

Aus dem Lehrstuhl für Chirurgie
Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

*Chirurgische und interventionelle Therapieoptionen bei akuter Pfortaderthrombose:
Eine retrospektive Analyse von 163 Fällen am Uniklinikum Regensburg
von 2008 bis 2019*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Therese Graf

Aus dem Lehrstuhl für Chirurgie
Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

*Chirurgische und interventionelle Therapieoptionen bei akuter Pfortaderthrombose:
Eine retrospektive Analyse von 163 Fällen am Uniklinikum Regensburg
von 2008 bis 2019*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Therese Graf

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatterin:	Prof. Dr. Christina Hackl
2. Berichterstatterin:	Prof. Dr. Natascha Platz Batista da Silva
Tag der mündlichen Prüfung:	30.04.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Definition Pfortaderthrombose.....	3
1.2	Epidemiologie.....	4
1.2.1	Prävalenz und Inzidenz	4
1.2.2	Morbidität und Mortalität	5
1.3	Ätiologie	8
1.3.1	Pathophysiologie	8
1.3.2	Endogene Komponenten	10
1.3.3	Exogene Komponenten	10
1.4	Klinisches Erscheinungsbild / Symptomatik.....	11
1.5	Diagnostik	12
1.6	Therapieoptionen	13
1.6.1	Konservative Therapie.....	13
1.6.2	Interventionelle Therapie	17
1.6.3	Operative Maßnahmen.....	19
1.7	Prognose.....	20
1.8	Ziele der Arbeit.....	21
2	Patienten und Methoden	22
2.1	Datenerfassung.....	22
2.2	Statistische Methoden	22
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Symptome und Koinzidenzen bei Erstdiagnose.....	26
3.3	Chirurgische Interventionen.....	28
3.3.1	Chirurgische Thrombektomien.....	29

3.3.2	Shunt-Operationen	32
3.3.3	Folgeeingriffe.....	36
3.4	Prädisponierende Faktoren	38
3.4.1	Hämato-onkologische Pathologien	38
3.4.2	Thrombophilien.....	39
3.4.3	Entzündliche Komponente	41
3.4.4	Allgemeine Faktoren.....	42
3.5	Blutverdünnung	43
3.6	Nachsorge-Management.....	44
3.7	Rekanalisationserfolg und Outcome.....	46
3.7.1	Rekanalisationserfolg bei Entlassung	46
3.7.2	Rekanalisationserfolg während der Nachsorge.....	49
4	Diskussion	51
4.1	Vergleich der Rekanalisationsraten mit Stand der Forschung	51
4.2	Outcome des untersuchten Patientenkollektivs	57
4.3	Ursachenforschung	63
4.4	Wirtschaftlichkeit eines chirurgischen Eingriffs	66
4.5	Limitationen dieser Arbeit.....	67
5	Zusammenfassung.....	69
6	Anhang.....	70
7	Abkürzungsverzeichnis	72
8	Abbildungsverzeichnis	73
9	Tabellenverzeichnis	74
10	Literaturverzeichnis	75

1 Einleitung

1.1 Definition Pfortaderthrombose

Die Vena portae entsteht durch den Confluens der Vena mesenterica superior und der Vena lienalis. Sie verläuft im Ligamentum hepatoduodenale zusammen mit der Arteria hepatica propria und dem Ductus choledochus sowie Anteilen des Ductus cysticus zur Leberpforte. Die Pfortader zweigt sich in der Leber in den Ramus sinister venae portae und Ramus dexter venae portae auf. Die Pfortader transportiert das sauerstoffarme, nährstoffreiche Blut aus Darm und Magen zur Leber. Die Thrombose der Pfortader kann allein den Hauptstamm oder auch intrahepatische Äste betreffen. Nach distal können Thrombosen in der V. lienalis oder V. mesenterica superior beteiligt sein.

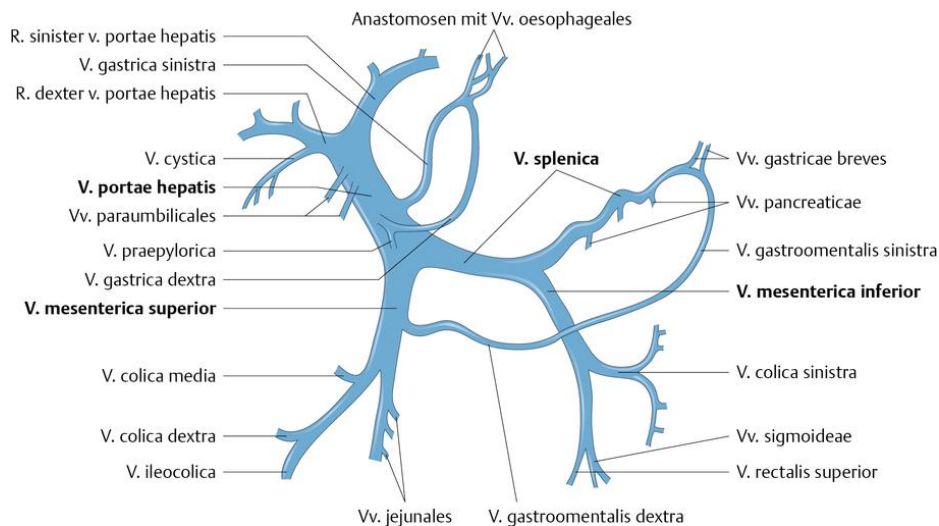


Abb. 1: Vena portae hepatis (Pfortader)

nach Bommas-Ebert, Teubner, Voß, Kurzlehrbuch Anatomie, Thieme, S.291, 2011.

Balfour und Stewart haben erstmals 1868 eine Pfortaderthrombose bei einem Patienten mit Splenomegalie, Aszites und variköser Erweiterung der Pfortader beschrieben.¹

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Prävalenz und Inzidenz

Die Pfortaderthrombose ist ein seltenes Krankheitsbild.² Verlässliche Daten bezüglich der Prävalenz und Inzidenz existieren nicht.³ Laut einer großen schwedischen Studie, welche sich mit 23.796 Autopsien in Malmö in den Jahren 1970 bis 1982 beschäftigt hat, liegt das Lebenszeitrisiko in der Allgemeinbevölkerung, eine Pfortaderthrombose zu erleiden, bei 1 %.⁴ Rajani et al. untersuchten anhand einer retrospektiven, multizentrischen Studie mit 173 Patienten die Inzidenz, die Prävalenz und die Operationsraten von Patienten mit der Diagnose Pfortaderthrombose in den Jahren 1995 bis 2004. Die Inzidenz betrug hier 0,7/100.000 Einwohnern, die Prävalenz 3,7/100.000 Einwohner.³ Operativ wurde dabei nur eine Minderheit der Patienten behandelt. 3 Patienten (2%) erhielten eine TIPS-Anlage (TIPS = Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) bei zugrundeliegender Lebererkrankung. Bei 2 Patienten mit nicht-maligner, nicht-zirrhosischer Pfortaderthrombose wurde aufgrund von gastrointestinalen Blutungen und Varizen im ersten Jahr beziehungsweise im dritten Jahr nach Diagnosestellung eine Shunt-Operation durchgeführt. 8 Patienten (5%) benötigten aufgrund einer Lebererkrankung eine Lebertransplantation. Bei Auftreten einer Darmischämie mussten sich 6 Patienten einer Darmresektion unterziehen. 1 Patient erhielt eine lokale Lysetherapie.

Anhand verschiedener Studien lässt sich belegen, dass die Prävalenz und Inzidenz der Pfortaderthrombose je nach assoziiertem Krankheitsbild ansteigt. Dies zeigten Pirisi et al. in einer Studie mit 72 autopsierten Patienten mit Leberzirrhose und Hepatozellulärem Karzinom. Hier lag die Prävalenz einer Pfortaderthrombose bei 44%.⁵ Zudem konnte eine Studie von Nonami et al., welche 885 Patienten in den Jahren 1989 und 1990 untersuchte, die eine Lebertransplantation aufgrund eines Leberversagens unterschiedlicher Ätiologie erhielten, eine Korrelation der Inzidenz einer Pfortaderthrombose mit dem Grad der assoziierten Leberschädigung aufzeigen. So zeigte sich die höchste Inzidenz der Pfortaderthrombose bei Patienten mit malignen Lebertumoren in einer zirrhosisch umgebauten Leber (34,8%), gefolgt von Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (22,2%).⁶

1.2.2 Morbidität und Mortalität

Die Morbidität der Pfortaderthrombose hängt von verschiedenen Einfluss- und Risikofaktoren ab und lässt sich nicht allein durch das Auftreten der Pfortaderthrombose benennen.⁷ In circa 30% der Patienten mit akuter Pfortaderthrombose kann ein lokaler Risikofaktor ausgemacht werden. Hierzu zählen intraabdominelle Entzündungen wie Pankreatitis, Divertikulitis, Appendizitis, Cholangitis, Cholezystitis ebenso wie abdominelle Traumata. Zudem zählen abdominelle operative Eingriffe, insbesondere die Splenektomie und Grunderkrankungen wie Leberzirrhose und solide Malignome, vor allem hepatobiliäre Malignome, zu den lokalen Risikofaktoren. Des Weiteren kann es aufgrund einer Lymphadenopathie im Bereich des Leberhilus zu einer Obstruktion der Pfortader mit konsekutiver Entwicklung einer Pfortaderthrombose kommen.

