoden. So hat beispielsweise der Messort innerhalb der Milz, die Atemlage während der Messung, sowie das verwendete Ultraschallgerät einen Einfluss auf die Messung (8,67,68). Durch eine fehlende Standardisierung der Messbedingungen konnte sich bislang kein allgemeingültiger Normwert in der Literatur etablieren. Die Werte bei Gesunden reichen in verschiedenen Studien von 1,99 m/s (1,10 – 2,55) bei Furuichi et al bis 2,72 +/- 0,6 m/s bei Schulze (67,69). Furuichi et al machten keine Angaben zum Messort innerhalb der Milz oder zur Atemlage während der Messung. Bei Schulze hingegen wurden die Messungen am Milzunterpol in forcierter Inspiration durchgeführt (67). Karlas et al konnten zeigen, dass bei forcierter Inspiration die SS höher ausfällt als in Atemruhelage: 2,46 m/s vs. 2,66 m/s bei einer Population aus 25 gesunden Probanden, bzw. 3,25 m/s vs. 3,46 bei 25 Patienten mit einer Leberzirrhose Child-A (68). Durch diese Heterogenität in den Milzsteifigkeiten zeigt sich, dass ein noch tieferes Verständnis der Einflussfaktoren auf die SS von Nöten ist, um Studien besser untereinander vergleichen zu können.

1.2 Grundlagen zur Sepsis

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion als Folge einer fehlregulierten Immunantwort auf eine Infektion (70). Es laufen sowohl pro- als auch antiinflammatorische und –koagulatorische Kaskaden ab. Dadurch ist die Sepsis von einer hyperdynamen Kreislauftsituation durch Vasodilatation, sowie Gewebischämien durch Mikrozirkulationsstörungen bis hin zur intravasalen Gerinnung geprägt (71). Zur Codierung der Organdysfunktion wird der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) genutzt (siehe Tabelle 1) (70). Ein Anstieg des SOFA-Scores um ≥ 2 Punkte bei einer vermuteten oder dokumentierten Infektion ist definierend für die Sepsis. Sind die zugrundeliegenden Kreislauf- und zellulären/metabolischen Anomalien derart fulminant, dass sie die Mortalität wesentlich erhöhen, spricht man von einem septischen Schock. Klinisch ist dieser definiert als eine persistierende Hypotension, bei der trotz adäquaten Volumenausgleich nur unter Katecholamintherapie ein MAP (mittlerer arterieller Druck) von ≥ 65 mmHg aufrechterhalten werden kann, bei gleichzeitigem Serum-Laktat von ≥ 2 mmol/l (70). Die 30 Tages Mortalität einer Sepsis liegt in Deutschland bei 26%, die 90-Tages Mortalität eines septischen Schocks hingegen bei 39% (72).

Das Risiko für bakterielle Infektionen und Sepsis ist bei Patienten mit Leberzirrhose stark erhöht (73,74). Am häufigsten treten eine spontan-bakterielle Peritonitis, gefolgt von Infektionen des Urogenitaltrakts, Pneumonien, sowie Hautinfektionen auf (75,76). Die Mortalität steigt durch die Infektion auf das Vierfache an – 30% der Patienten versterben innerhalb des ersten Monats nach der Infektion, weitere 30% innerhalb eines Jahres danach (77). Grund dafür ist, dass die Infektion häufig eine hepatische Dekompensation mit Akut-auf-Chronischem Leberversagen (ACLF – Acute on Chronic Liver Failure) zur Folge hat (78). Auch können andere Komplikationen der Leberzirrhose, wie z.B. Varizenblutungen, ein hepatorenales Syndrom, oder eine hepatische Enzephalopathie mit ihr einhergehen (78,79).

Tabelle 1: Sequential Organ Failure Assessment Score (80)

Organsystem	Punkte	0	1	2	3	4
Atmung: PO ₂ /FiO ₂ (mmHg)		≥400	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Gerinnung: Thrombozytenzahl: (x 10 ³ /μl)		≥150	<150	<100	<50	<20
Leber: Bilirubin (mg/dl)		<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6 – 11,9	>12
ZNS: Glasgow Coma Scale		15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6
Herz-Kreislauf MAP (= mittlerer arterieller Druck) Katecholamindosis in μg/kg/min für mind. eine Stunde		MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin 5,1 – 15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Niere: Kreatinin (mg/dl) bzw. Urinausscheidung (ml/d)		< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 - 3,4	3,5 – 4,9 bzw. Urinausscheidung < 500 ml/d	>5,0 bzw. Urinausscheidung < 200ml/d

1.3 Pathophysiologie der Leberzirrhose

Chronische Leberzellschädigung stößt einen Umbauprozess in der Leber an. Durch Entzündung, Fibrosierung, Parenchymverlust sowie mikrovaskuläre Veränderungen wird die ursprüngliche Läppchenstruktur der Leber aufgehoben – es entsteht eine Leberzirrhose. Sie ist die Endstrecke der meisten chronischen Lebererkrankungen und ist je nach Stadium mit einer Ein-Jahres-Mortalität von 1 – 57% behaftet (81). Jährlich sterben in der EU 170.000 Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose (82). Führend ist dabei die alkoholische Leberzirrhose, mit allein in Deutschland 7034 Todesfällen im Jahr 2019 (83). Aber auch chronische Hepatitiden durch Viren (Hepatitis B, C), autoimmune Prozesse oder Stoffwechselerkrankungen führen zum zirrhotischen Umbau der Leber. Der typische Verlauf ist eine lange, meist beschwerdefreie Phase über mehrere Fibrosestadien, bis hin zur zunächst kompensierten Zirrhose. Klinisch zeigt sich der Leberschaden erst spät. Daher werden ohne Früherkennungsmaßnahmen Patienten oft erst vorstellig, wenn die Leberzirrhose erstmals dekompenziert und Komplikationen auftreten. Entscheidend für die Prognose sind zweierlei Faktoren. Zum einen die übrige Stoffwechsel- und Syntheseleistung der Leber, sowie zum anderen das Ausmaß der portalen Hypertension, welche die meisten Komplikationen der Leberzirrhose bedingt (84,85).

Die zugrundeliegende Pathophysiologie wird als dynamischer Prozess verstanden. Eine Noxe (z.B. medikamentös-toxisch, infektiös, autoimmun, vaskulär oder metabolisch) führt zu Leberzellschaden, woraufhin nekrotische Zellen im Rahmen einer Inflammation abgeräumt werden. Das Parenchym regeneriert anschließend. Bei anhaltender Leberschädigung kommt es über verschiedene Mediatoren und Signalwege zur Aktivierung von hepatischen Sternzellen (Ito-Zellen). Ursprünglich befinden sich diese Zellen im Perisinusoidalen Raum und fungieren als Hauptspeicherort des Vitamin A. Werden sie aktiviert, differenzieren sie zu myofibroblastenartigen Zellen, proliferieren, migrieren und sezernieren übermäßig viel Kollagen und weitere Matrixproteine. So sind sie maßgeblich an der Leberfibrosierung beteiligt. Mit der Fibrosierung gehen auch Veränderungen der Gefäßstruktur einher. Die Lebersinusoiden verlieren ihr fenestriertes Endothel und bilden eine durchgängige Basalmembran. Es kommt zur Unterversorgung der Hepatozyten. Dies führt, gemeinsam mit Entzündungsmediatoren, zur (Neo-) Angiogenese. So entstehen intrahepatische Shunts zwischen Ästen der Pfortader und den Zentralvenen. Das Resultat dieser Veränderungen ist ein erhöhter intrahepatischer Widerstand, sowie

eine verminderte effektive hepatische Perfusion. portale Hypertension, insuffizienter Lebermetabolismus, sowie ein stark erhöhtes Risiko für ein Hepatozelluläres Karzinom sind die Folgen (84–87).

Allerdings wird die Leberfibrose, bzw. – Zirrhose als zum Teil reversibel angesehen. Bei Meidung der Noxe, bzw. Therapie der Grundkrankheit, kann es zur Rückbildung in günstigere Fibrosestadien kommen (87–89).

1.3.1 Portale Hypertension

Definiert ist der Pfortaderhochdruck (portale Hypertension) als ein Druckgradient > 5 mmHg zwischen der V. Portae (= Pfortader) und der V. Cava inferior (90). In der westlichen Welt ist die Leberzirrhose die häufigste Ursache einer portalen Hypertension. Die veränderte Leberarchitektur, sowie ein Ungleichgewicht vasoaktiver Substanzen zugunsten der Vasokonstriktion, erhöhen den intrahepatischen Widerstand – Blut staut sich in die V. Portae zurück, der Pfortaderdruck steigt. Verstärkend wirkt eine reflektorische Gefäßerweiterung im Splanchnikusgebiet aufgrund des gestiegenen Blutvolumens, wodurch wiederum mehr Blut dem Pfortaderstromgebiet zufließt. Da somit das effektive Blutvolumen im systemischen Kreislauf sinkt, versucht der Körper gegenzusteuern. Es kommt zu einer hyperdynamen Kreislauftsituation, sowie sekundär zur Erhöhung des Plasmavolumens durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und durch Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH) (90–92).

Langfristig bilden sich portosystemische Kollateralkreisläufe. Sie führen einen großen Teil des Blutes unverstoffwechselt an der Leber vorbei. Letale Komplikationen wie Varizenbildung und – Blutung, die hepatische Enzephalopathie, sowie ein verminderter First-Pass-Effekt sind die Folgen. Auch Aszites (mit spontan bakterieller Peritonitis), sowie das hepatorenale und das hepatopulmonale Syndrom sind auf den Pfortaderhochdruck zurückzuführen (90,92).

1.3.2 Die Milz im Zusammenhang mit Leberzirrhose

Eine vergrößerte Milz (Splénomegalie) ist ein häufiger Befund bei Patienten mit Leberzirrhose. Mehr als jeder zweite Patient mit portaler Hypertension hat eine Splénomegalie (93). Das Ausmaß unterscheidet sich allerdings je nach Ätiologie der Leberzirrhose (93,94). Oft ist ein Hypersplenismus die Folge, also eine Milzüberfunktion. Durch vermehrte Blutzellmauserung und Stau von Blutzellen in den

Milzsinus kommt es zur Zytopenie, wobei die Thrombozytopenie bei der Leberzirrhose im Vordergrund steht (95).

Die genaue Pathophysiologie der Splenomegalie im Rahmen einer Leberzirrhose ist noch nicht vollständig geklärt. Eine wesentliche Komponente bildet der passive Blutstau in der Pfortader bei portaler Hypertension. Durch das vermehrte Blutvolumen werden die Milzsinus erweitert. Des Weiteren kommt es zu einer Gewebshyperplasie mit vermehrter Ablagerung von retikuloendothelialen Fasern und vermehrter Angiogenese (96–98). Auch das lymphatische Gewebe der Milz, die weiße Pulpa, wird überaktiviert und vergrößert (99,100). Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass die Milz ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie der Leberzirrhose spielt (101). Exemplarisch dafür konnten Ueda et al an Ratten zeigen, dass die Milz durch Ausschüttung von transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) die Regeneration der Leber inhibiert (102).

1.4 Grundlagen des Akut- auf Chronischen Leberversagens (ACLF)

Das Akut-auf-Chronische Leberversagen (ACLF) ist eine schwere Komplikation bei Lebererkrankungen. Dabei kommt es durch extra- oder intrahepatische Trigger zur akuten Verschlechterung der Leberfunktion, in Kombination mit einem (Multi-) Organversagen und einer komplexen systemischen Entzündungsreaktion. Aufgrund der sehr hohen 28-Tages Mortalität (je nach Stadium 22% – 77%) wird das ACLF als eigene Entität neben der akuten Dekompensation und dem akuten Leberversagen angesehen (103,104). Die Akute Dekompensation wird vom ACLF durch das Fehlen eines Multiorganversagens abgegrenzt, das akute Leberversagen durch das Fehlen einer vorbestehenden Lebererkrankung (104).

International besteht keine einheitliche Definition des ACLFs. Im Europäischen Raum ist die der EASL-CLIF (European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure Consortium) vorherrschend (104,105). Daneben gibt es beispielsweise noch die Definitionen der APASL (Asia Pacific Association for the Study of the Liver), sowie der NASCELD (North American Consortium for the Study on End-Stage Liver Disease) (104). Im Folgenden wird die Definition der EASL-CLIF näher erläutert. Nach ihr ist ein ACLF ein Multiorganversagen in einem oder mehreren der 6 großen Organsysteme (Leber, Niere, Gehirn, Gerinnung, Kreislauf und Atmung), in Kombination mit einer systemischen Inflammation, die meist durch akute Vorereignisse getriggert wird (103). Diese können intrahepatisch (bspw. ein äthyltoxischer Exzess, oder eine Exazerbation

einer viralen Hepatitis) oder extrahepatisch (bspw. eine bakterielle Infektion oder gastrointestinale Blutung) liegen. In 40 – 50% der Fälle kann kein Auslöser gefunden werden (103,104). Sowohl Patienten mit als auch ohne Dekompensationsereignis in der Vergangenheit können ein ACLF entwickeln und werden nach der EASL-CLIF Definition berücksichtigt. Um die Organfunktion im ACLF zu beurteilen, wird das CLIF-C-OF-Scoring-System genutzt. Tabelle 2 fasst die Kriterien für ein Organversagen nach diesem Scoring-System zusammen. In Tabelle 3 wird die Einteilung und Prognose eines ACLFs dargestellt.

Im klinischen Management dieses Syndroms steht die unverzügliche Suche nach einem Infektfokus bzw. die Beseitigung des Triggers im Vordergrund. Die Patienten bedürfen einer breiten supportiven intensivmedizinischen Therapie. Bei geeigneten Fällen kann außerdem eine frühe Lebertransplantation das Outcome verbessern (104,105).

Tabelle 2: Kriterien für ein Organversagen nach dem CLIF-C-OF-Scoring-System (105)

Organ	Kriterien für Organversagen
Leber	Bilirubin-Wert > 12,0 mg/dl
Niere	Serum-Kreatinin $\geq$ 2,0 mg/dl oder Nierenersatzverfahren
ZNS	Hepatische Enzephalopathie Grad 3 -4 nach West-Haven
Gerinnung	INR $\geq$ 2,5
Kreislauf	Notwendigkeit einer Vasopressor-Therapie
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 200 oder SpO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 214 oder Beatmungspflicht

Tabelle 3: Einteilung des ACLFs mit jeweiliger 28-Tages Mortalität (103,104)

ACLF	Kriterien zur Einteilung	28-Tages Mortalität
Grad 1:	Isoliertes Nierenversagen (Serum-Kreatinin $\geq$ 2 mg/dl) oder Isolierte hepatische Enzephalopathie Grad 3 – 4 (nach West Haven) oder Isoliertes Organversagen	22,1%
Grad 2:	Versagen von 2 Organen	32,0%
Grad 3:	Versagen von $\geq$ 3 Organen	76,7%

1.5 Ziele der Arbeit

Die derzeitige Forschung bezüglich der Milzsteifigkeit beschäftigt sich zum Großteil nur mit Momentaufnahmen dieser, um dadurch bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung Rückschlüsse auf den Fibrosegrad der Leber zu ziehen oder das Ausmaß einer portalen Hypertension abzuschätzen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Milzsteifigkeit mit dem Risiko einer hepatischen Dekompensation und dem Sterberisiko korreliert (62,63,65). Dabei wurde allerdings meist nur der langfristige Verlauf (über Monate bis hin zu Jahren) bei kompensierten Patienten untersucht (62,65,106). Über den kurzfristigen Verlauf der Milzsteifigkeit bei intensivmedizinischen Patienten im akuten Leberversagen durch eine zirrhotische Dekompensation oder eine Sepsis existieren bis dato noch keine Daten. Die vorliegende Studie soll erstmals die Milzsteifigkeit bei diesen Patienten untersuchen. Es soll geprüft werden, ob die Milzsteifigkeitsmessung mittels ARFI-Technologie bei Intensivpatienten durchführbar ist und valide Ergebnisse liefert. Zudem sollen Einflussfaktoren auf die Milzsteifigkeit durch die intensivmedizinische Behandlung erfasst werden. Zuletzt soll geprüft werden, ob eine Änderung der Milzsteifigkeit mit einer Zustandsveränderung des Patienten einhergeht und ob man anhand der Milzsteifigkeitsmessung Aussagen über die kurzfristige Prognose treffen kann.

2 Patienten und Methoden

Die Studie wurde von Mai 2020 bis Februar 2021 auf der gastroenterologischen Intensivstation 92 der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Alle Patienten, welche während dieses Zeitraums dort behandelt wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden um Teilnahme gebeten und ausführlich aufgeklärt. War der Patient nicht einwilligungsfähig, so erfolgte die Korrespondenz mit den Angehörigen bzw. mit den gesetzlichen Vertretern. Die Patienten konnten sich frei für oder gegen die Teilnahme an der Studie entscheiden und hatten die Möglichkeit, ihre Einwilligung zu jeder Zeit, ohne Angabe von Gründen, zu widerrufen. Das Studiendesign wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg auf ethische und rechtliche Unbedenklichkeit geprüft und zugelassen.