Systemische Risikofaktoren wie myeloproliferative Neoplasien und Koagulopathien, die mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergehen, spielen ebenso eine entscheidende Rolle für die Morbidität der Pfortaderthrombose. In der Gruppe der Thrombophilien sind u.a. der Antithrombin-, der Protein C- und Protein S Mangel zu nennen.^{8,9} Diese prothrombotische Faktoren sind in 42% der Fälle nachzuweisen.^{10,11} Plessier et al. zeigten in einer multizentrischen Studie, dass bei 36% der Patienten mit Pfortaderthrombose sowohl ein prothrombotischer als auch ein lokaler Risikofaktor vorlag.¹¹ Thrombophilien können angeboren oder erworben sein. Zu den häufigsten angeborenen Thrombophilien gehören die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombinmutation G20210A. Bei der Faktor-V-Leiden-Mutation kommt es durch die Mutation zur Veränderung des aktivierten Faktors V, sodass dieser nicht mehr ausreichend durch das aktivierte Protein C inhibiert werden kann und somit eine APC-Resistenz (aktivierte Protein C-Resistenz) entsteht. Dadurch hält die gerinnungsfördernde Wirkung des Faktor Va länger an. Die Prävalenz bei Patienten mit Pfortaderthrombose beträgt zwischen 3 und 9%.¹² Bei Trägern dieser Mutation besteht ein 2-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pfortaderthrombose.¹³

Durch den aktivierten Faktor X wird die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin und folgend durch das Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin gefördert. Die Prothrombinmutation G20210A führt zu einer Hyperprothrombinämie. Dieser

Mechanismus ist durch eine Mutation im Gen des Faktors II (Prothrombin) kodiert und steigert die Synthese des Prothrombins, sodass es zu einem Ungleichgewicht im Gerinnungssystem mit resultierender Hyperkoagulabilität kommt. Dentali et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass Träger dieser Mutation ein 4 bis 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pfortaderthrombose aufweisen.¹³ Raffa et al. wiesen in einer Untersuchung von 50 Patienten mit chronisch nicht-zirrhotischer Pfortaderthrombose Hyperkoagulabilitätsmarker nach. Die Patienten zeigten u.a. eine signifikante Reduktion des Antithrombins, der Proteine C und S sowie erhöhte Level des Faktors VIII. Die Autoren merkten jedoch an, dass noch weitere Studien erforderlich seien, um herauszufinden, ob eine Aktivierung der Hämostase das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht.¹⁴

Ein weiterer systemischer Risikofaktor ist das myeloproliferative Syndrom bzw. myeloproliferative Neoplasien. Die myeloproliferativen Neoplasien stellen eine Erkrankungsgruppe der klonalen hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark dar, bei der es zu einer Überproduktion von reifen und funktionierenden Granulozyten, Erythrozyten und/oder Thrombozyten kommt.¹⁵ Zu den myeloproliferativen Neoplasien zählen die Polycythaemia vera, die essentielle Thrombozythämie, die primäre Myelofibrose und die chronisch myeloische Leukämie.¹⁶ In 30-40% der Patienten mit Pfortaderthrombose wurde eine myeloproliferative Neoplasie nachgewiesen.¹⁵ Die Diagnose basiert auf peripheren Blutbildveränderungen im Sinne einer Erhöhung des Hämoglobins und/oder Thrombozytose als auch spezifischen Knochenmarksveränderungen. Ein weiteres diagnostisches Kriterium ist der Nachweis der erworbenen Punktmutation V617F im Tyrosinkinase-Gen JAK2. Diese Mutation ist bei circa 95% der Patienten mit Polycythaemia vera und in circa 50% der Patienten mit essentieller Thrombozythämie und primärer Myelofibrose nachweisbar.¹⁷ Das JAK2-Protein ist beteiligt an der Signaltransduktion verschiedener Wachstumsfaktoren und Zytokine in der Zelle. Durch die Mutation, eine „gain-of-function-Mutation“, ist das Protein dauerhaft aktiviert, sodass die Zellteilungsrate erhöht ist. Bei JAK2V617F negativen myeloproliferativen Neoplasien ist es sinnvoll, Calreticulin (CARL) Mutationen zu prüfen. Dies sind somatische (erworbene) Mutationen im Gen, das Calreticulin kodiert. Das Protein spielt eine Rolle im STAT-Signalweg, einem

Zellregulations-Signalweg.^{17,18} Diese Mutationen konnten in 80% der JAK2-negativen essentiellen Thrombozythämien und primären Myelofibrosen nachgewiesen werden.^{19,20} „Heutzutage werden fast alle Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien mit Aspirin behandelt.“¹⁵ Zudem sollte eine anti-proliferative Therapie mit beispielsweise Hydroxyurea eingeleitet werden. Bei Patienten mit Polycythaemia vera ist ein Hämatokritwert von unter 45% anzustreben, da gezeigt werden konnte, dass diese Patienten dadurch eine signifikant geringere Rate an kardiovaskulären Todesereignissen und Thromboseereignissen aufwiesen.²¹

All den genannten lokalen und systemischen Faktoren liegt eine Morbidität als auch Mortalität zu Grunde, welche zusätzlich durch das zunehmende Lebensalter, das Auftreten von Re-Thrombosen, den Folgen der portalen Cholangiopathie (Kompression der Gallenwege bedingt durch die kavernöse Transformation), dem Krankheitsverlauf, der Progression der myeloproliferativen Erkrankung oder dessen Transformation in eine akute Leukämieform bestimmt ist.²²

Neben der Morbidität, welche durch die eigentliche Grunderkrankung ausgelöst wird, ist die Pfortaderthrombose-spezifische Morbidität gekennzeichnet durch akute Komplikationen wie Darmischämie, akute portale Hypertension, akute Reduktion der Leberfunktion sowie SIRS-typische systemische Veränderungen. Als langfristige Morbidität stehen vor allem die kavernöse Transformation der Pfortader (variköse Erweiterung der periportal Venen) mit portaler Hypertension und dadurch bedingten Komplikationen durch entstehende Umgehungskreisläufe, schlimmstenfalls durch fulminante Varizenblutungen, im Vordergrund.

Die Mortalität der akuten und chronischen Pfortaderthrombose wird primär beeinflusst durch die Ätiologie, das Fortschreiten der Thrombose, die Folgeerscheinungen der portalen Hypertension sowie durch die Risiken der Behandlungsmaßnahmen. Zu den Folgeerscheinungen der portalen Hypertension zählen u.a. die Splenomegalie, Aszites und Varizen, insbesondere Ösophagus- und Magenvarizen.² Das Therapieziel der akuten Pfortaderthrombose besteht somit neben der Kontrolle akuter Komplikationen darin, durch die Wiederherstellung der Rekanalisation eine kavernöse Transformation und konsekutiv portale Hypertension mit ihren Folgeerscheinungen und Risiken zu

vermeiden. Das Therapieziel bei chronischer Pfortaderthrombose stellt die Verhinderung des Fortschreitens der portalen Hypertension und deren Komplikationen dar, um Morbidität und Mortalität entsprechend zu verringern.⁸ Die blutungsassoziierte Mortalität bei chronischer Pfortaderthrombose ist deutlich geringer bei Patienten mit normaler Leberfunktion als bei Patienten mit einer Leberzirrhose.²³ Laut Sogaard et al. liegt die Gesamtsterblichkeitsrate bei 13% bezogen auf ein Jahr.²⁴ Wenn sich die Thrombose bis in die Mesenterialvene erstreckt, besteht ein substantielles Risiko einer Darmischämie und folgend eines Darminfarktes.² Somit ist die Mortalität in diesem Fall insbesondere bestimmt vom Zeitpunkt (möglichst früh) und Ergebnis der Operation.

1.3 Ätiologie

1.3.1 Pathophysiologie

Es kann zwischen einer akuten und chronischen Pfortaderthrombose unterschieden werden. Das Auftreten von Symptomen und der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Pfortaderthrombose innerhalb von 60 Tagen wird in mehreren Quellen als akut definiert.²⁵ Von einer chronischen Pfortaderthrombose wird ab 60 Tagen und Zeichen der portalen Hypertension (portocavale Shunts, Ausbildung von Kollateralen, kavernöse Transformation, Aszites, Splenomegalie) gesprochen.²⁶ Andere Quellen unterteilen die Pfortaderthrombose weiter in ein akutes und subakutes Stadium.²⁵ Zu Ersterem werden die Patienten gezählt, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die klinische Symptomatik weniger als 7 Tage besteht und im Kontrastmittel-CT der Gefäßdiameter der Vena mesenterica superior (VMS) und Vena portae erweitert sind. Als subakut werden die Patienten eingestuft, bei denen die Symptomatik bereits länger als eine Woche besteht und sich in der Bildgebung ein solider Thrombus ohne Kontrastmittelenhancement im intrahepatischen und extrahepatischen portalvenösen System und ohne Vorliegen von Kollateralen zeigt.²⁷

Sobald eine Veränderung der Gefäßwand im Sinne einer Endothelschädigung, Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bei Erhöhung der Zellzahl beziehungsweise Hypozirkulation / Stase des Blutes oder Hyperkoagulabilität auftritt, kann es zur Ausbildung eines Thrombus kommen. Diese wesentlichen Einflussfaktoren werden als „Virchow-Trias“ zusammengefasst.²⁸ Diese Einflussfaktoren spielen insbesondere eine Rolle bei der Entstehung einer chronischen

Pfortaderthrombose, denn hier liegt in den meisten Fällen eine Leberzirrhose und /oder ein hepatobiliäres Malignom zu Grunde.²⁹

Bei Patienten mit einer gesunden Leber spielen angeborene oder erworbene thrombophile Diathesen oder eine Hyperkoagulabilität eine Rolle.³⁰ Dennoch bleibt in den meisten Fällen die Genese der akuten Pfortaderthrombose unklar. So fanden Plessier et al. in ihrer multizentrischen, prospektiven Studie mit 102 Patienten und einer akuten Pfortaderthrombose bei nur 21% der Patienten einen lokalen Risikofaktor heraus, bei 52% der Patienten zeigten sich ein oder mehrere allgemeine prothrombotische Komponenten.¹¹ Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den meisten Fällen mehr als ein Risikofaktor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gleichzeitig vorlag.³¹

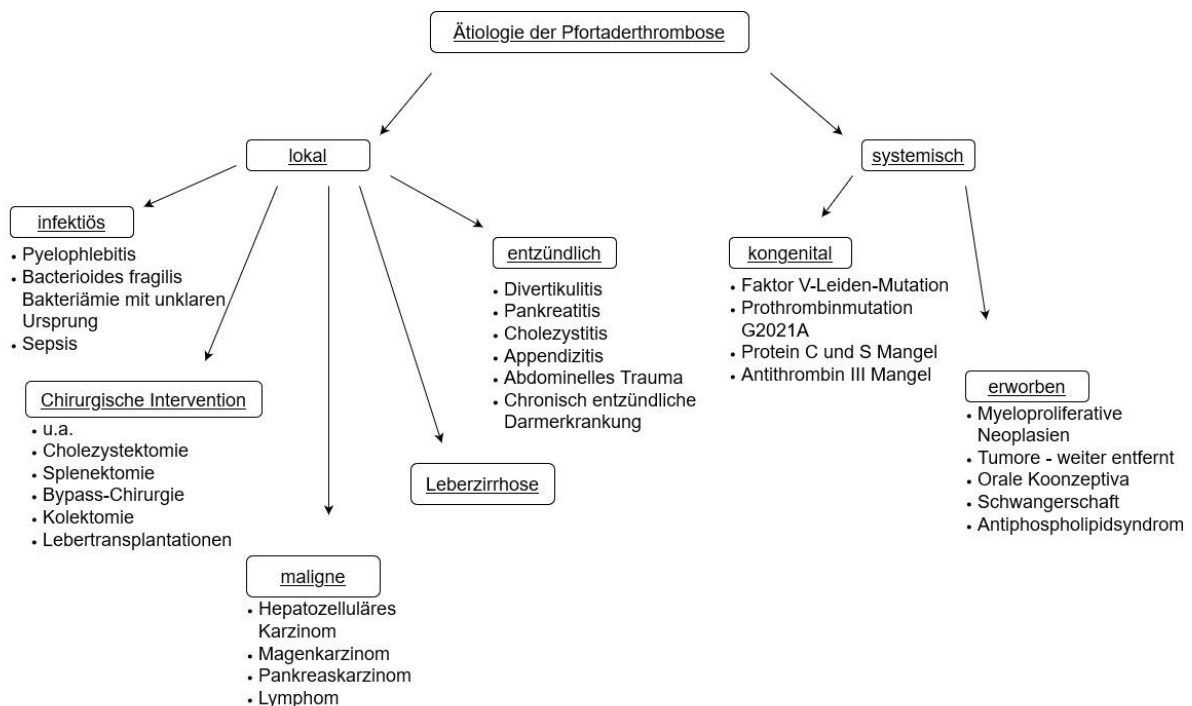


Abb. 2: Ätiologie der Pfortaderthrombose

Angelehnt an Review article: „Portal vein thrombosis“, Parikli, Shah & Kapoor, 2010.

1.3.2 Endogene Komponenten

Zu den endogenen Komponenten zählen, wie unter 1.2.2 beschrieben, die angeborenen Thrombophilien wie die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Prothrombin-Mutation G20210A, der Antithrombin III Mangel sowie der Protein C- und Protein S Mangel.^{32,13,33} Des Weiteren spielen das Antiphospholipid-Syndrom, die Faktor VIII Erhöhung und myeloproliferative Erkrankungen eine wichtige Rolle.²³ Hierzu zählen die Polycythaemia vera, die essentielle Thrombozythämie, die primäre Myelofibrose und die chronische myeloische Leukämie.²⁹ Abdominelle Entzündungsreaktionen, welche bei Pankreatitis, Kolitis, Appendizitis und Infektionserkrankungen auftreten, gehören ebenso zu den endogenen Komponenten wie auch Tumore, insbesondere die lebereigenen Tumore wie das Hepatozelluläre Karzinom. Auch die Leberzirrhose stellt einen Risikofaktor dar, des Weiteren sind hormonelle Faktoren wie Schwangerschaft und Kontrazeptiva zu nennen^{2,15}, wobei letztere bezogen auf das Pfortaderthrombose-Risiko nicht ausreichend untersucht sind.³²

1.3.3 Exogene Komponenten

Bauchchirurgische Eingriffe, insbesondere die Splenektomie und Leberteileresektionen sowie iatrogene Verletzungen der Pfortader zählen zu den exogenen Komponenten.^{34,35} Zusätzlich sind abdominelle Traumata mit dem Risiko einer Pfortaderthromboseentstehung vergesellschaftet.³⁶

Risikofaktor	Prävalenz der Risikofaktoren in Patienten mit extrahepatischer Pfortaderthrombose
I Systemische Risikofaktoren	
① Myeloproliferative Erkrankungen	14 - 35%
② Protein S Mangel	2 - 30%
③ Prothrombinmutation G20210A	3 - 22%
④ Faktor V- Leiden- Mutation	3 - 8%
⑤ Protein C Mangel	0 - 7%
⑥ Antithrombin III- Mangel	1 - 5%

II Lokale Risikofaktoren

① chirurgische Interventionen	5 - 30%
② Malignitäten	24%
③ Entzündung / infektiöse Erkrankungen	5 - 17%
④ Trauma	0 - 3%

Tabelle 1: Prävalenz der systemischen und lokalen Risikofaktoren

angelehnt an den Review article: "The management of non-cirrhotic-non-malignant portal vein thrombosis and current portal hypertension in adults", Spaander, Buuren & Janssen, 2007.

1.4 Klinisches Erscheinungsbild / Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild einer akuten Pfortaderthrombose reicht von asymptomatischen Verläufen, bei denen die Diagnose zufällig im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik (Durchführung aufgrund einer anderen Fragestellung) gestellt wird, über eine unspezifische abdominelle Symptomatik wie Übelkeit, Unwohlsein, Völlegefühl, leichte abdominelle Schmerzen, sowie dyspeptische Beschwerden und Fieber bis hin zum Vollbild eines akuten Abdomens bzw. Ileus.²⁵ Dabei können die abdominellen Schmerzen plötzlich auftreten oder sich über mehrere Tage hinweg aufbauen.³⁷ Insbesondere wenn die Thrombose bis in die Vena mesenterica superior reicht, besteht ein erhöhtes Risiko einer Darmischämie bzw. eines Darminfarktes und geht dann häufig mit blutigen Diarrhöen und stärksten abdominellen Schmerzen, ausstrahlend in den Rücken, einher.³⁸

Die chronische Pfortaderthrombose wird klinisch häufig apparent durch die Folgeerscheinungen der portalen Hypertension: Varizenblutungen bedingt durch die Ausbildung von Umgehungskreisläufen, Splenomegalie mit folgender Thrombozytopenie und einem erhöhten Blutungsrisiko. Bei Patienten mit chronischer Pfortaderthrombose und fehlender Leberzirrhose treten üblicherweise kein Aszites und auch keine hepatische Enzephalopathie auf.⁸

1.5 Diagnostik

Laborchemisch gibt es keinen spezifischen Marker für eine Pfortaderthrombose (PA). Die Leberwerte sind meist normwertig, bei Patienten mit Leberzirrhose zeigen sich entsprechende Laborveränderungen, die die verminderte Syntheseleistung der Leber anzeigen wie die Hypalbuminämie, ein erniedrigter Faktor V, die Erhöhung des Quick-Wertes als Zeichen der Einschränkung der Gerinnungsparameter und die Hyperbilirubinämie. Wenn es sich um eine septische Pfortaderthrombose handelt, sind Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP-, PCT-Wert) erhöht. Wenn es zu einer Darmischämie kommt, entsteht eine Hypoxie der entsprechenden Darmabschnitte. Die Folge ist eine metabolische Azidose mit zum Teil erhöhtem Laktatwert. Ein normwertiger Laktatwert hingegen schließt eine fulminante Darmischämie nicht aus und kann gerade bei fulminanter Pfortaderthrombose / VMS-Thrombose auftreten, da das im ischämischen Gewebe anfallende Laktat nicht mehr venös abtransportiert werden kann und somit nicht systemisch messbar wird. Ein akutes Nierenversagen und Veränderungen der Thrombozytenzahl können auftreten.³⁷ Da es sich bei einer Pfortaderthrombose häufig um ein multifaktorielles Geschehen handelt, sollte zusätzlich zu den typischen Ursachen wie Sepsis, Zirrhose und Malignomen eine thrombophile bzw. prothrombotische Diathese abgeklärt werden.²⁵

Eine kontrastmittelverstärkte Computertomografie (CT) bzw. Magnetresonanztomografie (MRT) lässt nicht nur eine sichere Diagnosestellung zu, sondern gibt ebenfalls Auskunft über mögliche Ursachen und Komplikationen.³⁹ Im CT zeigt sich nach Injektion des Kontrastmittels bei einem blanden Thrombus ohne kompletten Verschluss eine Kontrastmittelaussparung im betroffenen Gefäßabschnitt, ein Kontrastmittelenhancement in der arteriellen Phase und ein abgeschwächtes Kontrastmittelenhancement in der portalen Phase, im Fall eines Tumor-Thrombus zeigt sich eine Kontrastmittelverstärkung intraluminal.²³ In der MR-Angiografie demarkiert sich die Pfortaderthrombose als teilweiser oder kompletter Füllungsdefekt in der portalvenösen Phase.⁴⁰ Vorteil der radiologischen Schnittbild Diagnostik ist die gleichzeitig mögliche Ursachensuche (Entzündung? Malignom?) sowie Diagnose akuter Komplikationen (Mesenterialischämie? Blutung?) oder bereits chronischer Folgen (Umgehungskreisläufe? spontane Shunts?). Des Weiteren stehen noch

invasivere Diagnoseverfahren wie die digitale Subtraktionsangiografie und Splenoportovenografie / Arterioportografie zur Verfügung, welche aber im Akutfall zunächst nicht benötigt werden.²³

1.6 Therapieoptionen

Es können drei Hauptgruppen von Patienten mit dem Auftreten einer akuten Pfortaderthrombose unterschieden werden. Dazu zählen Patienten mit einer Leberzirrhose, Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und Patienten, welche unabhängig von den beiden genannten Faktoren eine akute Pfortaderthrombose erleiden.²⁵ Primäres Therapieziel bei letzteren Patienten ist die Rekanalisation der Pfortader oder zumindest die Verhinderung des Fortschreitens der Thrombose und der damit verbundenen Komplikationen. Hierzu stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung: konservative Maßnahmen, wie die Antikoagulation und / oder Lysetherapie, interventionelle Maßnahmen durch kathetergestützte Verfahren und operative Maßnahmen. Insbesondere bei symptomatischen, ausgedehnten Thrombosen wird häufig eine Kombination der Verfahren notwendig.²⁷

1.6.1 Konservative Therapie

Eine spontane Rekanalisation der Pfortader stellt eine Ausnahme dar.⁴¹ Sobald die Diagnose der symptomatischen akuten Pfortaderthrombose gestellt ist, sollte unabhängig von weiteren therapeutischen Schritten eine volle Antikoagulation, unter Beachtung der Kontraindikationen, begonnen werden. Dies wird auch als Primärtherapie in den "EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver" empfohlen. Es erfolgt dann eine PTT-gesteuerte Gabe von Heparin oder Argatroban, mit einer Ziel- PTT zwischen 60 und 80 Sekunden. Alternativ können auch niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux, ein selektiver Faktor-Xa-Hemmer, gegeben werden.⁴²