2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte bei allen Patienten mit Leberversagen, einer Leberzirrhose und/oder einer Sepsis, welche im Zeitraum der Studie auf der Intensivstation 92 des Universitätsklinikums Regensburg behandelt wurden und der Studienteilnahme zugestimmt haben. Um den Verlauf der SS beobachten zu können, wurde während des Intensivaufenthalts der Probanden, alle 2 – 4 Tage eine Milzsteifigkeitsmessung mittels ultraschallbasierter ARFI-Technologie durchgeführt und damit einhergehend weitere Daten erfasst. Die Studie war in die intensivmedizinische Behandlung der Patienten und dem Alltag während der Covid-19 Pandemie eingebettet. Um diese Situation nicht zusätzlich zu belasten, wurden die Untersuchungszeitpunkte flexibel auf den Tagesablauf abgestimmt und nicht nach festem Schema gewählt. Der Beobachtungszeitraum endete mit der Entlassung aus der Intensivstation.

2.1.1 Einschlusskriterien

Zum einen erfolgte die Beobachtung der SS bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Diese Gruppe bestand aus Patienten mit Leberzirrhose und chronischem Leberversagen oder Akut-auf-Chronischem Leberversagen. Es genügte die klinische Diagnose einer Leberzirrhose, eine histologische Sicherung dieser war für den Studieneinschluss nicht nötig. Als zweite Gruppe wurden Sepsis Patienten ohne bestehende Leberzirrhose mit in die Studie eingeschlossen, da sich beide Krankheitsbilder durch eine hyperdynamische Kreislauftsituation mit hohen endogenen

Katecholaminleveln, sowie einer systemischen Hypovolämie bei gleichzeitig bestehender Hyperperfusion im splanchnischem Stromgebiet auszeichnen (107). Als Sepsis-Patienten wurden alle Patienten mit einer vermuteten Infektion und einem Anstieg im SOFA-Score ≥ 2 gezählt.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Allgemeine Patientendaten

Zunächst wurde Name und Geburtsdatum erfasst. Diese personenbezogenen Daten wurden gesondert aufbewahrt. Durch Nummernvergabe erfolgte die Pseudonymisierung des jeweiligen Falls. Anschließend wurde Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI der Studienteilnehmer erfasst. Ebenso die Aufnahmediagnose, Art und Ätiologie der Lebererkrankung oder Sepsis, und ob Varizen vorliegen. Außerdem wurde das Datum der Aufnahme auf die Intensivstation 92, die Aufenthaltsdauer und das Outcome notiert. Als mögliche Outcomes wurden die Verlegung auf die Normalstation oder eine Reha-Klinik oder der Tod definiert. Drei Probanden wurden während der Studie auf eine andere Intensivstation verlegt, was den Ausschluss bei Berechnungen im Zusammenhang mit dem Outcome zur Folge hatte.

2.2.2 Ultraschallparameter

Die Sonographie wurde mithilfe eines Siemens Acuson S2000 Geräts mit konvexem Siemens 6C1HD Abdomen-Schallkopf durchgeführt. Um etwaige Interobserver-Fehler auszuschließen, wurden alle Ultraschalluntersuchungen durch den gleichen Untersucher durchgeführt. Um den Stress für die teilnehmenden Intensivpatienten durch die bis zu drei zusätzlichen Ultraschalluntersuchungen pro Woche zu minimieren, wurde auf eine Nüchternheit des Patienten verzichtet. Dafür wurde zu jeder Untersuchung der Nüchtern-Status notiert.

2.2.2.1 Milzgröße und Milzsteifigkeit

Bei leicht abduziertem Arm wurde der Schallkopf im hohen Interkostalschnitt links aufgesetzt und die Milz mit Hilus dargestellt, sowie die Länge und Tiefe vermessen. Dabei wurde aus 3 Einzelwerten der Mittelwert berechnet. Die SS wurde mittels der Punkt-Scherwellen-Elastographie ARFI VirtualTouch™ Quantification von Siemens vermessen. Dazu wurde die ROI (Region of Interest) mit mind. 1 cm Abstand zur Kapsel in ein gefäßfreies Areal des unteren Milzpols platziert (Siehe Abbildung 2). Die Messung erfolgte in Atemruhelage, bei beatmeten Patienten wurde die Messung

entsprechend getimt. Nach 10 erfolgreichen Einzelmessungen berechnete das Gerät automatisch den Median- & Mittelwert, die Standardabweichung, sowie den Interquartilbereich. Die Scherwellengeschwindigkeit und damit im weiteren Sinne der Steifigkeitswert wird in m/s angegeben.

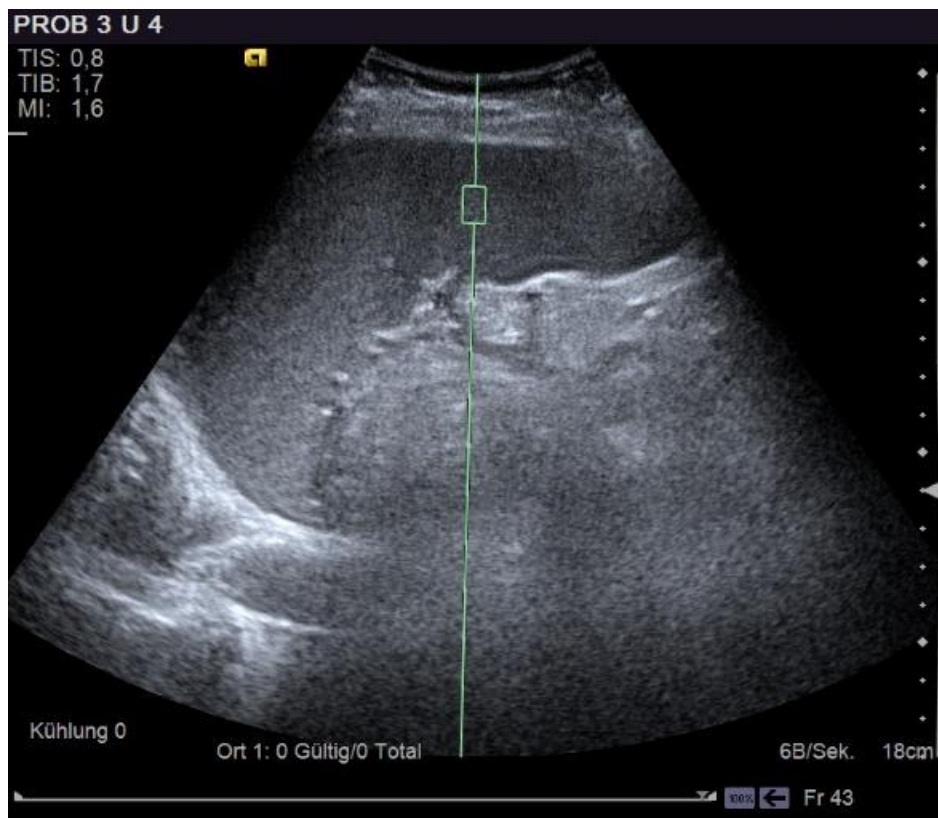


Abbildung 2: Messung der Milzsteifigkeit und Platzierung der ROI im Unterpol der Milz

2.2.2.2 Leber

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der SS und der Leberdurchblutung zu erkennen, wurde mittels Duplex-Sonografie die Flussgeschwindigkeit in der Pfortader, sowie der RI (Resistance Index) der A. Hepatica ermittelt. Aus jeweils 3 Messungen wurde der Mittelwert berechnet. Außerdem wurde nach Hinweisen auf Aszites, sowie auf eine Steatosis hepatis gesucht. Auch wurde notiert, ob ein TIPS implantiert war.

2.2.3 Laborparameter

Zu jeder Untersuchung wurde aus den Patientenakten der aktuelle Albumin-, Gesamtbilirubin-, Kreatinin-, Quick-, INR-, Natrium-, und Harnstoffwert, sowie die Thrombozytenzahl pro Nanoliter Blut notiert. Die Werte gingen ausschließlich aus intensivmedizinisch indizierten Blutuntersuchungen hervor, es wurden keine neuen Laborparameter rein für die Studie erhoben.

2.2.4 Kreislaufparameter, Beatmungsparameter und Blutgasanalyse

Bei jeder Untersuchung wurden der aktuelle Blutdruck, der Mittlere arterielle Druck, der aktuelle Katecholaminbedarf, sowie folgende Beatmungsparameter miterhoben: Der positive endexpiratorische Druck (PEEP), der Spitzen-, sowie der Mitteldruck (Ppeak & Pmean), das Atemminutenvolumen (l/min) und die O₂ Fraktion (FiO₂).

Zudem wurden folgende Werte aus der Blutgasanalyse notiert: Der O₂- und CO₂-Partialdruck, pH, Bikarbonat, Base Excess und Laktat. Das verwendete Gerät war ein ABL800-FLEX Blutgasanalysator.

Des Weiteren wurde notiert, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung sediert, intubiert und beatmet oder dialysepflichtig waren.

2.2.5 Klinische Scores

Mithilfe der erhobenen Daten wurden folgende Scores zur Quantifizierung des aktuellen klinischen Zustands ermittelt:

Child-Pugh-Score:

Der Child-Pugh-Score ist ein Score zur Risikostratifizierung von Patienten mit Leberzirrhose. In ihn gehen Albumin, Quick (bzw. INR), das Vorliegen von Aszites, das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie, sowie das Serum-Bilirubin mit ein. Für jeden dieser Werte werden 1 – 3 Punkte vergeben. Leberzirrhose Patienten werden so in 3 Gruppen eingeteilt: Child A (5 – 6 Punkte), B (7 – 9 Punkte) und C (10 – 15 Punkte). Die 1-Jahres Überlebensrate beträgt in den Gruppen A 100%, B 80% und C 45%. (85)

SOFA-Score

Wie unter „1.2 Sepsis und Leberzirrhose“ beschrieben, wird der SOFA-Score zur Erkennung einer Sepsis verwendet. Dabei wird anhand leicht bestimmbarer Parameter die Funktionsfähigkeit verschiedener Organsysteme beurteilt. Ein Multiorganversagen kann dadurch objektiv abgeschätzt und im Verlauf beobachtet werden. In Tabelle 1 (Siehe Kapitel 1.2) ist der SOFA-Score aufgeführt. Es werden 6 Organsysteme definiert: Atmung, Leber, Niere, Kreislauf, Gerinnung, ZNS. Für jedes Organsystem werden, je nach Schwere des Funktionsverlusts, 0 – 4 Punkte vergeben. Maximal sind also 24 Punkte zu erreichen, wobei ein hoher SOFA Score mit einer schlechteren Prognose einhergeht (108). Ab einem SOFA-Score >2, bzw. einer Änderung um >2, in Kombination mit einem vermuteten Infekt, wird von einer Sepsis ausgegangen (70).

MELD-Score

Der MELD-Score (Model of Endstage Liver Disease) ist ein Score zur Risikostratifizierung von Patienten im Leberversagen. Er wird unter anderem zur Priorisierung bei Lebertransplantationen genutzt. Anhand folgender Formel wird die Mortalität im Leberversagen vorhergesagt:

$$\text{MELD Score} = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

1,0 ist der niedrigste einzufügende Wert, kleinere Laborwerte werden entsprechend auf 1,0 aufgerundet. Der größtmögliche Kreatinin-Wert liegt bei 4 mg/dl, größere Werte werden entsprechend auf 4mg/dl gesetzt. Ist der Patient dialysepflichtig, wird der Kreatininwert ebenfalls auf 4 mg/dl gesetzt. Das errechnete Ergebnis reicht von 6 bis 40, wobei die 3-Monats-Mortalität mit einem MELD von 40 bei 90% liegt. (85,109)

2.3 Statistische Methoden

Die gesammelten Daten wurden mithilfe des Programms SPSS® (Version 28.0.0.0) und R (Version 4.21) statistisch ausgewertet. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ gewertet.

Die Anzahl und der Zeitpunkt der einzelnen Untersuchungen variierten studiendesignbedingt zwischen den einzelnen Patienten. Um trotzdem eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurden für diese Berechnungen die einzelnen Untersuchungen in Messzeiträume (MZR) eingeteilt. Diese waren wie folgt definiert: Alle Untersuchungen die an Tag 0 – 2 nach Aufnahme erfolgten wurden zu MZR-1 gezählt. Die an Tag 3 – 5 nach Aufnahme wurden zu MZR-2, sowie die an Tag 6 – 8 nach Aufnahme durchgeführten Untersuchungen zu MZR-3 gezählt. Untersuchungen die >8 Tage nach Aufnahme erfolgten wurden ausgeschlossen. Waren bei Patienten innerhalb eines Messzeitraums mehrere Untersuchungen vorhanden, so wurde nur die erste Untersuchung gewertet.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der SS und dem Outcome zu prüfen, wurde die SS zu zwei separaten Zeitpunkten betrachtet: der Erste Zeitpunkt T1 entspricht dem MZR-1, also die 0 – 2 d nach Aufnahme gemessene SS. Der zweite Zeitpunkt T2 entspricht der kurz vor dem Outcome gemessenen SS, definiert als 0 – 3 d vor dem Outcome. Bei 7 Patienten war die erste Messung auch die letzte Messung. Die mittlere SS der Outcomegruppen (Normalstation/Reha vs. Tod) wurde mittels T-Test verglichen. Zudem wurde die binär logistische Regression errechnet. Für

Korrelationen die fixe/statische Parameter betreffen (beispielsweise SS und Geschlecht) wurde für die Berechnung jeweils nur der erste Messzeitraum berücksichtigt. Hierfür wurde je nach Art der Verteilung der T- bzw. U-Test verwendet oder der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. Korrelationen zwischen dynamischen Parametern, die sich zu jeder Untersuchung unterscheiden, wurden mit allen durchgeführten Untersuchungen unabhängig der Messzeiträume berechnet. Beispiele hierfür wären u.a. Korrelationen zwischen der SS und Kreislauf- oder Laborparametern oder klinischen Scores. Da es sich dabei um Mehrfachmessungen handelt, wurde die Repeated Measures Correlation (rmcorr) angewandt. Rmcorr schätzt die gemeinsame Regressionssteigung, also die geteilte Assoziation zwischen den einzelnen Mehrfachuntersuchungen und gibt sie als rrm aus (110). Ähnlich wurde bei Korrelationen zwischen dynamischen und dichotomen Parametern vorgegangen, die sich zu jeder Untersuchung unterscheiden (z.B. SS und Nüchtern-Status). Bei diesen Berechnungen wurden ebenfalls alle erfolgten Untersuchungen miteingeschlossen. Um die Verzerrung durch Mehrfachmessungen zu berücksichtigen, wurden gemischt Lineare Modelle (GLM) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Es wurden 145 Ultraschalluntersuchungen bei insgesamt 44 Patienten (19w, 25m, Alter $58,7 \pm 9,9a$) durchgeführt. Die Studienpopulation setzt sich aus zwei Gruppen zusammen: Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Patienten mit einer Sepsis. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung und die Verteilung der Untersuchungen zwischen den Gruppen.

Tabelle 4: Übersicht der Gruppenzusammensetzung

	Chronische Lebererkrankung	Sepsis	Gesamt
Anzahl d. Probanden	29 (11w, 18m)	15 (8w, 7m)	44 (19w, 25m)
Anzahl d. Untersuchungen	71	74	145

Die Ätiologie der Leberzirrhosen in der Gruppe mit chronischer Lebererkrankung war zum Großteil toxisch (16 äthyltoxisch, 4 NASH bzw. medikamentös-toxisch). 4 Patienten hatten eine entzündliche Genese der Leberzirrhose (viral, PBC oder PSC) und 5 Patienten eine sonstige oder unbekannte Ätiologie. Die durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation betrug $15,0d \pm 14,4d$ (2 – 76 Tage). Als Outcome zeigte sich in 27 Fällen eine Verlegung auf die Normalstation oder in eine Reha, in 14 Fällen der Tod. Drei Probanden wurden während der Studie auf eine andere Intensivstation verlegt, was den Ausschluss bei Berechnungen im Zusammenhang mit dem Outcome zur Folge hatte. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Studienpopulation. Die SS-Werte lagen im Gesamtkollektiv zwischen 0,79 und 4,04 m/s. Abbildung 3 zeigt die gemessenen mittleren SS-Werte der drei definierten Messzeiträume MZR 1 - 3. Nur 8 von 44 Patienten hatten für alle Messzeiträume Werte für die SS, einer der 44 Patienten hatte zu keinem der definierten Messzeiträume einen Wert für die SS.