Dabei unterscheidet sich insbesondere die Wirkweise des Heparins von der des Argatrobans. Heparin bindet simultan an Antithrombin und einer Andockstelle an Thrombin und formt somit einen Heparin-Thrombin-Antithrombin-Komplex.⁴³ Dabei wird die Wirkung, den Faktor Xa zu inhibieren, verstärkt. Sowohl die Konversion von Prothrombin in Thrombin als auch die Konversion von Fibrinogen in Fibrin werden

verhindert.⁴⁴ Jedoch können Heparine auch gleichzeitig an Fibrin und Thrombin binden und somit eine Art Brückenverbindung bilden, welche die Fibrinaffinität von Thrombin steigert und es daher zu steigenden Konzentrationen von Thrombin-gebundenem Fibrin kommt. Dadurch, dass dann zwei der drei Andockstellen am Thrombin durch den Fibrin-Heparin-Thrombin-Komplex besetzt sind und dabei der Heparin-Antithrombin-Komplex durch die bereits besetzte Andockstelle nicht mehr an das fibringebundene Thrombin binden kann, kann das Thrombin nicht mehr inaktiviert werden und es kommt zum Wachstum des Thrombus.⁴⁵ Zusätzlich zu der genannten Unfähigkeit, fibringebundenes Thrombin zu neutralisieren, binden Heparine nicht-spezifisch an mehrere Plasmaproteine und Endothelzellen, was die Vorhersagbarkeit der Dosis-Wirkbeziehung deutlich erschwert und ein enges Monitoring erforderlich macht. Des Weiteren kann es zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) kommen.⁴⁶ Die Prävalenz der HIT scheint bei Patienten mit Pfortaderthrombose erhöht zu sein. Randi et al. zeigten in ihrer retrospektiven Studie, dass bis zu 20% der Patienten mit Pfortaderthrombose, welche mit unfractioniertem Heparin behandelt wurden, eine HIT entwickelten.⁴⁷

Fondaparinux entfaltet seine Wirkung über die Antithrombin III-vermittelte Inhibition des Faktors Xa und kann somit als indirekter Thrombininhibitor bezeichnet werden. Dabei wird dieser natürliche inhibitorische Wirkmechanismus durch das Fondaparinux potenziert.⁴⁸ Aufgrund seiner Spezifität an Antithrombin III zu binden, bindet es im Gegensatz zu den Heparinen nicht an andere Plasmaproteine und löst auch keine heparininduzierte Thrombozytopenie aus.⁴⁹ Weitere Vorteile sind die 100-prozentige Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion und das lineare Dosis-Wirkungsprofil bei einer Dosis von 2-8 mg, weshalb eine seltenere Blutkontrolle notwendig ist.⁵⁰

Direkte Thrombininhibitoren wie Argatroban binden direkt an Thrombin und entfalten ihre Wirkung, in dem sie sowohl freies Thrombin als auch fibringebundenes Thrombin binden. Die Vorteile gegenüber Heparin bestehen in der besseren Vorhersagbarkeit des antikoagulatorischen Effekts, da sie nicht an andere Plasmaproteine binden. Zusätzlich haben sie einen Anti-Thrombozytenaggregationseffekt und lösen keine heparininduzierte Thrombozytopenie aus.⁴³ Sie werden daher auch bei Vorliegen einer bestätigten oder bei V.a. HIT eingesetzt.⁵¹ Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von

ca. 30 Minuten sind sie zudem gut steuerbar, was vor allem auch im perioperativen / periinterventionellen Kontext von Vorteil ist.

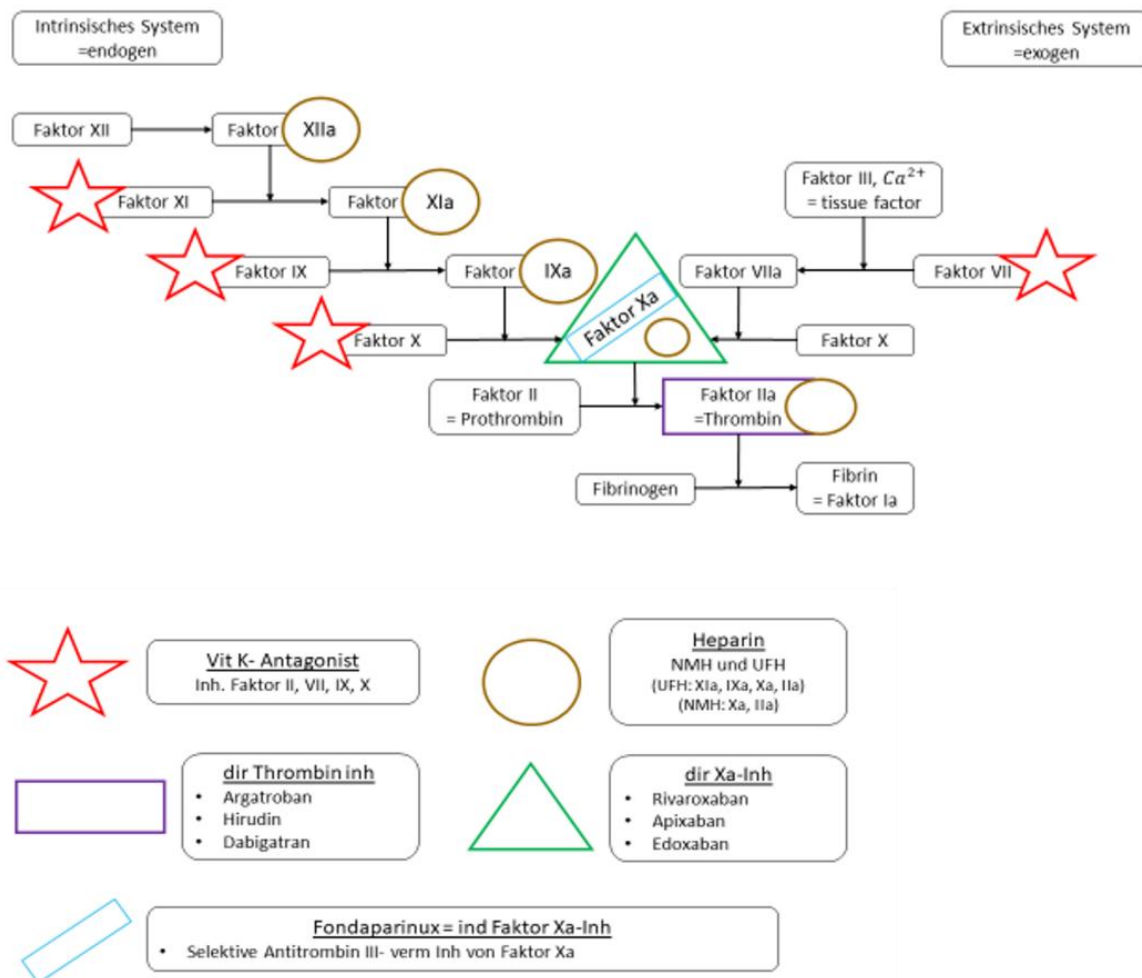


Abb. 3: Gerinnungskaskade

angelehnt an: „Basiswissen Gerinnungslabor“, Deutsches Ärzteblatt cme Kompakt, Krause & Lindhoff-Last, 2009.

Im Verlauf der Erkrankung erfolgt häufig eine Umstellung auf einen Vitamin K Antagonisten. Somit stehen zur antikoagulatorischen Therapie intravenöse, subkutane und orale Anwendungsapplikationen zur Verfügung. Als Kontraindikation für den Einsatz von Antikoagulantien gelten beispielsweise (cerebrale) vaskuläre Malformationen oder andere stärker blutungsgefährdete Läsionen inklusive Tumore.⁵²

Da keine Prädiktoren für eine spontane Rekanalisation versus ein Fortschreiten der Thrombose bei Patienten mit Pfortaderthrombose existieren, wird eine

Therapieeinleitung sowohl bei Patienten mit einer akuten als auch einer chronischen Pfortaderthrombose empfohlen, insbesondere bei klinischer Symptomatik.³⁸ Bei Zugrundeliegen einer Leberzirrhose muss die dadurch u.U. veränderte Gerinnungssituation bedacht werden.

Die Antikoagulation zählt zur Standardtherapie, da das Voranschreiten der Thrombose sowie die Langzeitfolgen mit Ausbildung einer portalen Hypertension und einer kavernösen Transformation zum Teil erfolgreich verhindert werden können.⁵³ Bei Patienten ohne Nachweis von Risikofaktoren für eine Thrombose besteht die Empfehlung, über mindestens 3 Monate eine volle Antikoagulation zu verabreichen.^{54,37} Andere Quellen empfehlen eine volle Antikoagulation bis zu 6 Monate und gegebenenfalls lebenslang, sollte eine Thrombophilie bzw. Koagulopathie vorliegen.^{23,55} Vitamin K Antagonisten wie Warfarin sind häufig verwendete und gut untersuchte Substanzen in der Therapie der Pfortaderthrombose.^{2,11} Dagegen finden die direkten oralen Antikoagulanzen / neuen oralen Antikoagulanzen eine noch relativ seltene Verwendung.³⁸ Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose und Vorliegen einer portalen Hypertension ist die Datenlage bezüglich der Therapiesicherheit, vor allem in Hinblick auf die Blutungskomplikationen und deren Management, noch ungeklärt.⁵⁶ Rivaroxaban ist dabei das überwiegend eingesetzte und untersuchte neue orale Antikoagulans, welches entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Apixaban (ebenfalls ein direkter Faktor Xa Inhibitor) oder Dabigatran (direkter Thrombininhibitor) seine Anwendung findet und vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zeigt.^{42,57} Insgesamt lassen sich jedoch nur eine geringe Anzahl von Studien über die Verwendung der neueren oralen Antikoagulanzen finden.⁵⁸

Amitrano et al. sowie weitere retrospektive Studien haben gezeigt, dass der Beginn einer Antikoagulation 6 Monate nach Erstdiagnose einer Pfortaderthrombose keinen (weiteren) Effekt auf die Rekanalisation mehr zeigte.^{11,41,59} Somit unterstreicht diese Tatsache erneut die Wichtigkeit des frühestmöglichen Beginns der Blutverdünnung.

Bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Antikoagulation ansprechen, kann die Lysetherapie mit rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator, Alteplase) oder

Streptokinase alternativ oder auch ergänzend zum interventionellen Weg, via Katheter lokal oder systemisch intravenös, verabreicht werden.^{60,61}

Zudem wird die Initiierung einer Breitspektrumantibiose empfohlen.²⁵ Da sich die Patienten bei symptomatischer akuter Pfortaderthrombose je nach klinischem Bild teils in einem reduzierten Allgemeinzustand, teils intensivpflichtig im Schockgeschehen bzw. Multiorganversagen präsentieren, erfolgt in diesen Fällen die Übernahme auf die Intensivstation zur engmaschigen Flüssigkeitsbilanzierung, Schmerzbehandlung und Planung der weiteren Therapie.

1.6.2 Interventionelle Therapie

Da sich in der Behandlung der Pfortaderthrombose eine vollständige Rekanalisierung durch eine alleinige Thrombolyse als geringer effektiv gezeigt hat, scheint es sinnvoll diese mit einer interventionellen Thrombektomie wie der mechanischen Thrombektomie zu kombinieren.⁶²

Eine Thrombolyse kann über das Einbringen eines Lysekatheters perkutan-transhepatisch appliziert werden oder transjugulär intrahepatisch via einen TIPS-Zugang.^{63,64–66} Dabei wird die Lyse direkt im Bereich des Thrombus appliziert. Alternativ kann intraarteriell und somit indirekt über einen Lysekatheter in der Arteria mesenterica superior die Lysemedikation gegeben werden, um eine möglichst hohe Konzentration im portalvenösen Stromgebiet zu erreichen.⁶⁷ Als weitere Therapieoption steht die transhepatische mechanische Thrombektomie, z.B. als Aspirationsthrombektomie mit einem Thrombektomiegerät wie dem AngioJet® zur Verfügung. Des Weiteren kann der Thrombus mittels eines Ballons entfernt werden. Hierbei wird zunächst der ungeöffnete Ballon hinter dem Thrombus platziert, anschließend wird der Ballon mit einer Kochsalzlösung aufgefüllt und schließlich vorsichtig zurückgezogen. Somit kann eine Thrombusabtragung Stück für Stück erreicht werden.^{68,69,52} Eine neuere Behandlungsmethode stellt ein ultraschallgestütztes Katheterverfahren, das EKOS® System - Acoustic Pulse Thrombolysis™, dar.^{52,62} Ultraschallwellen aus dem EKOS-Katheter ermöglichen den Transport des lytischen Wirkstoffs direkt an den Ort des Gerinnsels, wobei die Ultraschallimpulse zusätzlich die Fibrinintegrität des Thrombus zerstören.⁷⁰ Das

EKOS-System soll eine beschleunigte Thrombolyse ermöglichen, durch eine geringere Infusionszeit sowie eine verringerte medikamentöse Dosis.⁵² Die potenziellen Vorteile dieser Technik im Vergleich zur konventionellen Thrombolyse sind jedoch in der Literatur nicht validiert worden.⁵² Es gibt einen Fallbericht von Abdel Aal et al., in dem eine Ultraschall-assistierte Thrombolyse mit dem EKOS-System bei einem Patienten mit akuter partieller Thrombose über einen trans-hepatischen Zugang durchgeführt wurde, die die Thrombuslast nach 30 Stunden nach der Ultraschall-beschleunigten Thrombolyse stark reduzieren konnte. Die Pfortader blieb in den folgenden Kontrollen offen, und es wurden keine mit dem Eingriff verbundenen Komplikationen festgestellt.⁷⁰

Als Lysemedikamente werden Alteplase (rt-PA), Streptokinase und Urokinase verwendet.⁷¹ Häufig werden zwei Verfahren kombiniert, um die Effektivität der Therapie zu steigern, beispielsweise eine mechanische Thrombektomie mit anschließend intraarterieller oder transhepatischer Thrombolyse.⁷² Weiterhin besteht die Möglichkeit der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS), welche insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose Anwendung findet.⁷³ Die TIPS-Anlage stellt eine perkutane radiologische Intervention dar. Dabei wird die rechte oder linke Vena jugularis interna punktiert und ein Katheter bis in eine Lebervene vorgeschoben. Anschließend wird ein möglichst großer Pfortaderast sondiert, dabei bietet sich häufiger die Verbindung der rechten Lebervene mit dem rechten Pfortaderast an bzw. die Verbindung der linken Lebervene mit dem mittleren Pfortaderast. Nach erfolgreicher Punktion des Pfortaderastes wird ein Stent zur Verbindung der beiden Gefäße platziert. Je nach erforderlicher Drucksenkung werden der Durchmesser und die Anzahl der Stents entsprechend angepasst. Ziel ist eine Druckdifferenz zwischen der Pfortader und dem rechten Vorhof des Herzens von 10-15 mmHg.⁷⁴ Ein systematisches Review aus dem Jahr 2018 bewertet die TIPS-Anlage als sichere und effektive Therapieoption auch für Patienten ohne zugrundeliegende Leberzirrhose.⁷⁵

Das Hauptrisiko eines interventionellen Verfahrens besteht in der Blutungsgefahr. Dieses besteht jedoch vor allem bei Patienten mit einer nicht mehr frischen Pfortaderthrombose oder bei Vorliegen einer Leberzirrhose. Passend hierzu zeigten

Rodrigues et al. in ihrer Metaanalyse, dass das Auftreten einer lebensbedrohlichen periinterventionellen Blutung insbesondere bei Patienten mit einer gemischt akut-chronischen Pfortaderthrombose vorkam und bei 17,6% lag. Des Weiteren werden Infektionen und Gallengangsalterationen zu den möglichen Komplikationen gerechnet. Die hepatische Enzephalopathie stellt eine spezifische Komplikation nach TIPS-Anlage dar. Zudem kann es zu einem TIPS-Verschluss und folgend zum Fortschreiten der portalen Hypertension kommen.^{76,52}

Nach mechanischer und pharmakologischer Thrombolyse kann es aufgrund von Re-Thrombosen oder relevanten Rest-Thrombosen erforderlich sein, zusätzliche endovaskuläre Eingriffe einzusetzen. Hierzu gehören die Ballonvenoplastik, die Stentimplantation und die Filterimplantation.⁷⁷

1.6.3 Operative Maßnahmen

Die operative Thrombektomie stellt bei Zeichen einer Darmischämie / eines Darminfarktes und akuten Abdomens die Therapie der Wahl dar.⁵⁴ Dabei erfolgt eine Laparotomie und die Resektion des avitalen Darmabschnittes sowie das Aufsuchen der Thrombose und eine mechanische Ausräumung des Gerinnsels, soweit möglich.²⁵ Dabei kann der Zugang zur Pfortader / VMS entweder im Ligamentum hepatoduodenale, infrapankreatisch oder kombiniert erfolgen.

Aufgrund der akuten vitalen Bedrohung sollte bei Vorliegen eines Darminfarktes so früh wie möglich die Operation angestrebt werden. Auch kann dadurch u.U. das postoperative Malabsorptionssyndrom, welches mit der Größe der Darmresektion korreliert, minimiert werden.⁷⁸ Es besteht die Möglichkeit der Kombination von operativen und interventionellen Verfahren, sodass zunächst nach Eröffnen des thrombotisch verschlossenen Gefäßes eine mechanische Thrombektomie erfolgt und im zweiten Schritt, insbesondere bei Rest-Thrombose, operativ oder interventionell ein Lysekatheter eingelegt wird, um eine zusätzliche Lysetherapie durchzuführen und die Rate der Rekanalisation zu erhöhen.⁷⁹ Hierbei sollten stets die erhöhte Komplikationsrate und das erhöhte Blutungsrisiko bedacht werden.⁵³

1.7 Prognose

Die Prognose der Pfortaderthrombose hängt u.a. vom Ausmaß der Thrombose ab, insbesondere ob sich die Thrombose bis in die Mesenterialvene und Milzvene erstreckt und wie der venöse Abfluss des mesenterialen Stromgebietes (noch) gewährleistet ist. Akut vital bedrohlich ist eine Darmischämie mit möglichen Folgen einer Darmperforation, Peritonitis, Sepsis und Multiorganversagen.⁸⁰ Im Falle einer Darmischämie im Rahmen einer akuten Pfortaderthrombose liegt die Mortalität bei bis zu 60%.¹⁵ Durch den frühzeitigen Einsatz von Antikoagulanzen konnte in den letzten Jahren die Inzidenz der Darmischämie auf 2 bis 20% gesenkt werden.¹¹ Wenn es zu einem Darminfarkt oder Multiorganversagen kommt, beträgt die Krankenhaussterblichkeit 20-60%.^{15,71}

In den letzten Jahren konnte durch die Verbesserung des früheren Zeitpunktes der Diagnosestellung (u.a. durch die optimierte apparative Diagnostik und den klinischen Kenntniszugewinn) und einem frühestmöglichen Beginn der vollen Antikoagulation die 5-Jahres Überlebensrate von 20-50% auf 85% gesteigert werden und somit die Prognose verbessert werden.²³

Das Auftreten von Aszites und die Milzvenenthrombose sind Prädiktoren für das Rekanalisationsversagen trotz Einsatz voller Antikoagulation.¹¹ Dies zeigten Plessier et al. in ihrer multizentrischen, prospektiven Follow-up Studie, in der 102 Patienten mit akuter Pfortaderthrombose ohne zugrundeliegende Leberzirrhose oder malignen Grunderkrankung über 2 Jahre eingeschlossen wurden. Ziel der Studie war u.a. die prognostischen Faktoren der Rekanalisation herauszufinden, wenn Patienten entsprechend den aktuellen Therapieempfehlungen behandelt wurden. Für die Analyse der prognostischen Faktoren konnten 95 Patienten, die eine Antikoagulation erhielten, eingeschlossen werden. Hier zeigte sich in der univariaten Analyse für Aszites ein 4,4-fach erhöhtes Risiko (HR 4,4, 95% CI 1,5-12,8) und bei Extension der Thrombose in die Milzvene ein 4-fach erhöhtes Risiko (HR 4, 95% CI 1,6-10,1), eine nicht erfolgreiche Rekanalisation zu erleiden. Bei 19 Patienten, die sowohl Aszites als auch eine Milzvenenthrombose aufwiesen, kam es in keinem der Fälle zu einer Rekanalisation.¹¹

Die Prognose der chronischen Pfortaderthrombose ist multifaktoriell bestimmt. Bei Patienten ohne zugrundeliegende Zirrhose oder solide Malignome, welche eine Behandlung der Pfortaderthrombose und ihrer Komplikationen erhalten, ist die Prognose ebenfalls gut.⁸¹ Hier liegt die Mortalitätsrate bei unter 10%.²³ Es existieren Daten, die zeigen, dass bei Patienten mit einer chronischen Pfortaderthrombose und Vorliegen einer Leberzirrhose, eines Malignoms sowie eines höheren Lebensalters (> 60 Lebensjahre) die Überlebensrate von den genannten Faktoren bestimmt ist und weniger von den Komplikationen der portalen Hypertension selbst.⁸²

1.8 Ziele der Arbeit

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind, die Symptomatik, die Diagnosestellung anhand der Bildgebung, das operative Management und das Outcome von Patienten mit akuter Pfortaderthrombose ohne bekannte zugrundeliegende Ursache über eine Periode von 12 Jahren am Universitätsklinikum Regensburg zu analysieren. Bislang gibt es nur sehr wenige Studien und Fallberichte über das operative und interventionelle Management der akuten Pfortaderthrombose. Insbesondere gibt es nur vereinzelt Berichte über Hybridtechniken, welche eine Kombination der Therapieoptionen aufzeigen. Somit stellt die vorliegende Arbeit einen neuen und aggressiveren Ansatz im Management der Pfortaderthrombose dar, um Patienten weiterhin eine normale Lebenserwartung zu ermöglichen, insbesondere durch die Prävention der Langzeit-Morbidität und Mortalität.