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation im Gesamtkollektiv und zu den Messzeiträumen (MZR)

	Gesamt- kollektiv (n=44)	MZR1 (n=29)	MZR2 (n=32)	MZR3 (n=21)
Alter (Jahre)	58,7 ± 9,9			
Geschlecht (m/w)	25 / 19			
BMI [kg/m ²]	27,3 ± 6,7 (n=35)			
Sepsis ohne Lebererkrankung	15			
Chron. Lebererkrankung	29			
Äthyltoxisch	16			
Entzündlich/viral	4			
Medikamentös-toxisch	4			
Sonstige/unbekannt	5			
Outcome (Tod/Überleben)	14 / 27 (n = 41)			
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Tagen	15,0 ± 14,4			
Beatmung ja/nein		15 / 14 (n=29)	25 / 6 (n=31)	15/ 5 (n=20)
Katecholaminbedarf [mg Noradrenalin/h]		0,40 ± 0,57 (n= 29)	0,48 ± 0,57 (n=31)	0,43 ± 0,47 (n=19)
SOFA		10,9 ± 5,5	14,0 ± 5,4	13,0 ± 6,5
MELD		21,3 ± 8,1 (n=26)	23,7 ± 10,7 (n=31)	22,7 ± 10,9 (n=19)
Milzsteifigkeit (m/s)		2,62 ± 0,82	2,25 ± 0,85	2,25 ± 0,74

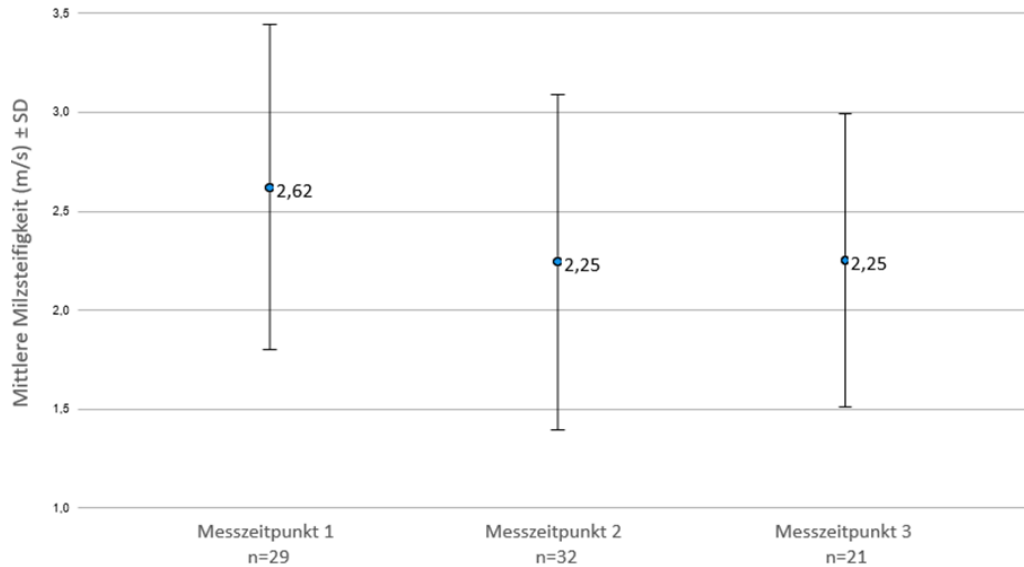


Abbildung 3: deskriptive Darstellung der mittleren Milzsteifigkeitswerte in den einzelnen Messzeiträumen (MZR). MZR1: 2,62 m/s $\pm$ SD 0,82; MZR2: 2,25 m/s $\pm$ SD 0,85; MZR3: 2,25 m/s $\pm$ SD 0,74

Die kurz nach Aufnahme gemessenen mittlere SS (MZR1) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (U-Test, $p = 0,075$). Abbildung 4 zeigt die mittlere SS der beiden Gruppen an MZR1.

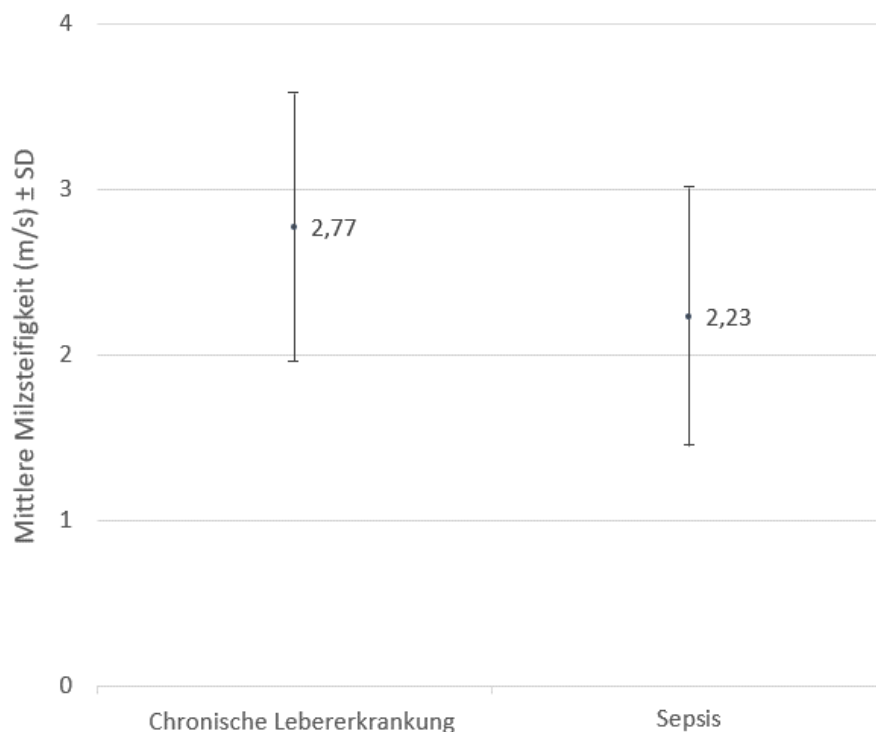


Abbildung 4: Vergleich der mittleren Milzsteifigkeiten zwischen Patienten mit Chronischer Lebererkrankung und Sepsis-Patienten. Die mittlere Milzsteifigkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen: Chronische Lebererkrankung SS = 2,77 m/s $\pm$ 0,81 n=21 vs. Sepsis: SS = 2,23 m/s $\pm$ 0,78 n = 8 (U-Test; $p = 0,075$).

3.2 Analyse von Einflussfaktoren auf die Milzsteifigkeit im intensivmedizinischen Setting

3.2.1 Fixe/statistische Parameter

Zur Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen statischen Patientenparametern und der SS wurde für jeden Patienten nur die zu MZR1 erfolgte Untersuchung berücksichtigt. Die mittlere SS von 2,58 m/s $\pm$ 1,04 bei männlichen Patienten unterschied sich im U-Test nicht signifikant ($p = 0,880$) von der mittleren SS weiblicher Patienten (2,66 m/s $\pm$ 0,58). Auch das Alter ($r = -0,25$; $p = 0,200$; $n = 29$), der BMI ($r = -0,22$; $p = 0,311$; $n = 23$) und die maximal gemessene Milzgröße (Milzlänge & Milzbreite: $r = 0,27$ & $0,28$; $p = 0,159$ & $0,143$; $n = 29$) korrelierten nicht signifikant mit der SS des MZR1. Es wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient errechnet.

3.2.2 Dichotome Parameter, die zu jeder Messung unterschiedlich sein können

Unterschiede in der SS zwischen dichotomen Parametern, die sich über die Zeit ändern können, wurden durch gemischt lineare Modelle (GLM) geprüft. So konnten alle erfolgten Untersuchungen miteingeschlossen werden und Messwiederholungen berücksichtigt werden. Tabelle 6 gibt eine Übersicht der Ergebnisse. Bezüglich des Nüchtern-Status, sowie vorliegendem Aszites zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der SS. Allerdings besteht ein hochsignifikanter Unterschied in den SS-Werten zwischen beatmeten vs. nicht-beatmeten Patienten, sowie zwischen dialysepflichtigen und nicht-dialysepflichtigen Patienten. Abbildung 5 zeigt diesen Unterschied der mittleren SS bildlich.

Tabelle 6: Vergleich der Milzsteifigkeit zwischen dichotomen Parametern, durch gemischt lineare Modelle (GLM) geprüft. Es zeigen sich hochsignifikante Unterschiede der mittleren Milzsteifigkeit abhängig vom Beatmungs- und Dialysestatus.

		SS (m/s)	95%CI		p
Pat. nüchtern n Patienten = 42; n Messungen = 131	ja	2,34	2,28	2,40	0,075
	nein	2,45	2,32	2,57	
Aszites vorliegend n Patienten = 42; n Messungen = 140	nein	2,29	2,23	2,35	0,824
	ja	2,32	2,08	2,55	
Dialysepflichtig n Patienten = 44; n Messungen = 145	nein	2,47	2,36	2,58	< 0,001
	ja	2,11	1,92	2,30	
Pat. beatmet n Patienten = 44; n Messungen = 141	nein	2,84	1,74	3,39	< 0,001
	ja	2,12	1,94	2,2	

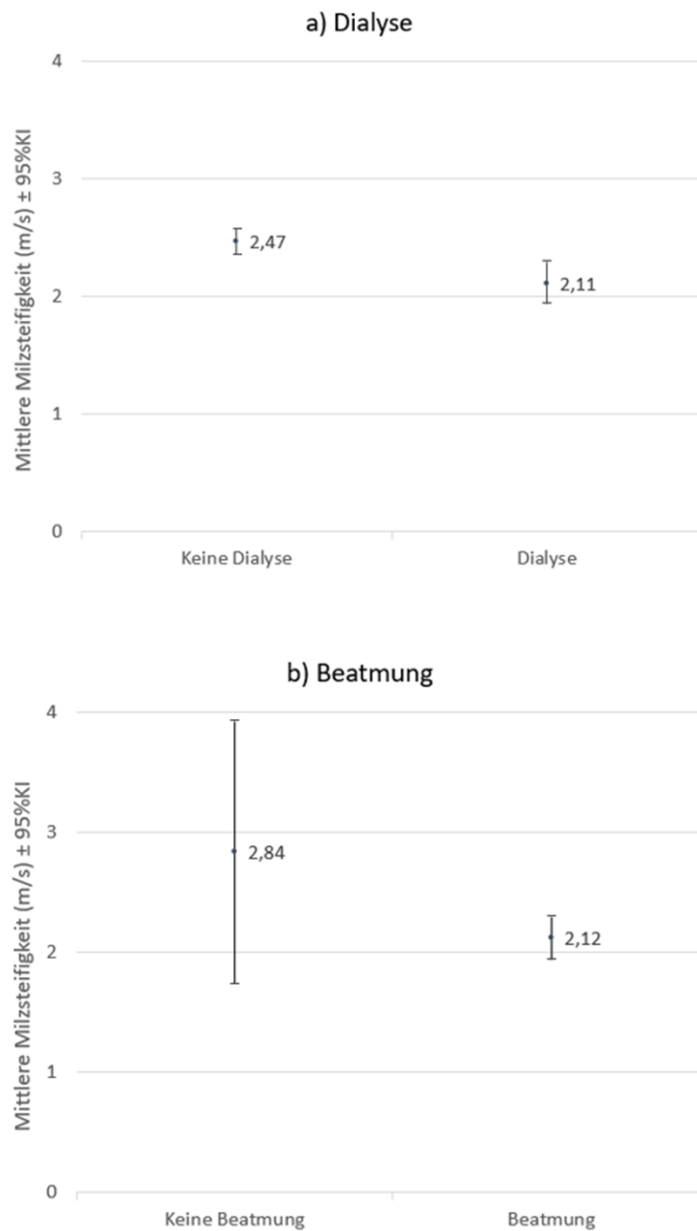


Abbildung 5: Vergleich der mittleren Milzsteifigkeiten zwischen a) Dialyse(ja/nein) und b) Beatmung(ja/nein). In beiden Fällen besteht ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den mittleren Milzsteifigkeiten ($p < 0,001$; GLM)

3.2.3 Dynamische Parameter, die bei jeder Messung miterhoben wurden

Für dynamische Parameter, die zu jeder Untersuchung erhoben wurden und sich über die Zeit ändern wurden alle Untersuchungen berücksichtigt und jeweils die Repeated Measures Correlation (RmCorr) errechnet.

3.2.3.1 Kreislaufparameter

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der RmCorr zwischen der SS und den erhobenen Kreislaufparametern zusammen. Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die stärkste Korrelation mit der SS (0,17 bzw. -0,17) bestand für den MAP und für die Katecholamindosis. Abbildung 6 zeigt diese Korrelationen graphisch.

Tabelle 7: RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den erhobenen Kreislaufparametern. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Parameter	Korrelationskoeffizient rrm(n)	95% CI	Signifikanz
Systolischer Blutdruck	rrm(94) = 0,09	[-0,119 – 0,284]	p = 0,405
Diastolischer Blutdruck	rrm(94) = 0,16	[-0,041 – 0,354]	p = 0,113
Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	rrm(95) = 0,17	[-0,037 – 0,356]	p = 0,104
Katecholamindosis	rrm(96) = -0,17	[-0.356 – 0,034]	p = 0,099
Pfortaderflussgeschwindigkeit	rrm(95) = 0,16	[0,047 – 0,346]	p = 0,128
RI A. hepatica	rrm(98) = -0,02	[-0,216 – 0,181]	p = 0,860

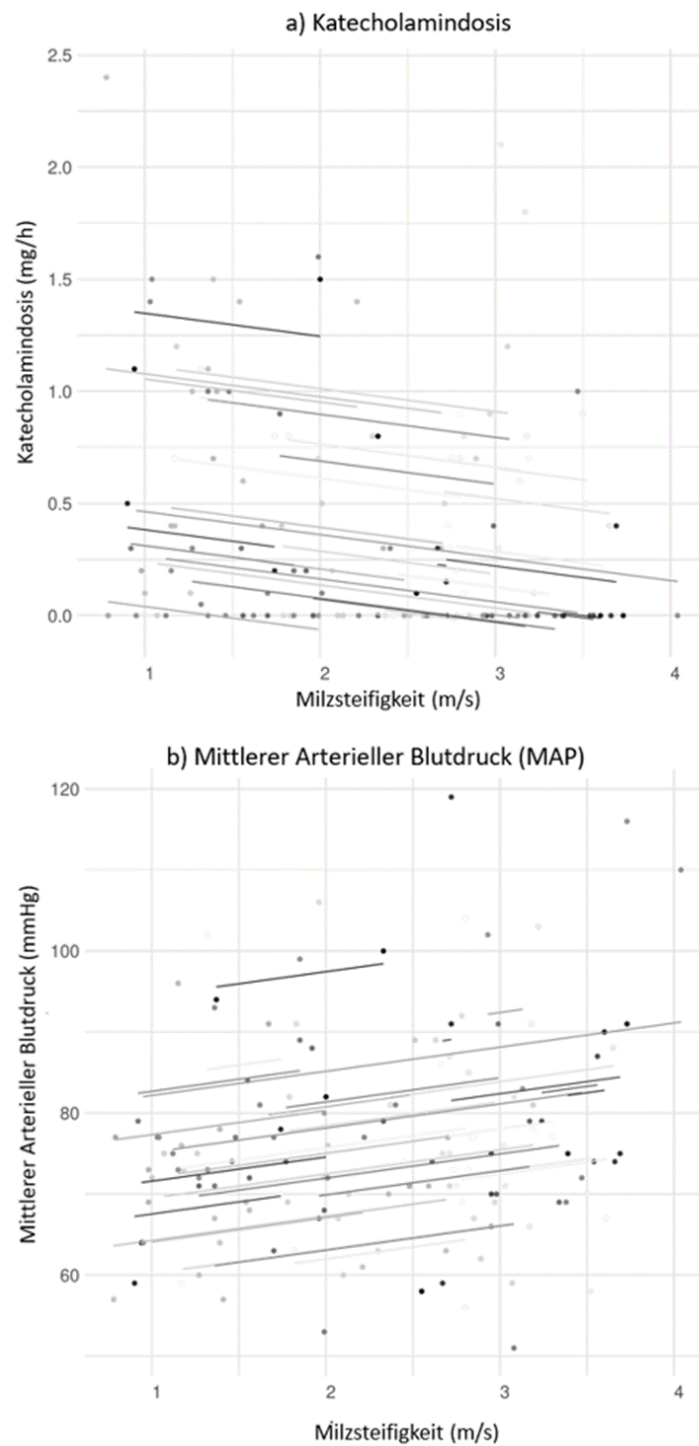


Abbildung 6: Graphische Darstellung der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und der Katecholaminindosis (a) ($r_{rm} = -0,17$; $p = 0,104$) bzw. zwischen der Milzsteifigkeit und des mittleren arteriellen Blutdrucks (b) ($r_{rm} = 0,17$; $p = 0,099$). Tendenziell stieg die Milzsteifigkeit mit steigendem MAP und sank mit steigender Katecholaminindosis. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

3.2.3.2 Beatmungsparameter

Tabelle 8 fasst die RmCorr zwischen der SS und den Beatmungsparametern zusammen. Die SS korreliert signifikant mit dem mittleren Beatmungsdruck: Je höher der Beatmungsdruck zum Untersuchungszeitpunkt, desto geringer die gemessene SS. Abbildung 7 stellt diese Korrelation, sowie die Korrelation der SS mit der inspiratorischen Sauerstofffraktion graphisch dar.

Tabelle 8: Übersicht über die RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den erhobenen Beatmungsparametern. Es zeigt sich u.a. eine signifikante Korrelation zwischen der Milzsteifigkeit und dem mittleren Beatmungsdruck (rrm = -0,28; p = 0,017)

Parameter	Korrelationskoeffizient rrm(n)	95% CI	Signifikanz
Positiver endexpiratorischer Druck	rrm(69) = - 0,14	[-0,363 – 0,102]	p = 0,249
endexpiratorischer Spitzendruck	rrm(69) = - 0,12	[-0,345 – 0,123]	p = 0,329
Mittlerer Beatmungsdruck	rrm(68) = - 0,28	[-0,49 – -0,049]	p = 0,017
Atemminutenvolumen	rrm(69) = - 0,10	[-0,328 – 0,141]	p = 0,412
inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO ₂)	rrm(96) = - 0,20	[-0,383 – 0,003]	p = 0,05
Oxygenerierungsindex	rrm(82) = 0,14	[-0,08 – 0,346]	P = 0,206

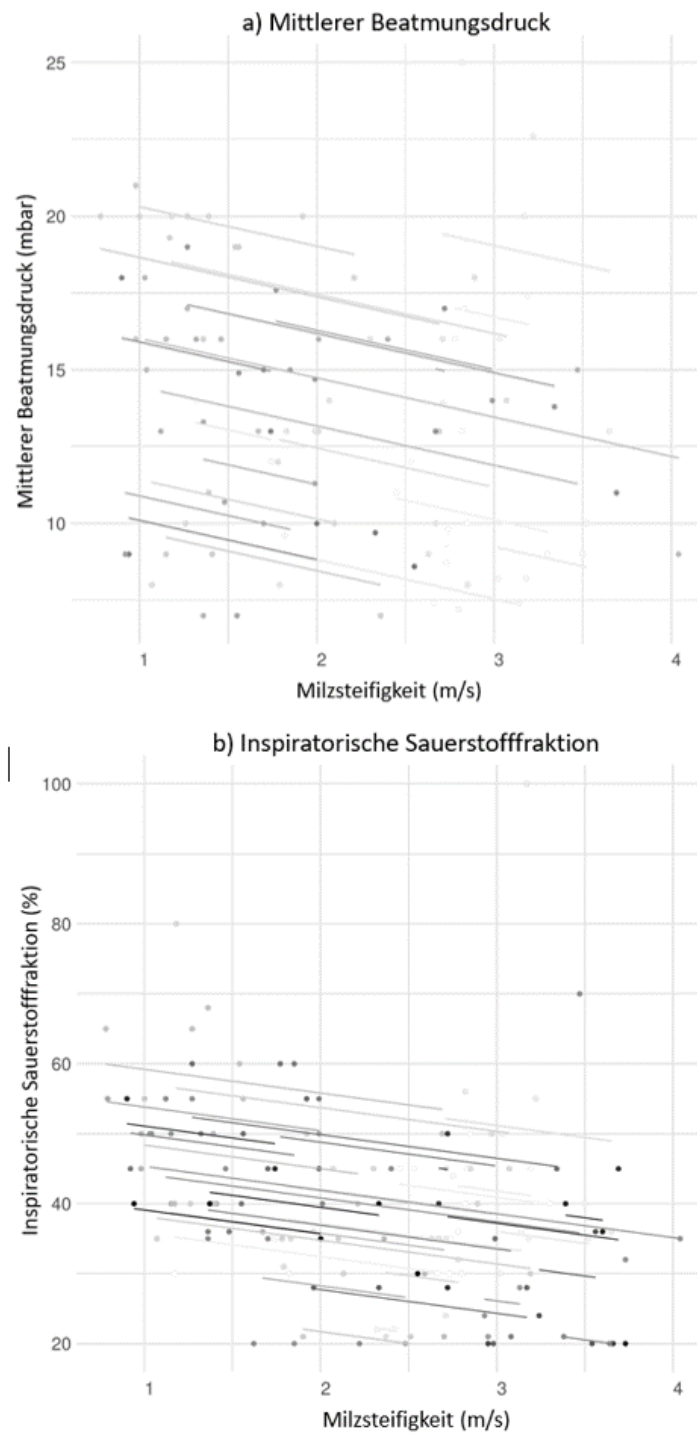


Abbildung 7: Graphische Darstellung der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und dem mittleren Beatmungsdruck (a) ($r_{rm} = -0,28$; $p = 0,017$) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion (b) ($r_{rm} = -0,20$; $p = 0,05$).

3.2.3.3 Parameter der Blutgasanalyse

Tabelle 9 beinhaltet die RmCorr zwischen der SS und den durch die Blutgasanalyse erhobenen Parametern zum Untersuchungszeitpunkt.

Tabelle 9: Übersicht der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den erhobenen Parametern in der Blutgasanalyse. Der pCO₂ korreliert statistisch signifikant mit der Milzsteifigkeit (rrm = 0,24; p = 0,016).

Parameter	Korrelations- koeffizient rrm(n)	95% CI	Signifikanz
pO ₂	rrm(99) = - 0,05	[-0,245 – 0,149]	p = 0.621
pCO ₂	rrm(100) = 0,24	[0,043 – 0,414]	p = 0.016
pH	rrm(100) = 0,05	[-0,146 – 0,245]	p = 0.607
HCO ₃	rrm(100) = 0,04	[-0,155 – 0,237]	p = 0.671
Base Excess	rrm(100) = 0,05	[-0,144 – 0,248]	p = 0.588
Laktat	rrm(100) = - 0,09	[-0,285 – 0,105]	p = 0.351

3.2.3.4 Laborparameter

Tabelle 10 fasst die RmCorr zwischen der SS und den zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Laborparametern zusammen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der SS und dem Kreatinin-Wert (rrm = -0,23; p = 0,033), dem Harnstoff-Wert (rrm = - 0,28; p = 0,005) und dem Natrium-Wert (rrm = -0,21; p = 0,046). Abbildung 8 veranschaulicht die Korrelationen für den Kreatinin-Wert und den Harnstoffwert graphisch.

Tabelle 10: Überblick über die RmCorr zwischen der SS und den erhobenen Laborparametern. Die SS korreliert signifikant mit dem Kreatinin-Wert, dem Harnstoff-, sowie dem Serum-Natriumwert zum Untersuchungszeitpunkt.

Parameter	Korrelations- koeffizient rrm(n)	95% CI	Signifikanz
Albumin	rrm(93) = 0,08	[-0,129 – 0,276]	p = 0,460
Bilirubin	rrm(97) = 0,00	[-0,196 – 0,203]	p = 0,973
Kreatinin	rrm(84) = -0,23	[-0,424 – 0,017]	p = 0,033
Harnstoff	rrm(96) = -0,28	[-0,455 – 0,084]	p = 0,005
Quick	rrm(99) = 0,07	[-0,13 – 0,263]	p = 0,494
INR	rrm(99) = -0,09	[-2,84 – 0,108]	p = 0,363
Natrium	rrm(93) = -0,21	[-0,393 – 0,002]	p = 0,046
Thrombozytenzahl	rrm(100) = 0,03	[-0,17 – 0,222]	p = 0,788

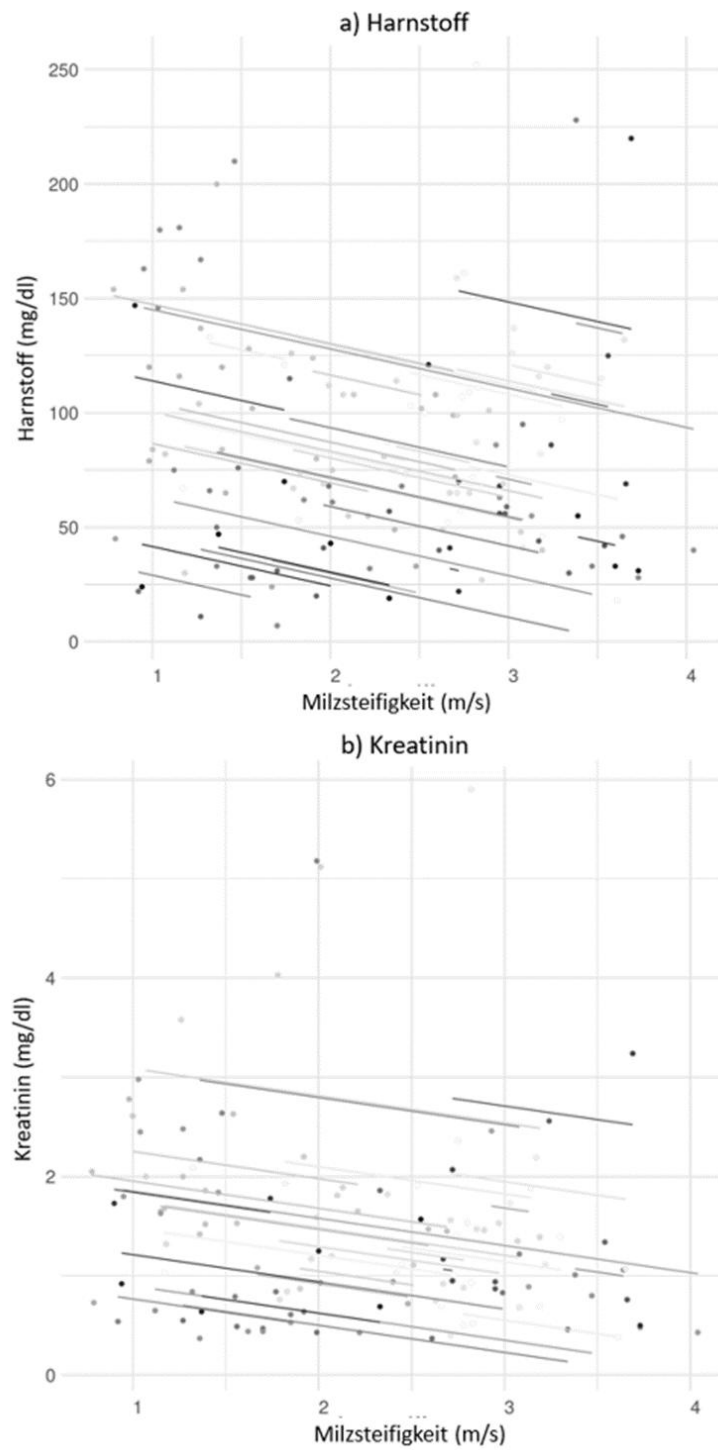


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Milzsteifigkeit und a) dem Harnstoff-Wert ($r_{rm} = -0,28$; $p = 0,005$) und b) dem Serumkreatinin ($r_{rm} = -0,23$; $p = 0,033$).

3.2.3.5 Klinische Scores

Tabelle 11 zeigt die RmCorr zwischen der SS und dem SOFA-, sowie dem MELD-Score. Für den SOFA-Score besteht eine signifikante negative Korrelation. Für den MELD-Score war die Korrelation knapp nicht signifikant. Abbildung 9 stellt die Korrelation zwischen der SS und dem SOFA-, bzw. dem MELD-Score, graphisch dar.

Tabelle 11: Übersicht der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den prognostischen klinischen Scores zum Untersuchungszeitpunkt.

Parameter	Korrelations- koeffizient rrm(n)	95% CI	Signifikanz
SOFA-Score	rrm(99) = -0,22	[-0,397 – -0,02]	p = 0,029
MELD-Score	rrm(96) = -0,19	[-0,374 – 0,013]	p = 0,064

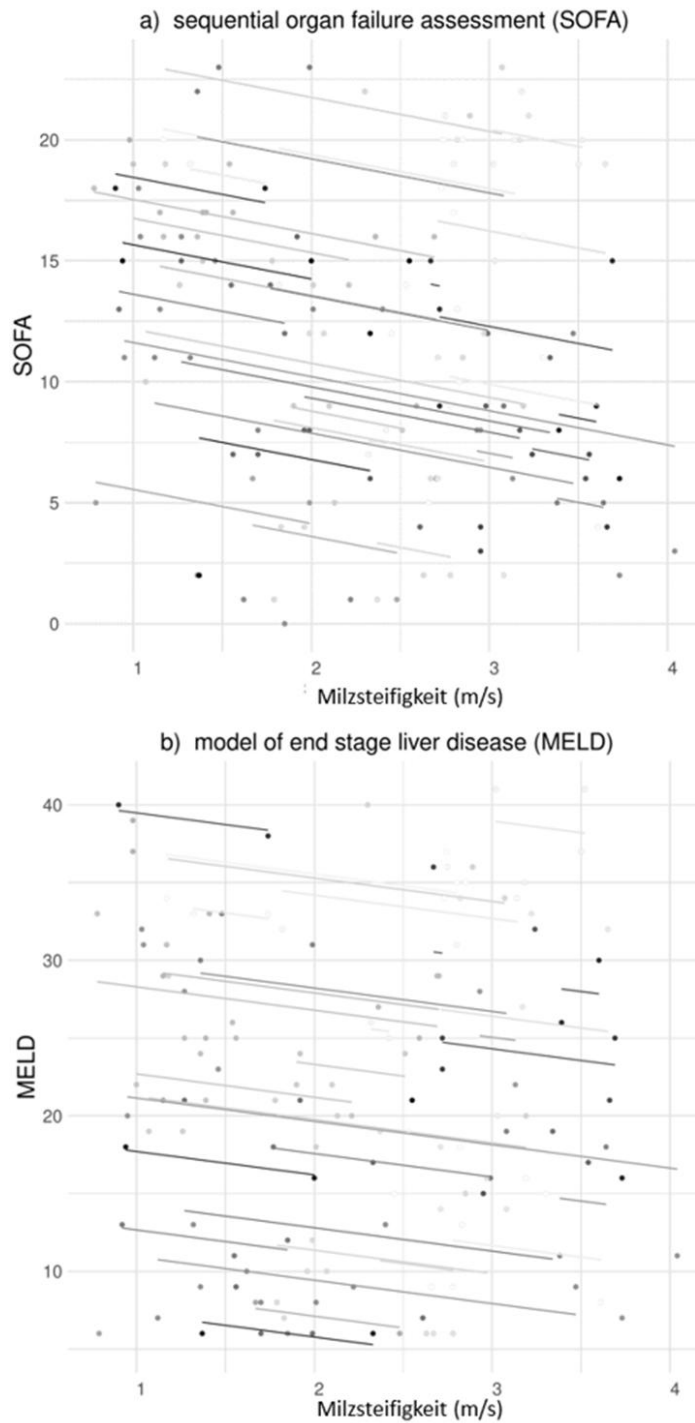


Abbildung 9: Graphische Darstellung der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und a) dem SOFA-Score ($r_{rm} = -0,22$; $p = 0,029$) und b) dem MELD-Score ($r_{rm} = -0,19$; $p = 0,064$). Je höher der SOFA- bzw. der MELD-Score, also je kritischer der klinische Zustand des Patienten, desto geringer war die gemessene Milzsteifigkeit.

3.3 Milzsteifigkeit und Outcome

Betrachtet man den Verlauf der Milzsteifigkeit für jedes Outcome separat, so zeigen sich für Patienten, die im Verlauf verstarben, tendenziell geringere SS-Werte. Abbildung 10 stellt dies deskriptiv dar.

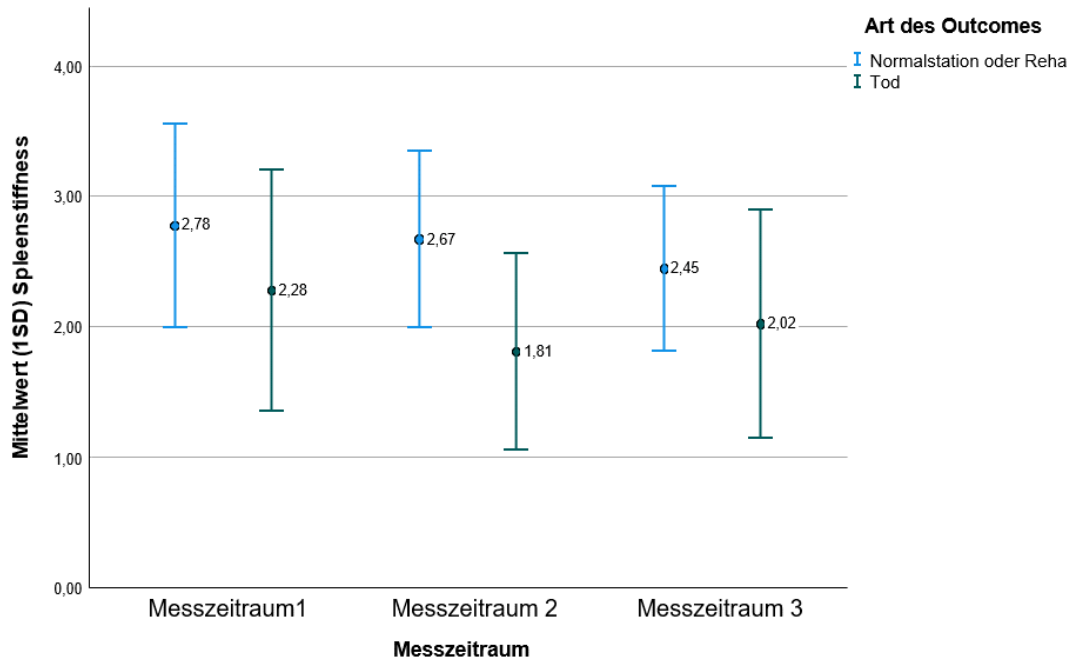


Abbildung 10: Deskriptive Darstellung des Verlaufs der mittleren Milzsteifigkeit (Spleen Stiffness, SS) über die Messzeiträume, aufgeteilt nach dem Outcome.

Statistisch konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der SS und dem Outcome gezeigt werden: Hierfür wurde die SS zu zwei Zeitpunkten betrachtet. Zeitpunkt T1 entsprach dem MZR1, also 0 – 2 d nach Aufnahme, Zeitpunkt T2 entsprach der kurz vor dem Outcome gemessenen SS (als 0 – 3 d vor dem Outcome definiert). Bei 7 Patienten war die erste Messung auch die letzte Messung. Die mittlere Milzsteifigkeit der Patienten, die auf Normalstation bzw. in eine Reha verlegt wurden, war an T1 2,78 m/s $\pm$ 0,78 (N=19) und 2,81 m/s $\pm$ 0,57 (N=22) an T2. Für Patienten, die verstarben, lagen die mittlere SS an T1 bei 2,28 m/s $\pm$ 0,93 (N = 8) und bei 2,22 m/s $\pm$ 0,91 (N=10) an T2. Die Unterschiede der mittleren SS der beiden Gruppen waren im T-Test nicht signifikant: $p = 0,162$ für T1 und $p = 0,082$ für T2. Tabelle 12 stellt den Gruppenvergleich übersichtlich dar.

Tabelle 12: Vergleich der an T1 bzw. T2 gemessenen Milzsteifigkeiten zwischen den Outcomes. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Milzsteifigkeiten zwischen den Outcomes.