2 Patienten und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv 163 Patienten, welche im Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum von 2008 bis 2019 mit der Diagnose einer akuten Pfortaderthrombose vorstellig und bei denen eine chirurgische Intervention evaluiert wurde, analysiert. Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt. (Nummer des Ethikvotums 20-1696-101)

2.1 Datenerfassung

Anhand der Patientenakten und Operationsprotokolle der Patienten, die in dem genannten Zeitraum in der Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, unter dem ICD 10 Code „I81“ abgespeichert sind, wurde die Krankengeschichte aufgearbeitet. Hierzu wurden die Arztbriefe, die Laborbefunde, die Bildgebung und das Archiv herangezogen und aus den Daten eine Excel Tabelle erstellt. Patientendaten, Erstsymptom, Datum der Erstdiagnose, Bildgebung bei Erstdiagnose, Ursache der akuten Pfortaderthrombose, Art des operativen und/oder interventionellen Verfahrens, Medikation vor und nach der Operation / Intervention, Intensivstationsaufenthalt, Länge des Krankenhausaufenthaltes, Medikation bei Entlassung, Nachsorge und erneute Krankenhausaufenthalte wurden dabei erfasst. Hinsichtlich der Fragestellung wurden auf Basis der Genese der Pfortaderthrombose Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Für die eingeschlossene Patientengruppe wurde anhand der Computertomografie und der Operationsberichte für den einzelnen Patienten eine prä- und postoperative Skizze erstellt.

2.2 Statistische Methoden

Für die vorliegende Arbeit wählte ich eine deskriptive und qualitative Methode. Zur Analyse der Patientendaten entschied ich mich für die oben genannten Kategorien. Daraufhin konnte anhand der Krankengeschichte die Ursache der Pfortaderthrombose so weit beurteilt werden, dass mittels der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt vier Datenbanken erstellt wurden (siehe Abb. 4). Die Datenbank mit den Patienten, welche zunächst als idiopathische Pfortaderthrombose eingestuft worden waren, wurde nun weiter analysiert. Dazu wurden verschiedene wichtige Faktoren wie u.a. die

Erstsymptome, die Koinzidenzen bei Erstdiagnose, Lokalisation der Thrombose, prädisponierende Faktoren und die Art der Intervention(en) weiter aufgeschlüsselt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr, ohne zugrundeliegende Lebererkrankung, ohne Malignomanamnese. Hinsichtlich der Zielfragestellung dieser Arbeit wurde ein besonderes Augenmerk auf das operative Management von Patienten mit akuter Pfortaderthrombose sowie der Genese bzw. der thrombosebegünstigenden Faktoren gelegt.

Als Ausschlusskriterien galten Patienten unter dem 18. Lebensjahr, Patienten mit zugrundeliegender Leberzirrhose, malignen Tumoren der Leber, angeborenen hepatischen Gefäßmalformationen, tumorbedingten Pfortaderthrombosen, lebertransplantierte Patienten und unmittelbar postoperative Pfortaderthrombosen z.B. nach Leberteileresektionen oder Splenektomie.

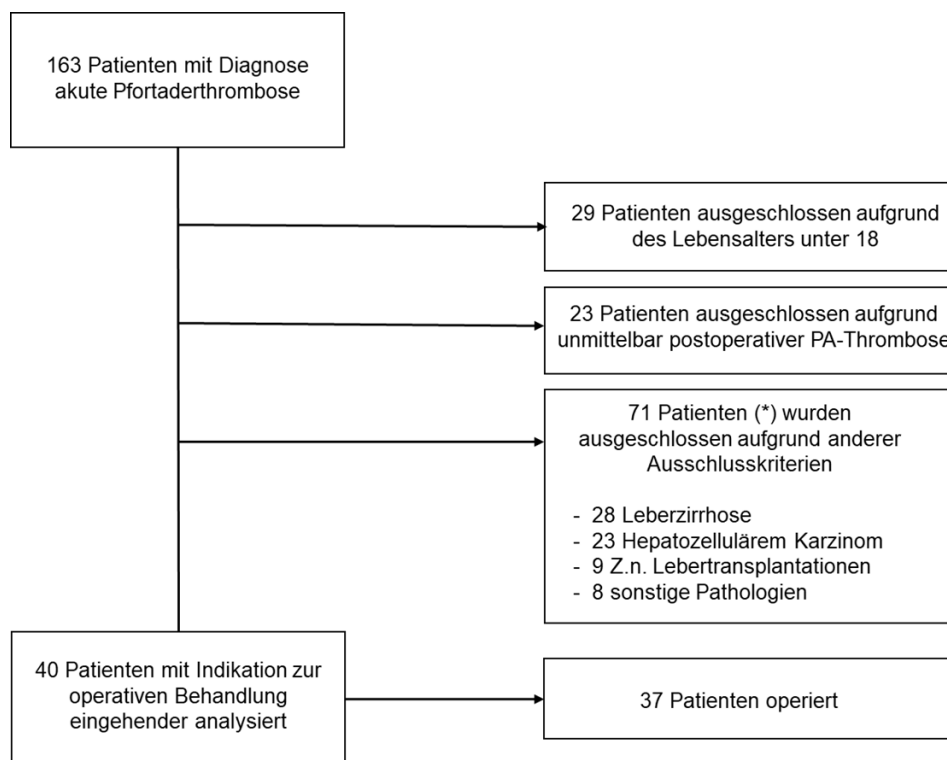


Abb. 4: Flowchart Ausschlusskriterien (*) Mehrfachnennungen möglich

3 Ergebnisse

163 Patienten wurden im Universitätsklinikum Regensburg in den Jahren 2008 bis 2019 aufgrund einer akuten Pfortaderthrombose behandelt. Patienten mit zugrundeliegender Leberzirrhose, malignen Tumoren, angeborenen hepatischen Gefäßmalformationen, tumorbedingten Pfortaderthrombosen, lebertransplantierte Patienten und Pfortaderthrombosen unmittelbar nach hepatobiliären operativen Eingriffen wurden ausgeschlossen. Dabei wurden 29 Patienten aufgrund des Lebensalters unter 18 ausgeschlossen, 23 Patienten aufgrund unmittelbar postoperativer Pfortaderthrombose und 71 Patienten aufgrund Leberzirrhose, Hepatozellulärem Karzinom, Z.n. Lebertransplantation, intrahepatischen Pathologien und sonstigen Pathologien (u.a. venöses Malformationssyndrom mit Agenesie der Portalvenen, stenosierende chronisch fibrosierende Cholangitis mit Leberfibrose) eingestuft.

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 40 Patienten weiter analysiert, bei denen eine chirurgische Intervention initial indiziert / geplant war. Die Geschlechterverteilung lag bei 50% Männern und 50% Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren (von 28 bis 72 Jahren).

Variable	n (%)
Männliches Geschlecht	20 (50%)
Weibliches Geschlecht	20 (50%)
Durchschnittsalter (Alter)	48 (28-72)
Lokalisation der Thrombose	
Intrahepatische Äste der Pfortader	31 (77,5%)
Extrahepatische Äste der Pfortader	29 (72,5%)
Confluens Vena splenica / Vena mesenterica superior	24 (60%)

Vena mesenterica superior	27 (67,5%)
Vena splenica	10 (25%)
Vena mesenterica inferior	9 (22,5%)
Periphere Mesenterialvenen	15 (37,5%)

Symptome zum Diagnosezeitpunkt

Abdominelle Schmerzen	28 (70%)
Übelkeit / Erbrechen	7 (17,5%)
Diarrhoe	4 (10%)
Obere / untere gastrointestinale Blutung	7 (17,5%)
Aszites	13 (32,5%)
Entzündung ohne Fokus	7 (17,5%)
Anämie	2 (5%)
Akutes Leberversagen	1 (2,5%)
Keine Symptome	2 (5%)

Erstdiagnosestellung

Intern	15 (37,5%)
Extern	25 (62,5%)

Ursache der Pfortaderthrombose (zumeist diagnostiziert nach erfolgter Behandlung)

Akute Infektion (Appendizitis, Divertikulitis, Pankreatitis)	7 (17,5%)
Frühere Splenektomie (nicht zum Diagnosezeitpunkt der PVT)	5 (12,5%)
Hämato-onkologische Pathologien	10 (25%)
Thrombophilie	7 (17,5%)

Stumpfes abdominelles Trauma (nicht zum Zeitpunkt der PA-Thrombose)	2 (5%)
---	--------

Chirurgische/ Intervention

Shunt	17 (42,5%)
Operative Thrombektomie	24 (60%)
Kombinierte Shunt/Thrombektomie	9 (22,5%)
Darmteilresektion	15 (37,5%)
Lokaler Lysekatheter in die Mesenterialvene während Erstoperation	7 (19%)
Vergebliche Shunt-Chirurgie	1 (2,5%)
Vergebliche operative Thrombektomie	2 (5%)
Lokaler Lyskatheter postoperativ	6 (15%)
Präoperative perkutane angiografische Intervention und Lyse	7 (17,5%)

Tabelle 2: Auswertung der Patienten mit akuter Pfortaderthrombose am Universitätsklinikum Regensburg zwischen 2008 und 2019

3.2 Symptome und Koinzidenzen bei Erstdiagnose

Erstsymptome beinhalteten obere / untere gastrointestinale Blutungen in 7 Patienten (17,5%), abdominelle Schmerzen in 28 Patienten (70%), bei 7 Patienten (17,5%) zusätzlich Übelkeit und Erbrechen, bei 4 Patienten (10%) zusätzlich Diarrhoe, Aszites zeigten 13 Patienten (32,5%), eine Entzündungsreaktion ohne eruierbaren Fokus ergab sich bei 7 Patienten (17,5%), Anämie in 2 Fällen (5%). In einem Fall kam es sowohl zu einem akuten Leberversagen als auch zu einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie. Bei 2 asymptomatischen Patienten wurde die Diagnose der Pfortaderthrombose als Zufalls-/ Zusatzbefund erhoben.