	Art des Outcomes	N	MW	SD	mittlere Diff.	95% CI mittlere Differenz		Signifikanz T-Test
Milzsteifigkeit [m/s] T1	Normalstation /Reha	19	2,78	0,78	0,50	-0,21	1,21	p = 0,162
	Tod	8	2,28	0,93				
Milzsteifigkeit [m/s] T2	Normalstation /Reha	22	2,81	0,57	0,59	-0,09	1,27	p = 0,082
	Tod	10	2,22	0,91				

Zur Prüfung, inwieweit die gemessene SS Aussagen bzgl. des Outcomes erlaubt, wurde zudem eine binär logistische Regression berechnet. Da wir auch von einem Einfluss des Beatmungsstatus auf das Outcome ausgehen, wurde dieser in einem multivariablen Modell mitberücksichtigt. Tabellen 13 und 14 zeigen die Ergebnisse der multivariablen Analysen. Eine multivariable Analyse mit allen vier Parametern war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Zudem gab es Überschneidungen zwischen T1 und T2. Es zeigt sich, dass nur eine vorliegende Beatmung an T2 signifikanten Einfluss auf das Outcome hat.

Tabelle 13: Multivariable Analyse für T1. Weder die Milzsteifigkeit noch der Beatmungsstatus an T1 haben einen Einfluss auf das Outcome.

	N = 27	OR	95% CI		p
Milzsteifigkeit T1		0,61	0,74	0,24	0,612
Beatmung an T1 (Referenz = 0)		9,96	0,91	109,18	0,060

Tabelle 14: Multivariable Analyse für T2: Die Milzsteifigkeit an T2 hat keinen Einfluss auf das Outcome, der Beatmungsstatus hingegen schon. Patienten, die an T2 beatmet waren, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben als nicht beatmete Patienten.

	N = 30	OR	95% CI		p
Milzsteifigkeit T2		0,52	0,09	2,95	0,453
Beatmung an T2 (Referenz = 0)		63,71	4,89	830,11	0,002

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Studie wurde erstmals die Milzsteifigkeit (SS) prospektiv bei Patienten auf der Intensivstation untersucht. Ziel der Studie war es, die bei intensivmedizinischen Patienten gemessene SS in den Kontext der aktuellen Literatur zu setzen und mögliche Einflussfaktoren auf die SS im Rahmen einer hepatischen Dekompensation bzw. einer Sepsis zu erkennen. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob anhand der SS bei diesen Patienten prognostische Aussagen getroffen werden können. Die vorliegende Studie liefert wichtige Erkenntnisse über Einflüsse auf die SS. Es konnte gezeigt werden, dass sie unter anderem mit der Beatmung und der Dialyse zusammenhängt. Beatmete Patienten haben eine geringere SS – hohe mittlere Beatmungsdrücke korrelieren mit niedrigen Milzsteifigkeiten. Dieser Zusammenhang bringt potenziell klinischen Nutzen mit sich: Die SS hängt sowohl von der Beatmung als auch von der splanchnischen Perfusion ab und könnte somit als möglicher Parameter zur Überwachung der splanchnischen Perfusion während invasiver Beatmung dienen. Eine weitere Erkenntnis dieser Studie ist, dass ein kritischer klinischer Zustand auf der Intensivstation mit niedrigen SS-Werten einhergeht. Während außerhalb des intensivmedizinischen Settings hohe SS-Werte mit einer drohenden hepatischen Dekompensation und dem Tod assoziiert sind, überwiegen bei intensivmedizinischer Behandlung Einflüsse, die die SS senken. SS-Werte aus der Literatur können also nicht direkt auf Intensivpatienten übertragen werden. Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen der SS und dem SOFA-Score. Prognostische Aussagen bezüglich des Outcomes konnten in dieser Studie hingegen nicht durch die SS getroffen werden.

4.2 Diskussion der Methode

4.2.1 Patientenkollektiv

Durch das monozentrische Studiendesign bei einer Laufzeit von knapp 10 Monaten ergab sich eine Kohorte aus insgesamt 44 Patienten und 145 Untersuchungen, aufgeteilt in 29 Patienten mit chronischer Lebererkrankung unterschiedlicher Ätiologie (insg. 71 Untersuchungen) und 15 Patienten mit einer Sepsis (mit insg. 74 Untersuchungen). Da es keinen signifikanten Unterschied der SS zwischen den beiden Gruppen gab, wurden diese für weitere Berechnungen zusammengeschlossen. So sollte die Analyseempfindlichkeit erhöht und eine klarere Sicht auf die

Zusammenhänge zwischen der SS und klinischen Parametern erzielt werden. Je nach untersuchtem Parameter konnten die Mehrfachmessungen berücksichtigt werden, sodass diese Berechnungen auf bis zu 145 Untersuchungen basieren. Die Bewertung der Ergebnisse muss dennoch im Kontext der geringen Fallzahl und der heterogenen Gruppenzusammensetzung erfolgen. Zukünftige Studien könnten durch eine größere Kohorte mit definierten Untergruppen noch detailliertere Einblicke in Rolle der SS auf der Intensivstation geben.

4.2.2 Untersuchungsablauf

Eine Messung der SS bestand aus 10 Einzelmessungen im kaudalen Drittel der Milz. Diese wurden am Ende der Expiration in Atemruhelage durchgeführt. Dies beruht auf den Empfehlungen von Karlas et al, welche eine Abhängigkeit der SS von der Atemlage feststellten. Während der Inspiration gemessene Werte fallen demnach zu hoch aus. Außerdem postulierten Karlas et al, dass der Mittelwert aus 10 Steifigkeitsmessungen als repräsentativ für die SS angesehen werden kann (68). Schulze beschrieb in ihrer Arbeit, dass sich die Milzsteifigkeitswerte innerhalb der Milz unterschieden. Als idealen Messort empfahl sie den Milzunterpol (67). Grund dafür war u.a. die verlässlichere Darstellung des Unterpols im Ultraschall B-Bild. So führten auch wir die Steifigkeitsmessungen am Milzunterpol durch. Balakrishnan et al untersuchten die untersucherabhängige Variabilität der SS. In ihrer Studie waren kleine Milzen < 12 cm anfällig für Interobserver-Fehler (111). In unserer Studie wurden alle Messungen von nur einem Untersucher durchgeführt, so konnten etwaige Interobserver-Fehler ausgeschlossen werden. In Bezug auf den Untersuchungsablauf müssen jedoch die mitunter eingeschränkten Ultraschallbedingungen auf der Intensivstation erwähnt werden. Durch inflammatorische und ödematöse Veränderungen oder Drainageanlagen im Untersuchungsgebiet konnte nicht immer ein ideales Ultraschall B-Bild erzeugt werden. Durch die zehnmalige Messung der SS, sowie die dreimalige Messung der anderen erhobenen Ultraschallparameter (Milzgröße, RI der A. hepatica und Pfortaderfluss) sollte die Reliabilität dennoch gewährleistet werden.

4.2.3 Messschema

Die SS wurde in dieser Studie flexibel alle 2 – 4 Tage bestimmt. Wir entschieden uns auf standardisierte Untersuchungszeitpunkte zu verzichten, um die Studie besser in den intensivmedizinischen Alltag integrieren zu können. Dieser ist geprägt durch hohen pflegerischen Aufwand, einer hohen Zahl an Untersuchungen, Interventionen und Notfällen, sodass Patienten nicht zuverlässig für die Untersuchung anzutreffen waren. Darüber hinaus fand die Studie während der Covid-19 Pandemie statt, was für die Intensivstationen zusätzlich eine herausfordernde Situation darstellte. Aus diesen Gründen erwiesen sich flexible Untersuchungszeitpunkte als praktikabler. Dennoch muss das Fehlen standardisierter Messzeitpunkte als Kritikpunkt angemerkt werden. Patienten konnten jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Untersuchung verschieben oder aus der Studie austreten, wenn ihnen die zusätzlichen Untersuchungen zu viel wurden. Insgesamt wurden so 145 Untersuchungen bei 44 Patienten durchgeführt. Durch die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte ist eine direkte Vergleichbarkeit der Milzsteifigkeitsverläufe nicht gegeben. Um trotzdem eine Vergleichbarkeit herzustellen, teilten wir die Untersuchungen in Messzeiträume (MZR) 1 – 3 ein (siehe 2.4): Alle Untersuchungen die an d 0 – 2 nach Aufnahme erfolgten wurden zu MZR-1 gezählt. Die an d 3 – 5 nach Aufnahme wurden zu MZR-2, sowie die an d 6 – 8 nach Aufnahme durchgeführten Untersuchungen zu MZR-3 gezählt. Fielen zwei Untersuchungen eines Patienten in einen Messzeitraum, so wurde nur die erste Untersuchung gewertet. Untersuchungen die >8 d nach Aufnahme erfolgten wurden ausgeschlossen. Es hatten 8 von 44 Patienten für alle Messzeiträume Werte für die SS, einer der 44 Patienten hatte zu keinem der definierten Messzeiträume einen Wert für die SS.

Um die Studienteilnahme möglichst niederschwellig zu gestalten, wurde sich in dieser Studie gegen eine obligate Nüchternheit der Patienten zur Ultraschalluntersuchung entschieden. Die Datenlage zum Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Milzsteifigkeitsmessung ist heterogen: Kjaergaard et al empfahlen eine Nahrungskarenz von 3h vor der Untersuchung (112). Kaminuma et al und Schall, konnten hingegen keinen Einfluss auf die SS durch Nahrungsaufnahme feststellen. (113,114). Außerdem werden viele Intensivpatienten per Magensonde ernährt, was wir als „nicht nüchtern“ werteten. Es existieren jedoch keine Daten darüber, ob Sondenkost die Milzsteifigkeitsmessung beeinflusst. Letztlich konnte in unserer Studie

kein signifikanter Unterschied der SS zwischen nüchternen und nicht-nüchternen Patienten festgestellt werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Einordnung der im Studienkollektiv gemessenen Milzsteifigkeiten in die Literatur

Ein Ziel der Studie war es, die bei Intensivpatienten gemessene SS in den Kontext der bestehenden Literatur zu setzen. Es sollte geprüft werden, inwiefern Aussagen übertragbar sind.

Die mittlere SS der Patienten mit chronischer Lebererkrankung war in unserer Studie 2,77 m/s +/- 0,8. Für Patienten mit Leberzirrhose gibt es in der Literatur keinen einheitlichen Normwert, da die SS bei diesen Patienten vom Grad der portalen Hypertension abhängt (41). Bota et al nannten eine mittlere SS von 3,0 +/- 0,55 m/s, wobei 2,51 m/s als Cut-off Wert vorgeschlagen wurde, um potenzielle Leberzirrhosen zu erkennen (27). Bei Karlas et al war die mittlere SS bei Patienten mit Child A Zirrhose 3,25 +/- 0,58 (68). Balakrishnan et al untersuchten 177 Patienten mit chronischer Leberkrankheit unterschiedlicher Ätiologie und gaben eine mittlere SS von 2,66 m/s (0,86 m/s - 4,63 m/s) an (111). Die in unserer Studie gemessenen SS-Werte bewegen sich also im Bereich der in der Literatur gemessenen Werte. Dennoch wären höhere Mittelwerte zu erwarten gewesen, denn auf der Intensivstation sind häufig Patienten mit fortgeschrittenen Leberzirrhosen anzutreffen, was mit einer höheren SS einhergehen sollte (27,28). Als Gründe für die geringer als erwartet gemessene SS konnten einige Faktoren der intensivmedizinischen Behandlung gezeigt werden, welche mit niedrigen Steifigkeitswerten assoziiert waren. Diese Einflussfaktoren werden unter 4.3.2. diskutiert. Bei Sepsis Patienten ist die SS nach unserem Kenntnisstand bislang noch nicht untersucht worden. In unserer Studie war die mittlere Steifigkeit mit 2,23 m/s +/- 0,78 geringer als die mittlere Steifigkeit der Gruppe mit chronischer Lebererkrankung. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Dies ist die erste Studie, bei der die SS im intensivmedizinischen Setting gemessen wurde. Es zeigt sich, dass die SS-Messung bei Intensivpatienten durchführbar ist und die Werte in einer schlüssigen Relation zu den Werten in der Literatur stehen. Dabei sind die absoluten Milzsteifigkeitswerte jedoch nur bei gleichen Untersuchungsstandards mit anderen Studien vergleichbar. Denn wie unter 1.1.3 beschrieben, können sich die gemessenen Werte je nach gewählten

Untersuchungsstandards zum Teil signifikant unterscheiden. Zudem wird die Milzsteifigkeit durch die intensivmedizinische Therapie beeinflusst, was im direkten Vergleich berücksichtigt werden muss.

4.3.2 Einflussfaktoren auf die Milzsteifigkeit im intensivmedizinischen Setting

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Einflussfaktoren auf die SS zu prüfen. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der SS und dem Geschlecht, des Alters, des BMIs, sowie der Milzgröße der Patienten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Vielzahl an Studien, die sowohl bei gesunden Patienten als auch bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt wurden. (111,115–117)

4.3.2.1 Diskussion Milzsteifigkeit und Kreislaufparameter

Bezüglich der Kreislaufparameter und der SS ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Dennoch ist insbesondere die Beziehung der SS mit dem MAP, der Katecholamindosis, sowie dem Pfortaderfluss erwähnenswert. Der MAP und der Pfortaderfluss korrelierten leicht positiv mit der SS, während eine hohe Katecholamindosis mit einer niedrigeren Steifigkeit assoziiert war. Die fehlende Signifikanz muss vor dem Hintergrund der kleinen, heterogenen Studienpopulation bewertet werden. Denn ein Zusammenhang der SS mit den Perfusionsverhältnissen wird durch verschiedene Studien nahegelegt. Bei Giuffrè et al korrelierte der Pfortaderfluss leicht mit der SS (115). Ein Grund hierfür könnte sein, dass eine größere Kohorte mit gesunden Probanden untersucht wurde. Des Weiteren zeigt die Literatur, dass sich die SS nach TIPS-Anlage verringert, was den Zusammenhang zwischen dieser und dem Pfortaderfluss weiter untermauert (53–56). Saito et al untersuchten die SS bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz. Die SS korrelierte mit dem Druck im rechten Vorhof, sowie mit dem pulmokapillärem Wedgedruck, dem Druck im Lungenkreislauf, nicht aber mit dem Herzzeitvolumen (118). Weitere Hinweise liefert eine Studie von Meyer et al: Es wurde gezeigt, dass die SS nach einem Valsava-Manöver sank (16). Die Kreislaufreaktion auf das Valsava-Manöver ist komplex und durchläuft mehrere Phasen. Nach dem Manöver kommt es zur Aktivierung des Sympathikus und zur Reflextachykardie (119). Ein Überwiegen des Sympathikus geht mit einer Verringerung der splanchnischen Durchblutung einher, was die geringer gemessene Steifigkeit nach dem Valsava Manöver erklären könnte. Auch bei der Katecholamintherapie wird die splanchnische Durchblutung durch die sympathomimetische Wirkung negativ beeinflusst, was zu einer passageren

mesenterialen Ischämie als Komplikation führen kann (120). So kann auch die negative Korrelation zwischen der SS und der Katecholamindosis erklärt werden: Durch die verringerte splanchnische Durchblutung unter Katecholamintherapie nimmt auch die SS ab. Durch diesen Zusammenhang ergibt sich ein potenzieller Nutzen: So könnte womöglich die SS als Marker zur Überwachung der mesenterialen Organperfusion unter Katecholamintherapie dienen.

4.3.2.2 Diskussion Milzsteifigkeit und Beatmungsparameter

Betrachtet man die SS und Beatmungsparameter, so zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang. Invasiv beatmete Patienten waren mit einer geringeren SS assoziiert. Der mittlere Beatmungsdruck, sowie die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) korrelierten negativ, der pCO_2 korrelierte positiv mit der SS. Dies ist die erste Studie, die die SS bei beatmeten Patienten misst. Es ist bekannt, dass hohe Beatmungsdrücke mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Motilitätsstörungen, Schäden der Mukosa, mesenterialer Ischämie und Bakteriämie einhergehen können (121). Diese Nebenwirkungen sind durch eine negativ beeinflusste Durchblutung und Mikrozirkulation im splanchnischem Stromgebiet bedingt (121,122). Diese Minderperfusion spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie durch die negative Korrelation zwischen dem mittleren Beatmungsdruck und der SS wider ($r = -0,28$; $p = 0,017$). In diesem Zusammenhang liegt ein potenzieller Nutzen. Denn limitierend für die Beatmungstherapie sind unter anderem die genannten gastrointestinalen Nebenwirkungen, welche zu protrahierten Intensivbehandlungen und schlechten Outcomes führen können. Bislang fehlt eine einfache Bedside-Untersuchung, die verlässlich eine für den individuellen Patienten kritische gastrointestinale Hypoperfusion erkennen kann (121). In der SS sehen wir einen potenziellen Parameter, der diese diagnostische Lücke schließen könnte, um eine eingeschränkte gastrointestinale Perfusion während der invasiven Beatmung frühzeitig zu erkennen. Begründet werden kann diese Annahme durch folgende Punkte: Die SS hängt maßgeblich vom Druck in der Pfortader, sowie von der arteriellen Versorgung der Milz ab (66,123). Die Auswirkung mechanischer Beatmung auf die splanchnische Perfusion ist in vielen Studien nachgewiesen (122,124–127). Besonders in der septischen Kreislagsituation scheint der Einfluss des PEEPs auf die Leber-, Pankreas- und Milzdurchblutung sogar noch stärker zu sein (128). Durch die negative Korrelation der SS mit dem mittleren Beatmungsdruck zeigt die vorliegende Studie die SS als gut zu messendes Bindeglied zwischen der Beatmung und den splanchnischen

Perfusionsverhältnissen. Denkbar wäre außerdem, dass die Organelastizität einen besseren Rückschluss auf den Perfusionsdruck zulässt als eine einfache Messung des Blutflusses. Der Vorteil der Milzsteifigkeitsmessung gegenüber der Lebersteifigkeitsmessung ist, dass die Milzsteifigkeit im akut-entzündlichen Geschehen unverändert bleibt. Die Lebersteifigkeit nimmt hingegen bei akutem Leberschaden zu (65,129). Aus diesen Gründen sollte die Milzsteifigkeit als potenzieller Parameter zur Überwachung der mesenterialen Perfusion während invasiver Beatmung geprüft werden.

4.3.2.3 Diskussion Milzsteifigkeit und Nierenfunktionsparameter

Neben den Zusammenhängen mit der Beatmung, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der SS und der Dialysepflichtigkeit. Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung dialysepflichtig waren, hatten im Mittel eine geringere SS als Patienten, die nicht dialysepflichtig waren. Ein hoher Harnstoff-, sowie ein hoher Kreatinin-Wert, beides gängige Retentionsparameter bei Nierenversagen, waren ebenfalls signifikant mit einer niedrigeren SS assoziiert. Es gibt in der Literatur bislang keine vergleichbaren Studien, die die SS bei dialysepflichtigen Patienten untersuchen. Ein Ansatz, der den Zusammenhang zwischen ihr und der Nierenfunktion erklären kann, ist der Volumenstatus der Patienten. Tzschätzsch et al konnten in ihrer Studie bei gesunden Probanden eine Abnahme der Milzsteifigkeit 15 Minuten nach Aufnahme von einem Liter Flüssigkeit messen (14). Eine Änderung des intravasalen Volumens bei dialysepflichtigen Patienten könnte also die geringere SS bedingen. Dem gegenüber steht eine Studie von Saito et al, die eine hohe SS bei Entlassung als Marker für verbliebenen venösen Rückstau bei akuter Herzinsuffizienz vorschlugen (118). Die Volumenüberladung ging dort mit hohen SS-Werten einher, was gegen den eben genannten Erklärungsansatz spricht. Denkbar wäre auch die Möglichkeit einer Scheinkorrelation: Septische Patienten auf der Intensivstation im Multiorganversagen sind oft gleichzeitig beatmungs- und dialysepflichtig. Dabei steigen die Retentionsparameter (wie Kreatinin und Harnstoff) durch das Nierenversagen, während die SS durch den Einfluss der Beatmung sinkt. In der vorliegenden Studie wurde nicht der Grund für die Dialysepflichtigkeit, sowie die Art der Dialyse erhoben. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der SS besteht, lässt sich durch die vorliegende Arbeit nicht abschließend klären.

4.3.3 Zusammenhang der Milzsteifigkeit mit dem klinischen Zustand

In unserer Studie korrelierte die SS signifikant mit dem aktuellen SOFA-Score und damit mit dem klinischen Zustand zum Zeitpunkt der Untersuchung. Dies ist die erste Studie, die einen Zusammenhang zwischen der SS und dem SOFA-Score zeigt. Die Korrelation mit dem MELD-Score war mit $p = 0,064$ knapp nicht signifikant. Hohe Werte in den Scores, also ein schlechter klinischer Zustand, gingen mit niedrigen Steifigkeiten einher. Auch wenn diese Korrelationen nur leichtgradig negativ sind, stehen sie dennoch konträr zur bisherigen Literatur. Dort wird ein positiver Zusammenhang zwischen dem MELD-Score, also dem klinischen Zustand, und der SS gezeigt (62,63,65). Hohe SS-Werte sind dort mit Komplikationen und dem Tod assoziiert. Der gegensätzliche Zusammenhang in dieser Studie kann durch die Einflussfaktoren der intensivmedizinischen Behandlung auf die SS erklärt werden. Als größten Faktor sehen wir den Zusammenhang zwischen der SS und der Beatmung. Hohe Beatmungsdrücke gehen mit niedrigen SS-Werten einher. Weiterhin sind auch die Dialyse, der MAP sowie die Katecholamin-Therapie als beeinflussende Faktoren denkbar. Wie in der Diskussion dieser Unterpunkte bereits gefordert, könnte eine Studie mit standardisierten Untersuchungszeitpunkten und einer größeren Patientenkohorte womöglich tiefere Einblicke in diese Zusammenhänge gewähren. Durch die vorliegende Studie kann allerdings bereits postuliert werden, dass auf der Intensivstation eine niedrige SS mit einem schlechten klinischen Zustand einhergeht – eine wichtige neue Erkenntnis, denn dies zeigt, dass Ergebnisse aus der Literatur nicht einfach auf intensivmedizinische Patienten übertragen werden können.

4.3.4 Zusammenhang der Milzsteifigkeit mit dem Outcome

In der Literatur wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen der SS und dem Outcome nachgewiesen: Bei Takuma et al war eine hohe SS bei Patienten mit kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose ein unabhängiger Prognoseparameter mit besserem Konkordanz-Index zur Vorhersage des Todes als der MELD Score (62). Zhu et al und Karagiannakis et al konnten in ihren Studien die SS als unabhängiger Prädiktor für den Tod bei diesen Patienten bestätigen (63,64). Der Zusammenhang entsteht hierbei durch die Korrelation der SS mit dem Druck in der Pfortader. Aber auch außerhalb der Hepatologie geht eine hohe SS mit einer schlechten Prognose einher: Bei Saito et al war bei Patienten mit akut dekomensierter Herzinsuffizienz eine hohe SS bei Entlassung mit einem hohen Risiko für Komplikationen und einem schlechten Outcome assoziiert. Dies wurde auf

eine verbliebene Organstauung zurückgeführt und damit einhergehend als Frühzeichen einer (noch) nicht manifesten hämodynamischen Instabilität gewertet (118). Unsere Studie zeigt, dass diese Einflüsse bei intensivmedizinischen Patienten wohl eine untergeordnete Rolle spielen und andere Einflüsse auf die SS überwiegen. Bei rein deskriptiver Betrachtung stellen sich in jedem Messzeitraum die SS-Mittelwerte der verstorbenen Patienten als niedriger dar. Statistisch war dieser Zusammenhang jedoch nicht signifikant. In zwei multivariablen Modellen mit der SS und dem Beatmungsstatus, jeweils kurz nach Aufnahme (T1) und kurz vor dem Outcome (T2), zeigte lediglich der Beatmungsstatus an T2 einen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Ein Multivariables Modell mit allen vier Variablen war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Der rein deskriptive Unterschied der SS-Mittelwerte zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (Siehe Abbildung 11) könnte so am ehesten durch den Zusammenhang der SS mit der Beatmung erklärt werden. Allerdings müssen auch Schwächen im Berechnungsmodell bedacht werden, die einen bestehenden Zusammenhang verschleiern könnten. Denn die signifikante Korrelation der SS mit dem SOFA-Score, ein prognostischer Score, macht einen Zusammenhang der SS mit dem Outcome durchaus denkbar. Als möglichen Grund für die fehlende Signifikanz ist die kleine Stichprobengröße (N) zu nennen. Durch die flexiblen Untersuchungszeitpunkte im Studiendesign mussten diese in Messzeiträume zusammengelegt werden (Siehe 2.4). Dadurch konnten nicht alle Messungen berücksichtigt werden, was zu einem kleineren N führte. Insgesamt wurden 27 (bzw. 30 für T2) Patienten in die Analyse eingeschlossen. Davon sind 8 verstorben und 19 auf die Normalstation oder Reha verlegt worden. Die minimale Stichprobengröße in der Literatur wird mit 10 – 20 Fällen pro Variable diskutiert, das Modell könnte also overfitted sein (130,131).

4.4 Ausblick

Die vorliegende Studie untersucht erstmals die SS bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Trotz der kleinen, heterogenen Studienpopulation, bestehend aus Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Sepsis-Patienten, konnten in dieser Pilotstudie vielversprechende Zusammenhänge der SS mit verschiedenen Parametern gezeigt werden. Für die zukünftige wissenschaftliche Arbeit ergeben sich daraus folgende Fragestellungen: Zunächst bedarf es aufgrund der kleinen Patientenkohorte einer Bestätigung der Ergebnisse in einer externen klinischen Studie. In dieser Studie sollten zusätzlich die arteriellen Blutflüsse der Nieren und der Milz

zusammen mit der SS miterhoben werden. So können noch tiefere Einblicke in den Zusammenhang der SS mit der Beatmung gewonnen werden, sowie die Beziehung der SS zu den Nierenfunktionsparametern geklärt werden. Hervorzuheben ist das Potenzial der SS als Marker zur Überwachung der splanchnischen Perfusion im Rahmen der mechanischen Beatmung oder einer Katecholamin-Therapie. Denn durch zu hohe Beatmungsdrücke oder hohe Katecholamin-Dosen wird die splanchnische Durchblutung eingeschränkt, was zu protrahierten intensivmedizinischen Behandlungen durch Mukosaschäden und mesenterialer Ischämie führen kann (121). Da die SS von der splanchnischen Perfusion abhängt und mit dem mittleren Beatmungsdruck negativ korreliert, sehen wir in ihr ein vielversprechendes Bindeglied zwischen der splanchnischen Perfusion und der Beatmung.

5 Zusammenfassung

Mit der ultraschallbasierten Elastographie lässt sich die Elastizität von (Organ-) Gewebe nicht-invasiv beurteilen. In der Hepatologie ist die Messung der Lebersteifigkeit (LS) ein etabliertes Verfahren, um Rückschlüsse auf den Fibrosegrad der Leber oder das Ausmaß einer portalen Hypertension zu ziehen. Mit zunehmender Fibrosierung wird die Leber steifer (26,132,133). Neben der LS steigt bei chronischer Lebererkrankung auch die Milzsteifigkeit (Spleen Stiffness, SS). Durch passiven Blutstau im portalvenösen System kommt es zur Erweiterung der Milzsinus und Gewebshyperplasie (66). So kann auch mittels der SS das Ausmaß einer portalen Hypertension abgeschätzt werden. Im klinischen Alltag kann dies unter anderem genutzt werden, um Risikopatienten für Ösophagusvarizen zu erkennen (43,46,132). Darüber hinaus konnten mehrere Studien zeigen, dass anhand der SS das Risiko einer hepatischen Dekompensation, sowie das Sterberisiko stratifiziert werden kann (62,63,65). Diese Studien wurden hauptsächlich bei kompensierten Leberzirrhose-Patienten durchgeführt, wobei der mittel- bis langfristige Verlauf beobachtet wurde. Über die SS bei Patienten im akuten Leberversagen durch eine zirrhotische Dekompensation oder eine Sepsis existieren bislang noch keine Daten. Die vorliegende Studie soll überprüfen, ob die Milzsteifigkeitsmessung mittels ARFI-Technologie bei Intensivpatienten durchführbar ist, sie valide Ergebnisse liefert und diese in den Kontext der bestehenden Literatur setzen. Zudem soll geprüft werden, welche Faktoren der intensivmedizinischen Behandlung die SS beeinflussen und ob aus ihr Aussagen bezüglich der Prognose getroffen werden können.

Dazu wurden 44 Patienten auf der gastroenterologischen Intensivstation 92 des Universitätsklinikums Regensburg prospektiv untersucht. 29 Patienten hatten eine chronische Lebererkrankung (davon 16 äthyltoxischer, 4 entzündlicher/viraler, 4 medikamentös-toxischer und 5 unbekannter Genese) und 15 Patienten eine Sepsis ohne zugrundeliegender chronischer Lebererkrankung. Die SS wurde alle 2 – 4 Tage mittels der Punkt-Scherwellen-Elastographie ARFI VirtualTouch™ Quantification eines Siemens Acuson S2000 Geräts erhoben. Die Messung erfolgte am Milzunterpol in Atemruhelage. Insgesamt wurden 145 Untersuchungen durchgeführt, welche sich auf 71 SS-Messungen in der Gruppe mit chronischer Lebererkrankung und 74 Messungen in der Sepsis Gruppe aufteilten. Zu jeder Messung wurden u.a. die zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Kreislaufparameter, die Beatmungsparameter, der

Dialysestatus mit Nierenretentionsparametern, sowie Parameter des SOFA- und des MELD-Scores miterhoben. Um trotz der flexiblen Untersuchungszeitpunkte eine Vergleichbarkeit der Patienten, bzw. der Milzsteifigkeiten untereinander zu erzielen, wurden die Untersuchungen Messzeiträumen (MZR) zugeteilt. Untersuchungen, die an Tag 0 – 2 nach Aufnahme erfolgten, wurden zu MZR-1 gezählt. Die an Tag 3 – 5 nach Aufnahme durchgeführten Untersuchungen wurden zu MZR-2 gezählt, die an Tag 6 – 8 nach Aufnahme zu MZR-3. Für dynamische Parameter, die sich zu jeder Untersuchung unterscheiden können, wurden in der Berechnung alle Untersuchungen berücksichtigt. Da es sich so um Mehrfachmessungen bei gleichen Probanden handelte, wurden Korrelationen mittels Repeated Measures Correlation oder gemischt Linearen Modellen errechnet. Für statische Parameter wurde nur die zum MZR-1 gemessene SS berücksichtigt.

Die vorliegende Studie untersuchte erstmalig die SS bei Intensivpatienten. Die SS - Messung erweist sich bei diesen Patienten als durchführbar. Die gemessenen Werte stehen in einer schlüssigen Relation zur Literatur, wenngleich die absoluten SS-Werte durch Einflüsse der intensivmedizinischen Therapie nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Da sich kein signifikanter Unterschied der SS-Werte zwischen der Gruppe mit chronischer Lebererkrankung und der Gruppe mit Sepsis ohne zugrundeliegender Lebererkrankung zeigte, wurden diese für weitere Berechnungen zusammengeschlossen. So sollte die Analyseempfindlichkeit erhöht und eine klarere Sicht auf die Zusammenhänge zwischen der SS und klinischen Parametern erzielt werden.

Es zeigte sich ein im Vergleich zur Literatur gegensätzlicher Zusammenhang zwischen der SS und dem klinischen Zustand: Während bei kompensierten Leberzirrhose Patienten außerhalb der Intensivstation hohe SS-Werte mit Komplikationen und Tod assoziiert sind, ergibt unsere Studie eine negative Korrelation der SS mit dem SOFA-Score zum Untersuchungszeitpunkt ($r_{rm} = -0,22$; $p = 0,029$). Niedrige SS-Werte gehen hier mit einem hohen SOFA-Score, also einem kritischen klinischen Zustand einher. Auch wenn sich hier nur eine leicht negative Korrelation zeigt, steht diese dennoch konträr zum bisherigen Kenntnisstand bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Als Gründe hierfür sehen wir die in dieser Studie erstmals beschriebenen Einflussfaktoren der intensivmedizinischen Behandlung auf die SS. Es konnte gezeigt werden, dass beatmete Patienten hochsignifikant geringere SS-Werte aufweisen (mittlere SS 2,12 m/s vs. 2,84 m/s; $p < 0,001$). Dabei besteht u.a. eine Korrelation

zwischen der SS und dem mittleren Beatmungsdruck ($r_{rm} = -0,28$; $p = 0,017$). Auch dialysepflichtige Patienten hatten signifikant geringere SS-Werte (mittlere SS 2,11 m/s vs. 2,47 m/s; $p < 0,001$). Hierbei korrelierte der Kreatininwert ($r_{rm} = -0,23$; $p = 0,033$) und der Harnstoffwert ($r_{rm} = -0,28$; $p = 0,005$) negativ mit der SS. Bezüglich des Outcomes konnte in dieser Studie kein Zusammenhang mit der SS gezeigt werden, obwohl durch die Korrelation dieser mit dem SOFA-Score ein Zusammenhang denkbar wäre. Als Outcome war die Verlegung auf Normalstation/ in eine Reha, sowie der Tod definiert.