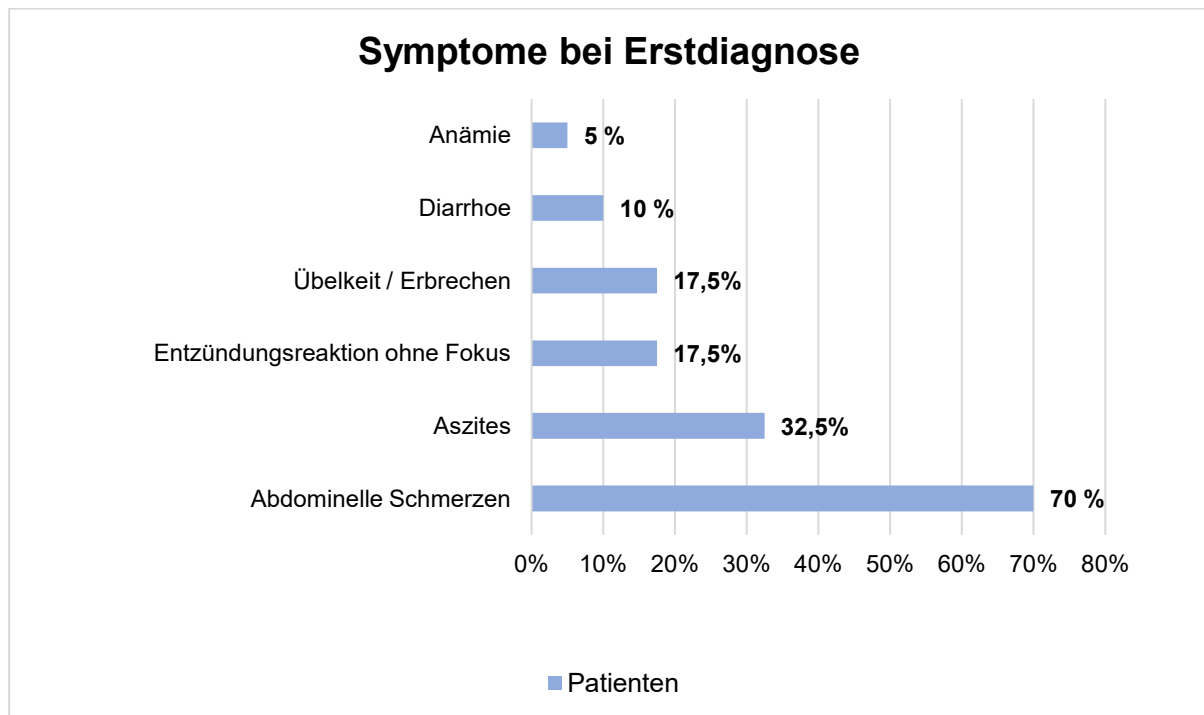


Abb. 5: Symptome bei Erstdiagnose

Die Erstdiagnose der akuten Pfortaderthrombose wurde in der Mehrheit der Fälle (254 Fälle / 62,5%) extern gestellt, die dann zu einem späteren Zeitpunkt die hybride-chirurgische Intervention am Universitätsklinikum Regensburg erhielten. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Pfortaderthrombose wiesen 10 Patienten (25%) zusätzlich eine Thrombose der Vena lienalis auf. In 27 Fällen (67,5%) zeigte sich zusätzlich eine Thrombose der Vena mesenterica superior. Bei 13 Patienten (32,5%) imponierte in der bildgebenden Diagnostik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine kavernöse Transformation der Pfortader und 10 (25%) Patienten präsentierten sich mit Ösophagusvarizen.

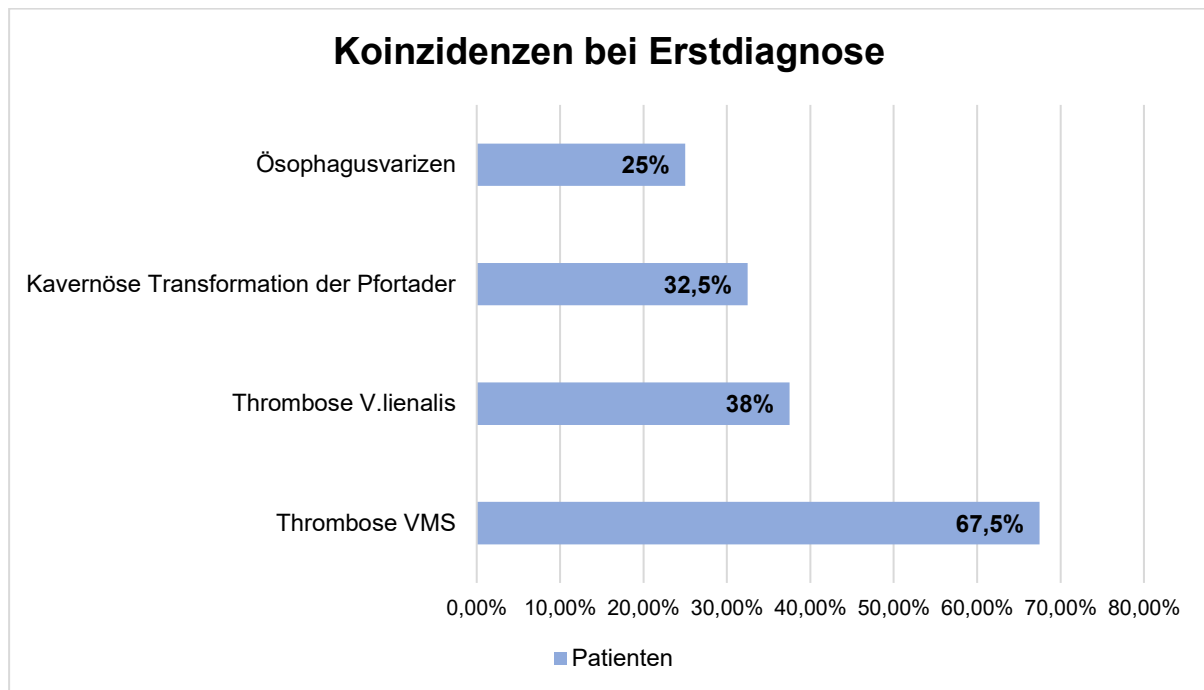


Abb. 6: Koinzidenzen bei Erstdiagnose

3.3 Chirurgische Interventionen

Insgesamt wurden 37 Patienten operiert. Bei 3 Patienten wurde weder eine chirurgische Intervention noch eine interventionelle Maßnahme als zielführend eingeschätzt / bewertet. Notfalloperationen waren in 14 Fällen (35%) indiziert und wurden am Tag der Diagnosestellung durchgeführt. In 3 Fällen (12,5%) wurde die Operation innerhalb von 48 Stunden, in 6 Fällen (15%) innerhalb von 5 Tagen, in 7 Fällen (17,5%) innerhalb von 10 Tagen und in 7 Fällen (17,5%) später als 10 Tage nach Diagnosestellung der akuten Pfortaderthrombose am Universitätsklinikum Regensburg vollzogen. Als chirurgische Intervention erfolgte bei 22 Patienten eine erfolgreiche Thrombektomie sowie in 16 Fällen (40%) eine erfolgreiche Shunt-Chirurgie. Bei 15 Patienten (37,5%) musste aufgrund einer akuten Ischämie eine Darmteilresektion vollzogen werden. Operative Thrombektomien wurden bei 24 Patienten (65%) durchgeführt und zeigte sich in 22 Fällen erfolgreich, in 2 indizierten Fällen frustan. Bei 7 Patienten erfolgte primär vor Durchführung der Operation eine perkutane angiografische Intervention und Lysetherapie.

3.3.1 Chirurgische Thrombektomien

Nach Durchführung des medianen Laparotomieschnitts wurde je nach Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose der Zugangsweg zur Pfortader gewählt. Ein direkter Zugang zur extrahepatischen Pfortader kann durch die Durchtrennung des hepatoduodenalen Ligaments von seiner rechts-dorsolateralen Seite erfolgen. Hiermit ergibt sich ein guter Zugang zum extrahepatischen Anteil der Pfortader, dem Konfluenz und der Milzvene. Der Zugangsweg zu intrahepatischen Ästen der Pfortader, der Vena mesenterica superior und zu weiter distalen Ästen der VMS, kann durch die infrapankreatische transmesenterische Durchtrennung der VMS erzielt werden. Bei vielen Patienten mit ausgedehnter Pfortader-/ VMS-Thrombose werden beide soeben beschriebene Zugangswege benutzt. Nach Erreichen der Zielstruktur werden Vesselloops kranial und kaudal der sezierten Pfortader/ VMS positioniert, um das Gefäß temporär und atraumatisch kontrolliert verschließen zu können, das Gefäß anschließend eröffnet und eine Absaugvorrichtung für die mechanische Entfernung des Thrombus eingebracht. In einigen Fällen kann ein Fogarty-Katheter zur Unterstützung herangezogen werden. Der Erfolg der Thrombektomie wird durch wiederholte intraoperative Sonografien kontrolliert. Nach erfolgreicher Rekanalisation wird das inzidierte Gefäß mit Argatroban gespült und mit fortlaufender 6/0 Naht verschlossen. In Fällen von inkompletter Thrombektomie oder früher Re-Thrombose kann eine periphere Jejunalvene eröffnet und ein feiner Lysekatheter intravaskulär platziert werden. Dies erfolgte bei 5 Patienten, bei denen es zu einer frühen Re-Thrombose kam oder nur eine inkomplette Thrombektomie möglich war.