Zusammenfassend kann durch diese Studie erstmals postuliert werden, dass auf der Intensivstation niedrige SS-Werte mit einem schlechten klinischen Zustand einhergehen. Ein besonderes Augenmerk liegt außerdem auf der negativen Korrelation zwischen der SS und dem mittleren Beatmungsdruck. Darin sehen wir einen potenziellen Nutzen der SS als Parameter zur Überwachung der splanchnischen Perfusion während invasiver Beatmung. Eine durch zu hohe Beatmungsdrücke verursachte gastrointestinale Minderperfusion kann bislang aufgrund fehlender einfach zu erhebender Bedside-Parameter nur spät erkannt werden. Komplikationen wie Motilitätsstörungen, Mukosaschäden, mesenteriale Ischämie oder eine Bakteriämie sind die Folge, was zu protrahierten Intensivaufenthalten führt (121,122). Die SS hängt maßgeblich vom Druck in der Pfortader, sowie von der arteriellen Versorgung der Milz ab (66,123). Es ist denkbar, dass die zusätzliche Messung der Organelastizität einen genaueren Rückschluss auf den Perfusionsdruck zulässt als eine reine Messung des Blutflusses. Aus diesen Gründen sollte die Milzsteifigkeit als potenzieller Überwachungsparameter der mesenterialen Perfusion während der invasiven Beatmung geprüft werden. Die vorliegende Pilotstudie liefert Hinweise für das Potenzial der Milzsteifigkeit als Parameter in der internistischen Intensivmedizin.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick der ultraschallbasierten elastographischen Verfahren.	4
Abbildung 2: Messung der Milzsteifigkeit und Platzierung der ROI im Unterpol der Milz	21
Abbildung 3: deskriptive Darstellung der mittleren Milzsteifigkeitswerte	27
Abbildung 4: Vergleich der mittleren Milzsteifigkeiten zwischen Patienten mit Chronischer Lebererkrankung und Sepsis-Patienten.	27
Abbildung 5: Vergleich der mittleren Milzsteifigkeiten zwischen a) Dialyse(ja/nein) und b) Beatmung(ja/nein)	29
Abbildung 6: Graphische Darstellung der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und der Katecholamindosis (a) bzw. zwischen der Milzsteifigkeit und des mittleren arteriellen Blutdrucks (b).....	31
Abbildung 7: Graphische Darstellung der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und dem mittleren Beatmungsdruck (a) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion (b) .	33
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Milzsteifigkeit und a) dem Harnstoff-Wert und b) dem Serumkreatinin	35
Abbildung 9: Graphische Darstellung der RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und a) dem SOFA-Score und b) dem MELD-Score.....	37
Abbildung 10: Deskriptive Darstellung des Verlaufs der mittleren Milzsteifigkeit über die Messzeiträume, aufgeteilt nach dem Outcome.....	38

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequential Organ Failure Assessment Score	13
Tabelle 2: Kriterien für ein Organversagen nach dem CLIF-C-OF-Scoring-System .	17
Tabelle 3: Einteilung des ACLFs mit jeweiliger 28-Tages Mortalität.....	17
Tabelle 4: Übersicht der Gruppenzusammensetzung.....	25
Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation.	26
Tabelle 6: Vergleich der Milzsteifigkeit zwischen dichotomen Parametern.....	28
Tabelle 7: RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den erhobenen Kreislaufparametern	30
Tabelle 8: RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den erhobenen Beatmungsparametern	32

Tabelle 9: RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den erhobenen Parametern der Blutgasanalyse	34
Tabelle 10: RmCorr zwischen der SS und den erhobenen Laborparametern.	34
Tabelle 11: RmCorr zwischen der Milzsteifigkeit und den prognostischen klinischen Scores zum Untersuchungszeitpunkt.	36
Tabelle 12: Vergleich der an T1 bzw. T2 gemessenen Milzsteifigkeiten zwischen den Outcomes.	39
Tabelle 13: Multivariable Analyse für den Einfluss der Milzsteifigkeit an T1 auf das Outcome	39
Tabelle 14: Multivariable Analyse für den Einfluss der Milzsteifigkeit an T2 auf das Outcome T2.....	39

8 Literaturverzeichnis

1. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303–29. doi:10.7150/thno.18650 Cited in: PubMed; PMID 28435467.
2. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou Y-H, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2015;41(5):1126–47. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009 Cited in: PubMed; PMID 25805059.
3. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J-M, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klausner AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):169–84. doi:10.1055/s-0033-1335205 Cited in: PubMed; PMID 23558397.
4. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, Kneigt R de,

- Ledinghen V de, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion) [EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)]. *Ultraschall Med.* 2017;38(4):e16-e47. doi:10.1055/s-0043-103952 Cited in: PubMed; PMID 28407655.
5. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835–47. doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008 Cited in: PubMed; PMID 18334275.
 6. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991;13(2):111–34. doi:10.1177/016173469101300201 Cited in: PubMed; PMID 1858217.
 7. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2002;28(2):227–35. doi:10.1016/S0301-5629(01)00499-9
 8. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med.* 2016;37(1):1–5. doi:10.1055/s-0035-1567037 Cited in: PubMed; PMID 26871407.
 9. Sandrin L, Tanter M, Gennisson J-L, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2002;49(4):436–46. doi:10.1109/58.996561 Cited in: PubMed; PMID 11989699.
 10. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2003;29(12):1705–13. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001 Cited in: PubMed; PMID 14698338.
 11. Gibiino G, Garcovich M, Ainora ME, Zocco MA. Spleen ultrasound elastography: state of the art and future directions - a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(10):4368–81. doi:10.26355/eurrev_201905_17944 Cited in: PubMed; PMID 31173311.

12. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):680–97. doi:10.1007/s00261-014-0305-8 Cited in: PubMed; PMID 25637125.
13. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):396–409. doi:10.1109/tuffc.2004.1295425 Cited in: PubMed; PMID 15139541.
14. Tzschätzsch H, Nguyen Trong M, Scheuermann T, Ipek-Ugay S, Fischer T, Schultz M, Braun J, Sack I. Two-Dimensional Time-Harmonic Elastography of the Human Liver and Spleen. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(11):2562–71. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.004 Cited in: PubMed; PMID 27567061.
15. Tzschätzsch H, Ipek-Ugay S, Guo J, Streitberger K-J, Gentz E, Fischer T, Klaua R, Schultz M, Braun J, Sack I. In vivo time-harmonic multifrequency elastography of the human liver. *Phys Med Biol*. 2014;59(7):1641–54. doi:10.1088/0031-9155/59/7/1641 Cited in: PubMed; PMID 24614751.
16. Meyer T, Tzschätzsch H, Wellge B, Sack I, Kröncke T, Martl A. Valsalva Maneuver Decreases Liver and Spleen Stiffness Measured by Time-Harmonic Ultrasound Elastography. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10886363. doi:10.3389/fbioe.2022.886363 Cited in: PubMed; PMID 35711644.
17. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237–64. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006 Cited in: PubMed; PMID 25911335.
18. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja OH, Klausner AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Săftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238–53. doi:10.1055/s-0033-1335375 Cited in: PubMed; PMID 23605169.
19. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng Z-Z, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *American Journal of*

- Gastroenterology. 2002;97(10):2614–8. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x
Cited in: PubMed; PMID 12385448.
20. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, Shiffman ML, Fontana RJ, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Dienstag JL. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):877–83. doi:10.1016/j.cgh.2010.03.025 Cited in: PubMed; PMID 20362695.
 21. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017–44. doi:10.1002/hep.22742 Cited in: PubMed; PMID 19243014.
 22. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650–9. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.033 Cited in: PubMed; PMID 21146892.
 23. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960–74. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.034 Cited in: PubMed; PMID 18395077.
 24. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19(2):e212-9. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x Cited in: PubMed; PMID 22239521.
 25. Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–52. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022 Cited in: PubMed; PMID 26047908.
 26. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, Petta S, Thiele M. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*.

- 2021;75(3):659–89. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025 Cited in: PubMed; PMID 34166721.
27. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Dănilă M, Sendroiu M, Focșa M. Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. *Med Ultrason*. 2010;12(3):213–7. Cited in: PubMed; PMID 21203598.
 28. Ye X-P, Ran H-T, Cheng J, Zhu Y-F, Zhang D-Z, Zhang P, Zheng Y-Y. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(8):1245–53. doi:10.7863/jum.2012.31.8.1245 Cited in: PubMed; PMID 22837289.
 29. Cabassa P, Ravanelli M, Rossini A, Contessi G, Almajdalawi R, Maroldi R. Acoustic radiation force impulse quantification of spleen elasticity for assessing liver fibrosis. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):738–44. doi:10.1007/s00261-014-0306-7 Cited in: PubMed; PMID 25425490.
 30. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481–8. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024 Cited in: PubMed; PMID 17681169.
 31. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2254–61. doi:10.1056/NEJMoa044456 Cited in: PubMed; PMID 16306522.
 32. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5(3):419–24. doi:10.1002/hep.1840050313 Cited in: PubMed; PMID 3873388.
 33. Franchis R de. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(4):762–8. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004 Cited in: PubMed; PMID 20638742.

34. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, Schiumerini R, Turco L, Di Biase AR, Mazzella G, Marzi L, Arena U, Pinzani M, Festi D. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(3):646–54. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.035 Cited in: PubMed; PMID 22643348.
35. Song J, Huang J, Huang H, Liu S, Luo Y. Performance of spleen stiffness measurement in prediction of clinical significant portal hypertension: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018;3(42):216–26. doi:10.1016/j.clinre.2017.11.002 Cited in: PubMed; PMID 29223365.
36. Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, Kisaka Y, Abe M, Ikeda Y, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. *Radiology*. 2011;261(3):960–8. doi:10.1148/radiol.11110156 Cited in: PubMed; PMID 21926379.
37. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7857–67. doi:10.3748/wjg.v22.i35.7857 Cited in: PubMed; PMID 27672283.
38. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, Petrarca A, Moscarella S, Belli G, Zignego AL, Marra F, Laffi G, Pinzani M. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(5):1290–7. doi:10.1002/hep.21665 Cited in: PubMed; PMID 17464971.
39. Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, Manns M, Gebel M, Potthoff A. Evaluation of Liver and Spleen Stiffness with Acoustic Radiation Force Impulse Quantification Elastography for Diagnosing Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultraschall Med*. 2015;36(6):603–10. doi:10.1055/s-0041-107971 Cited in: PubMed; PMID 26565516.
40. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J, Lehmann J, Vanwolleghem T, Vonghia L, Praktiknjo M, Chang J, Krag A, Strassburg CP, Francque S, Trebicka J. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre

- study. *Liver International*. 2017;37(3):396–405. doi:10.1111/liv.13243 Cited in: PubMed; PMID 27569696.
41. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, Matsueda K, Yamamoto H. Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness. *Radiology*. 2016;279(2):609–19. doi:10.1148/radiol.2015150690 Cited in: PubMed; PMID 26588019.
 42. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):164–70. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06325.x Cited in: PubMed; PMID 21175810.
 43. Fierbinteanu-Braticevici C, Tribus L, Peagu R, Petrisor A, Baicus C, Cretoiu D, Pasternak A, Oprea G, Purcareanu A, Moldoveanu AC. Spleen Stiffness as Predictor of Esophageal Varices in Cirrhosis of Different Etiologies. *Sci Rep*. 2019;9(1):16190. doi:10.1038/s41598-019-52407-y Cited in: PubMed; PMID 31700031.
 44. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, Takabatake H, Shimomura H, Doi A, Sakakibara I, Matsueda K, Yamamoto H. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013;144(1):92-101.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.09.049 Cited in: PubMed; PMID 23022955.
 45. Ma X, Le Wang, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, Zhu Q. Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0165786. doi:10.1371/journal.pone.0165786 Cited in: PubMed; PMID 27829057.
 46. Manatsathit W, Samant H, Kapur S, Ingviya T, Esmadi M, Wijarnpreecha K, McCashland T. Accuracy of liver stiffness, spleen stiffness, and LS-spleen diameter to platelet ratio score in detection of esophageal varices: Systemic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(10):1696–706. doi:10.1111/jgh.14271 Cited in: PubMed; PMID 29736946.
 47. Elkrief L, Rautou P-E, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, Plessier A, Durand F, Valla D, Lebrec D, Vilgrain V, Castéra L. Prospective

- comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology*. 2015;275(2):589–98. doi:10.1148/radiol.14141210 Cited in: PubMed; PMID 25469784.
48. Rifai K, Cornberg J, Bahr M, Mederacke I, Potthoff A, Wedemeyer H, Manns M, Gebel M. ARFI elastography of the spleen is inferior to liver elastography for the detection of portal hypertension. *Ultraschall Med*. 2011;32 Suppl 2E24-30. doi:10.1055/s-0031-1281771 Cited in: PubMed; PMID 22194051.
 49. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC, Bosch J. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;62(5):1068–75. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.007 Cited in: PubMed; PMID 25514554.
 50. Binzberger A, Hänle M, Pfahler M, Kratzer W, Seufferlein T, Zizer E. Spleen and Liver Stiffness Evaluation by ARFI Imaging: A Reliable Tool for a Short-Term Monitoring of Portal Hypertension? *Int J Hepatol*. 2022;20227384144. doi:10.1155/2022/7384144 Cited in: PubMed; PMID 36117519.
 51. Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Perarnau JM, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein K. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med*. 1994;330(3):165–71. doi:10.1056/NEJM199401203300303 Cited in: PubMed; PMID 8264738.
 52. Patidar KR, Sydnor M, Sanyal AJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clinics in liver disease*. 2014;18(4):853–76. doi:10.1016/j.cld.2014.07.006 Cited in: PubMed; PMID 25438287.
 53. Novelli PM, Cho K, Rubin JM. Sonographic assessment of spleen stiffness before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement with or without concurrent embolization of portal systemic collateral veins in patients with cirrhosis and portal hypertension: a feasibility study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(3):443–9. doi:10.7863/ultra.34.3.443 Cited in: PubMed; PMID 25715365.
 54. Gao J, Zheng X, Zheng Y-Y, Zuo G-Q, Ran H-T, Auh YH, Waldron L, Chan T, Wang Z-G. Shear Wave Elastography of the Spleen for Monitoring Transjugular

- Intrahepatic Portosystemic Shunt Function: A Pilot Study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(5):951–8. doi:10.7863/ultra.15.07009 Cited in: PubMed; PMID 27036168.
55. Santis A de, Nardelli S, Bassanelli C, Lupo M, Iegri C, Di Ciesco CA, Forlino M, Farcomeni A, Riggio O. Modification of splenic stiffness on acoustic radiation force impulse parallels the variation of portal pressure induced by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):704–9. doi:10.1111/jgh.13907 Cited in: PubMed; PMID 28753738.
 56. Buechter M, Manka P, Theysohn JM, Reinboldt M, Canbay A, Kahraman A. Spleen stiffness is positively correlated with HVPG and decreases significantly after TIPS implantation. *Dig Liver Dis*. 2018;50(1):54–60. doi:10.1016/j.dld.2017.09.138 Cited in: PubMed; PMID 29102174.
 57. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, Kamath PS, Talwalkar JA. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1573-84.e1-2; quiz e88-9. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.034 Cited in: PubMed; PMID 23954643.
 58. Robic MA, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, Bureau C. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Journal of Hepatology*. 2011;55(5):1017–24. doi:10.1016/j.jhep.2011.01.051 Cited in: PubMed; PMID 21354450.
 59. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard P-H, Le Bail B, Merrouche W, Couzigou P, Ledinghen V de. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1970-9, 1979.e1-3. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.058 Cited in: PubMed; PMID 21376047.
 60. Colecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, Marasco G, Taddia M, Lisotti A, Mazzella G, Di Biase AR, Golfieri R, Pinzani M, Festi D. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2014;60(6):1158–64. doi:10.1016/j.jhep.2014.02.024 Cited in: PubMed; PMID 24607624.

61. Dajti E, Ravaioli F, Colecchia A, Marasco G, Bacchi Reggiani ML, Colli A, Alemanni LV, Tamè M, Andreone P, Brillanti S, Azzaroli F, Mazzella G, Festi D. Messungen der Milzsteifigkeit zur Vorhersage des Risikos einer hepatischen Dekompensation nach direkt antiviral wirksamen Substanzen bei Patienten mit HCV-Zirrhose [Spleen Stiffness Measurements Predict the Risk of Hepatic Decompensation After Direct-Acting Antivirals in HCV Cirrhotic Patients]. *Ultraschall Med.* 2020. doi:10.1055/a-1205-0367 Cited in: PubMed; PMID 32674184.
62. Takuma Y, Morimoto Y, Takabatake H, Toshikuni N, Tomokuni J, Sahara A, Matsueda K, Yamamoto H. Measurement of Spleen Stiffness With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Predicts Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1782-1790.e4. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.041 Cited in: PubMed; PMID 28017842.
63. Karagiannakis DS, Voulgaris T, Markakis G, Lakiotaki D, Michailidou E, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Spleen stiffness can predict liver decompensation and survival in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(2):283–9. doi:10.1111/jgh.16057 Cited in: PubMed; PMID 36346036.
64. Zhu H, Guo H, Yin X, Yang J, Yin Q, Xiao J, Wang Y, Zhang M, Han H, Zhuge Y, Zhang F. Spleen Stiffness Predicts Survival after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Cirrhotic Patients. *Biomed Res Int.* 2020;20201–8. doi:10.1155/2020/3860390 Cited in: PubMed; PMID 33282945.
65. Meister P, Dechêne A, Büchter M, Kälsch J, Gerken G, Canbay A, Jochum C. Spleen Stiffness Differentiates Between Acute and Chronic Liver Damage and Predicts Hepatic Decompensation. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):457–63. doi:10.1097/MCG.0000000000001044 Cited in: PubMed; PMID 29738353.
66. Kondo R, Kage M, Iijima H, Fujimoto J, Nishimura T, Aizawa N, Akiba J, Naito Y, Kusano H, Nakayama M, Mihara Y, Tanigawa M, Yano H. Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients. *Hepatol Res.* 2018;48(12):1000–7. doi:10.1111/hepr.13195 Cited in: PubMed; PMID 29766631.

67. Schulze J. Ermittlung von Normwerten der Shear Wave Elastographie mit dem Acoustic Radiation Force Imaging Verfahren an der Milz [Medizinische Dissertation]: Universität Ulm; 2018. 84 p. de.
68. Karlas T, Lindner F, Tröltzsch M, Keim V. Assessment of spleen stiffness using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): definition of examination standards and impact of breathing maneuvers. *Ultraschall Med.* 2014;35(1):38–43. doi:10.1055/s-0033-1356230 Cited in: PubMed; PMID 24510458.
69. Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, Sugimoto K, Sano T, Ichimura S, Miyata Y, Imai Y. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol.* 2013;48(9):1061–8. doi:10.1007/s00535-012-0703-z Cited in: PubMed; PMID 23142969.
70. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287 Cited in: PubMed; PMID 26903338.
71. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock *The Lancet*, 392(10141), 75-87. 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2
72. Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F, Dickmann P, Vogelmann T, Gerlach H. Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse [Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis]. *Anaesthesist.* 2021;70(8):673–80. ger. doi:10.1007/s00101-021-00917-8 Cited in: PubMed; PMID 33559687.
73. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest.* 2003;124(3):1016–20. doi:10.1378/chest.124.3.1016 Cited in: PubMed; PMID 12970032.
74. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent J-L, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(6):2022–33. doi:10.1002/hep.23264 Cited in: PubMed; PMID 19885876.

75. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35(1):140–8. doi:10.1053/jhep.2002.30082 Cited in: PubMed; PMID 11786970.
76. Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *Journal of Hepatology*. 2021;75 Suppl 1S101-S117. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.010 Cited in: PubMed; PMID 34039482.
77. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246-56, 1256.e1-5. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019 Cited in: PubMed; PMID 20558165.
78. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jansen C, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Jarcuska P, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Shawcross DL, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Danielsen KV, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solé C, Soriano G, Gottardi A de, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Kani HT, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia-Lopez E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Praktiknjo M, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Bernal W, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Gerbes A, Vargas V, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Moreau R, Angeli P, Jalan R, Arroyo V. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021;74(5):1097–108. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.019 Cited in: PubMed; PMID 33227350.
79. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of*

- Hepatology. 2014;60(6):1310–24. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.024 Cited in: PubMed; PMID 24530646.
80. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10. doi:10.1007/BF01709751 Cited in: PubMed; PMID 8844239.
 81. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013 Cited in: PubMed; PMID 16298014.
 82. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology.* 2013;58(3):593–608. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.005 Cited in: PubMed; PMID 23419824.
 83. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland 2019: Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation; 2020.
 84. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2014;383(9930):1749–61. doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5
 85. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2008;371(9615):838–51. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9
 86. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *Journal of Hepatology.* 2009;50(3):604–20. doi:10.1016/j.jhep.2008.12.011 Cited in: PubMed; PMID 19157625.
 87. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85–91. doi:10.3238/arztebl.2013.0085 Cited in: PubMed; PMID 23451000.
 88. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209–18. doi:10.1172/JCI200524282 Cited in: PubMed; PMID 15690074.
 89. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut.* 2000;46(4):443–6. doi:10.1136/gut.46.4.443 Cited in: PubMed; PMID 10716665.

90. Gibson PR, Gibson RN, Ditchfield MR, Donlan JD. Splenomegaly--an insensitive sign of portal hypertension. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1990;20(6):771–4. doi:10.1111/j.1445-5994.1990.tb00421.x Cited in: PubMed; PMID 2291725.
91. Kashani A, Salehi B, Anghesom D, Kawayeh AM, Rouse GA, Runyon BA. Spleen size in cirrhosis of different etiologies. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(2):233–8. doi:10.7863/ultra.34.2.233 Cited in: PubMed; PMID 25614396.
92. Blendis LM. Hypersplenism in cirrhosis. *Postgraduate Medical Journal*. 1969;45(521):223–6. doi:10.1136/pgmj.45.521.223 Cited in: PubMed; PMID 5785434.
93. Manenti F, Williams R. Injection studies of the splenic vasculature in portal hypertension. *Gut*. 1966;7(2):175–80. doi:10.1136/gut.7.2.175 Cited in: PubMed; PMID 5932895.
94. Manenti A, Botticelli A, Gibertini G, Botticelli L. Experimental congestive splenomegaly: histological observations in the rat. *Pathologica* [Internet]. 1993;85(1100):721–4. Available from: https://www.researchgate.net/publication/15027981_Experimental_congestive_splenomegaly_histological_observations_in_the_rat Cited in: PubMed; PMID 8170720.
95. M. Bolognesi, C. Merkel, D. Sacerdoti, V. Nava, A. Gatta. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis*. 2002;(34):144–50.
96. Mejias M, Garcia-Pras E, Gallego J, Mendez R, Bosch J, Fernandez M. Relevance of the mTOR signaling pathway in the pathophysiology of splenomegaly in rats with chronic portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010;52(4):529–39. doi:10.1016/j.jhep.2010.01.004 Cited in: PubMed; PMID 20206401.
97. Re G, Casali AM, Cavalli D, Guida G, Cau R, Cavalli G. Histometric analysis of white pulp arterial vessels in congestive splenomegaly. *Applied pathology* [Internet]. 1986;4(1-2):98–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3580197/> Cited in: PubMed; PMID 3580197.

98. Li L, Duan M, Chen W, an Jiang, Li X, Yang J, Li Z. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J Transl Med.* 2017;15(1):111. doi:10.1186/s12967-017-1214-8 Cited in: PubMed; PMID 28535799.
99. Ueda S, Yamanoi A, Hishikawa Y, Dhar DK, Tachibana M, Nagasue N. Transforming growth factor-beta1 released from the spleen exerts a growth inhibitory effect on liver regeneration in rats. *Lab Invest.* 2003;83(11):1595–603. doi:10.1097/01.LAB.0000095686.10639.C8 Cited in: PubMed; PMID 14615413.
100. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042 Cited in: PubMed; PMID 23474284.
101. Moreau R, Tonon M, Krag A, Angeli P, Berenguer M, Berzigotti A, Fernandez J, Francoz C, Gustot T, Jalan R, Papp M, Trebicka J. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023;79(2):461–91. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.021 Cited in: PubMed; PMID 37364789.
102. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.* 2017;66(3):541–53. doi:10.1136/gutjnl-2016-312670 Cited in: PubMed; PMID 28053053.
103. Elshaarawy O, Mueller J, Guha IN, Chalmers J, Harris R, Krag A, Madsen BS, Stefanescu H, Farcau O, Ardelean A, Procopet B, Thiele M, Mueller S. Spleen stiffness to liver stiffness ratio significantly differs between ALD and HCV and predicts disease-specific complications. *JHEP Rep.* 2019;1(2):99–106. doi:10.1016/j.jhepr.2019.05.003 Cited in: PubMed; PMID 32039357.
104. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2015;45(1):16–26. doi:10.1111/imj.12590 Cited in: PubMed; PMID 25230084.
105. Reiberger T. Pathophysiologie der portalen Hypertension als Voraussetzung innovativer Therapien. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen;*2012(10):28–33.

106. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clinics in liver disease*. 2014;18(2):281–91. doi:10.1016/j.cld.2013.12.001 Cited in: PubMed; PMID 24679494.
107. Prin M, Bakker J, Wagener G. Hepatosplanchnic circulation in cirrhosis and sepsis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2582–92. doi:10.3748/wjg.v21.i9.2582 Cited in: PubMed; PMID 25759525.
108. Vincent JL, Mendonça A de, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793–800. doi:10.1097/00003246-199811000-00016 Cited in: PubMed; PMID 9824069.
109. Bekanntmachungen: Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* [Internet]. 2006 [cited 2021 Apr 11];103(48):A 3282-A 3290. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=53691>
110. Bakdash JZ, Marusich LR. Repeated Measures Correlation. *Front Psychol*. 2017;(Volume 8, Article 456):1–13. doi:10.3389/fpsyg.2017.00456 Cited in: PubMed; PMID 28439244.
111. Balakrishnan M, Souza F, Muñoz C, Augustin S, Loo N, Deng Y, Ciarleglio M, Garcia-Tsao G. Liver and Spleen Stiffness Measurements by Point Shear Wave Elastography via Acoustic Radiation Force Impulse: Intraobserver and Interobserver Variability and Predictors of Variability in a US Population. *J Ultrasound Med*. 2016;35(11):2373–80. doi:10.7863/ultra.15.10056 Cited in: PubMed; PMID 27663656.
112. Kjærgaard M, Thiele M, Jansen C, Stæhr Madsen B, Gørtzen J, Strassburg C, Trebicka J, Krag A. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0173992. doi:10.1371/journal.pone.0173992 Cited in: PubMed; PMID 28376114.
113. Kaminuma C, Tsushima Y, Matsumoto N, Kurabayashi T, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. *J Ultrasound Med*.

- 2011;30(6):745–51. doi:10.7863/jum.2011.30.6.745 Cited in: PubMed; PMID 21632988.
114. Katrin Schall. Vergleich der Scherwellen-Elastographie-Messung der Milz zwischen Siemens Acuson S3000 VTTQ/ARFI und Philips EPIQ7 ElastPQ [Dissertation]. Ulm: Medizinische Fakultät der Universität Ulm; 2019. 94 p.
 115. Giuffrè M, Macor D, Masutti F, Abazia C, Tinè F, Patti R, Buonocore MR, Colombo A, Visintin A, Campigotto M, Crocè LS. Evaluation of spleen stiffness in healthy volunteers using point shear wave elastography. *Ann Hepatol*. 2019;18(5):736–41. doi:10.1016/j.aohep.2019.03.004 Cited in: PubMed; PMID 31054978.
 116. Albayrak E, Server S. The relationship of spleen stiffness value measured by shear wave elastography with age, gender, and spleen size in healthy volunteers. *J Med Ultrason* (2001). 2019;46(2):195–9. doi:10.1007/s10396-019-00929-3 Cited in: PubMed; PMID 30689067.
 117. Pawluś A, Inglot MS, Szymańska K, Kaczorowski K, Markiewicz BD, Kaczorowska A, Gąsiorowski J, Szymczak A, Inglot M, Bładowska J, Zaleska-Dorobisz U. Shear wave elastography of the spleen: evaluation of spleen stiffness in healthy volunteers. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(11):2169–74. doi:10.1007/s00261-016-0834-4 Cited in: PubMed; PMID 27389244.
 118. Saito Y, Matsumoto N, Aizawa Y, Fukamachi D, Kitano D, Kazuto T, Tamaki T, Fujito H, Sezai A, Okumura Y. Clinical significance of spleen stiffness in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4005–14. doi:10.1002/ehf2.13001 Cited in: PubMed; PMID 32924272.
 119. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;217(2):103–19. doi:10.1111/apha.12639 Cited in: PubMed; PMID 26662857.
 120. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1503–17. doi:10.1007/s00134-019-05801-z Cited in: PubMed; PMID 31646370.

121. Jakob SM. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(2):165–8. doi:10.1097/MCC.0b013e3283374b1c Cited in: PubMed; PMID 20134320.
122. Aikawa P, Farsky SHP, Oliveira MA de, Pazetti R, Mauad T, Sannomiya P, Nakagawa NK. Effects of different peep levels on mesenteric leukocyte-endothelial interactions in rats during mechanical ventilation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(5):443–50. doi:10.1590/S1807-59322009000500012 Cited in: PubMed; PMID 19488611.
123. Du L, Deng H, Wu X, Liu F, Yin T, Zheng J. Relationship Between Spleen Pathologic Changes and Spleen Stiffness in Portal Hypertension Rat Model. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2023. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2023.10.001 Cited in: PubMed; PMID 37919143.
124. Winsö O, Biber B, Gustavsson B, Holm C, Milsom I, Niemand D. Portal blood flow in man during graded positive end-expiratory pressure ventilation. *Intensive Care Med*. 1986;12(2):80–5. doi:10.1007/BF00254516 Cited in: PubMed; PMID 3517099.
125. Zhou Y, Chi Y, He H, Cui N, Wang X, Long Y. High respiratory effort decreases splanchnic and peripheral perfusion in patients with respiratory failure during mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2023;75:154263. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154263 Cited in: PubMed; PMID 36738632.
126. Fujita Y, Sakai T, Ohsumi A, Takaori M. Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anesth Analg*. 1989;69(2):152–7. Cited in: PubMed; PMID 2504078.
127. Zhou Y, He H, Cui N, Wang H, Zhou X, Long Y. Acute hyperventilation increases oxygen consumption and decreases peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *J Crit Care*. 2021;66:148–53. doi:10.1016/j.jcrc.2021.05.009 Cited in: PubMed; PMID 34364716.
128. Bersten AD, Gnidec AA, Rutledge FS, Sibbald WJ. Hyperdynamic sepsis modifies a PEEP-mediated redistribution in organ blood flows. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(5 Pt 1):1198–208. doi:10.1164/ajrccm/141.5_Pt_1.1198 Cited in: PubMed; PMID 2187382.
129. Effenberger M, Grander C, Fritsche G, Bellmann-Weiler R, Hartig F, Wildner S, Seiwald S, Adolph TE, Zoller H, Weiss G, Tilg H. Liver stiffness by transient

- elastography accompanies illness severity in COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1). doi:10.1136/bmjgast-2020-000445 Cited in: PubMed; PMID 32665398.
130. Burmeister E, Aitken LM. Sample size: how many is enough? *Australian Critical Care.* 2012;25(4):271–4. doi:10.1016/j.aucc.2012.07.002 Cited in: PubMed; PMID 22835279.
 131. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1996;49(12):1373–9. doi:10.1016/S0895-4356(96)00236-3 Cited in: PubMed; PMID 8970487.
 132. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, Karlas T, Thiele M, Cardoso AC, Ayonrinde OT, Castera L, Dietrich CF, Iijima H, Lee DH, Kemp W, Oliveira CP, Sarin SK. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2024;50(8):1071–87. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.013 Cited in: PubMed; PMID 38762390.
 133. Franchis R de, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, Albillos A, Baiges A, Bajaj J, Bañares R, Barrufet M, Benajiba L, Berzigotti A, Bureau C, Calvaruso V, Cardenas A, D'Amico G, Gottardi A de, Dell'Era A, Escorsell A, Fallowfield J, Ferral H, Francque S, Gaba R, Garcia-Pagàn JC, Genescà J, Rodrigues SG, Gracia-Sancho J, Han G, Hernandez-Gea V, Jia J, Kiladjian JJ, Krag A, Laleman W, La Mura V, Lens S, Luo X, Mandorfer M, Murad SD, Paradis V, Patch D, Piano S, Pinzani M, Plessier A, Primignani M, Procopet B, Rautou PE, Rudler M, Sarin SK, Schepis F, Senzolo M, Shah V, Shukla A, Tandon P, Tellez L, Thabut D, Thiele M, Trebicka J, Tripathi D, Tsochatzis E, Turco L, Turon F, Valla D, Villanueva C, Wanless I, Yoshiji H. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959–74. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022 Cited in: PubMed; PMID 35120736.

9 Abkürzungsverzeichnis

μl.....	Mikroliter
2D.....	Zweidimensional
a.....	Jahr
A.....	Arteria
ADH.....	Antidiuretisches Hormon
ARFI.....	Acoustic Radiation Force Impulse
B-Bild.....	Brightness Bild/Modus in der Ultraschalluntersuchung
BMI.....	Body Mass Index
CI.....	Konfidenzintervall
CLIF-C-OF.....	Chronic Liver Failure - Consortium Organ Failure
cm.....	Centimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d.....	Tag
dl.....	Deziliter
E.....	Elastizitätsmodul
EASL.....	European Association for the Study of the Liver
EASL-CLIF.....	European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure Consortium
EFSUMB.....	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
EU.....	Europäische Union
FiO ₂	Siehe inspiratorische Sauerstofffraktion
GLM.....	Gemischt Lineares Modell
HCO ₃	Bikarbonat
HCV.....	Hepatitis C Virus
HVPG.....	Hepatovenöser Druckgradient (engl: hepatovenous pressure gradient)
INR.....	International Normalized Ratio
kg.....	Kilogramm
kPa.....	Kilopascal
l.....	Liter
LS.....	Lebersteifigkeit
LZ.....	Leberzirrhose
m.....	männlich
m/s.....	Meter pro Sekunde
MAP.....	mittlerer arterieller Druck (engl: mean arterial pressure)
MELD.....	Siehe Model of End Stage Liver Disease
mg.....	Milligramm
ml.....	Milliliter
mmHg.....	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol.....	Millimol
MW.....	Mittelwert
MZR.....	Messzeitraum
N (oder n).....	Anzahl
O ₂	Sauerstoff
ÖGD.....	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OR.....	Odds Ratio
PBC.....	Primär Biliäre Cholangitis
pCo ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP.....	Positiver Endexpiratorischer Druck
PH.....	Portale Hypertension

Pmean	Beatmungsmitteldruck
PO2	Sauerstoffpartialdruck
Ppeak	Beatmungsspitzendruck
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
pSWE	Punkt-Scherwellen-Elastographie
RAAS.....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Reha	Rehabilitationseinrichtung
RI	Resistance Index
Rmcorr.....	Repeated Measures Correlation
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SE.....	Strain Elastography (Kompressionselastographie)
SOFA.....	Sequential Organ Failure Assessment Score
SWE	Schwerwellen-Elastographie
TE	Transiente Elastographie
TGF- β 1	Transforming growth factor beta 1
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
V.....	Vena
VTI.....	Virtual Touch Imaging
VTQ	Virtual Tissue Quantification
w.....	weiblich
WFUMB	World Foundation of Ultrasound in Medicine and Biology
ZNS	Zentrales Nervensystem

10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Stephan Schmid, für seine wertvolle Unterstützung, seine fachliche Expertise und die konstruktive Begleitung dieser Arbeit. Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling, für die Möglichkeit an ihrem Lehrstuhl zu promovieren.

Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der Intensivstation 92 – für die kollegiale Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Datenerhebung, trotz der hohen Anforderungen des intensivmedizinischen Alltags während der COVID-19 Pandemie. Mein Dank gilt auch Frau Karolina Müller vom Zentrum für klinische Studien der Uniklinik Regensburg für ihre wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie von Herzen danken, die mich auf diesem Weg mit beständigem Rückhalt und Ermutigung begleitet haben.