In 7 Patienten mit partieller Restthrombose in der Computertomografie am 1. postoperativen Tag, wurde ein zusätzlicher Lysekatheter in die Arteria mesenterica superior eingebracht. Insgesamt wurde in 20 Fällen (50%) ein zusätzlicher lokaler Lysekatheter erforderlich. Davon wurde in 6 Fällen (15%) der Lysekatheter intraoperativ in die Mesenterialvene eingebracht, ansonsten interventionell-angiographisch.

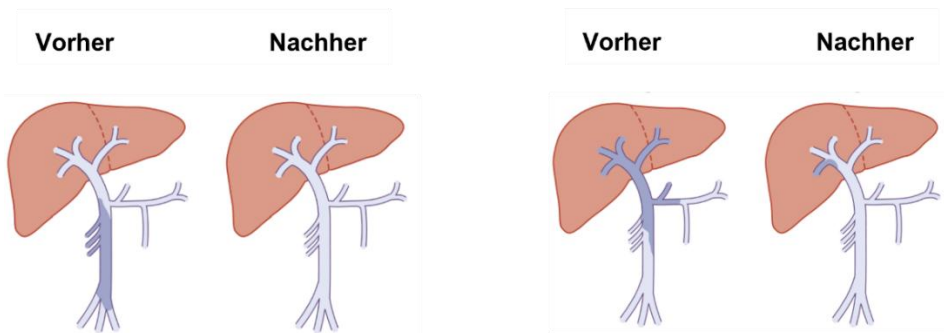


Abb. 7: Vorher-Nachher Skizzen von 2 durchgeführten Thrombektomien

Der Erfolg der Thrombektomie, der Lysetherapie und der Antikoagulation wurde durch tägliche duplexsonografische Kontrolluntersuchungen, als auch durch Computertomografien mit Kontrastmittel an Tag 1 und Tag 3 bis 7 postoperativ, überprüft. Nach 5 bis 7 Tagen wurde die Lyse beendet. Je nach Allgemeinzustand und Stabilität des Patienten wurde die Operation entweder durch einen definitiven Abdomenverschluss oder durch einen temporären Vakuumverband für geplante Second-Look-Operationen wie beispielsweise nach Darmteilresektionen und Regeneration der verbliebenen Darmabschnitte, beendet.

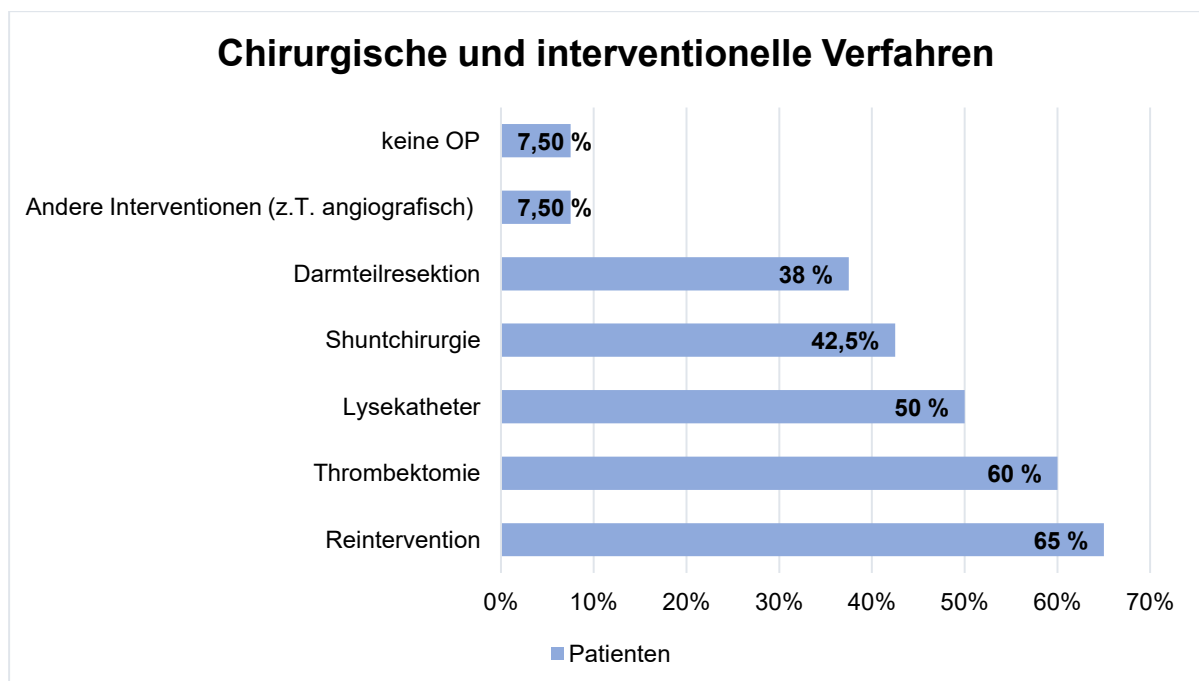


Abb. 8: Durchgeführte chirurgische und interventionelle Verfahren

Ein Patient wurde mit einer a.e. postinfektiösen disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung in die Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikum Regensburg zuverlegt. Da seit 1 Woche Gliederschmerzen, Fieber, Husten und seit ein paar Tagen Erbrechen und Schüttelfrost bestand, erfolgte in domo ein CT Thorax/Abdomen. Hier zeigte sich eine Pfortaderthrombose im rechten Leberlappen mit einer Perfusionsstörung. Nach Verlegung auf die chirurgische Station entwickelte der Patient ein akutes Abdomen mit deutlichen Peritonismus. Ein erneutes CT zeigte nun einen thrombotischen Verschluss der intra- und extrahepatischen Pfortader sowie der V. mesenterica superior und der Milzvene. Der Patient präsentierte konsekutiv eine ödematös verdickte Darmwand der Dünndarmschlingen im Unterbauch mit umgebender freier Flüssigkeit. Operativ erfolgte eine Dünndarmteilresektion mit S/S Ileo-Ileostomie, eine Thrombektomie der Pfortader und V. mesenterica superior, und die Anlage eines Lysekatheters in eine Vene im proximalen Jejunum. Postoperativ wurde Argatroban über den Lysekatheter bei vorbeschriebener HIT2 (Ziel 80-100 sek) sowie ASS 200 mg 1x täglich verabreicht. Das Operationsergebnis war gut, das Outcome bei der Entlassung: die VMS ist wieder regelrecht kontrastiert. Regelrechte Kontrastierung des Konfluens und des Pfortaderhauptstammes. Bekannte Thrombose der Milzvene. In der Thrombophiliediagnostik ergab sich kein wegweisender Befund. Der ELISA zur HIT- Diagnostik zeigte sich zweimalig positiv, der Bestätigungstest jedoch negativ. Die Entlassungsmedikation bestand aus ASS 100 mg und Arixtra 7,5 mL 1x täglich. Während der Nachsorge wurde die Medikation auf Marcumar umgestellt. Die Empfehlung der Gerinnungsambulanz bestand darin: 1.) Marcumar nach 6 Monaten zu beenden, 2.) regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenwerte, 3.) bei einem Thrombozytenabfall unter 100/nL Empfehlung zur diagnostischen Knochenmarkspunktion. Circa 2,5 Jahre nach Erstdiagnose zeigte sich in der Nachsorge in den Untersuchungen ein guter, etwas inhomogener Pfortaderfluss mit ca. 30cm/s, hepatopetal. Im Hilusbereich wurde der V.a. eine gut umflossene kurzstreckige (ca. 1cm) Restthrombose mit ca. 60% Lumenausfüllung beschrieben. Die VMS zeigte keinen Verdacht auf eine Thrombose. Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf Ursache der schweren hämostaseologischen Störung.

Tabelle 3: Ausgewählte Patientenbeschreibung mit Thrombektomie-Operation

3.3.2 Shunt-Operationen

Es wurden insgesamt 17 Shunt-Operationen geplant, da entweder eine Thrombektomie nicht durchgeführt werden konnte oder eine Thrombektomie allein als nicht zielführend bewertet wurde. Mittels Shunt-Chirurgie konnte zumeist eine Revaskularisation der Mesenterialvenen wieder hergestellt werden. Lediglich in einem Fall zeigte sich eine frustrane Situation, bei dem der vorher indizierte Shunt aufgrund der intraoperativen Lage nicht angelegt werden konnte.

Bei diesen 16 Patienten muss die Entscheidung für die optimale Shuntposition individuell getroffen werden, um den Abfluss der Mesenterialvenen sicherzustellen und somit insbesondere die Langzeitfolgen /-nebenwirkung der Entwicklung einer portalen Hypertension so gering wie möglich zu halten.

In der Patientenpopulation wurden folgende Shuntoptionen verwendet:

-
1. Portocavaler End-zu-Seit-Shunt (2 Patienten)
 2. End-zu-Seit mesenterico-cavaler Shunt VMI-VCI durch 6 mm Goretex-Gefäßinterposition (2 Patienten)
 3. End-zu-Seit Shunt kollaterales Gefäß am hepatoduodenalen Ligament zur Vena cava (1 Patient)
 4. Seit-zu-Seit Shunt Vena mesenterica superior – Vena cava (1 Patient)
 5. Seit-zu-Seit mesocavaler Shunt VMS-VCI durch 8 mm Goretex-Gefäßinterposition (1 Patient)
 6. Seit-zu-Seit mesentericocavaler Shunt VMI-VCI mit Interponat eines Vena saphena magna Autograft (1 Patient)
 7. Inokuchi-Shunt (distaler Koronario-Portal-End-zu-Seit-Shunt (1 Patient)
 8. End-zu-Seit Shunt periphere Jejunalvene zur linken Ovarialvene (1 Patient)
 9. Warren Shunt (distaler splenorenal Shunt) (2 Patienten)
 10. End-zu-Seit Shunt Vena mesenterica inferior – linke Nierenvene (2 Patienten)

11. End-zu-Seit Shunt periphere Jejunalvene zur linken Nierenvene durch 6 mm Goretex-Gefäßinterposition (1 Patient)

12. End-zu-Seit Shunt Vena coronaria ventriculi zu retrohepatischer Hohlvene durch 6 mm Goretex-Gefäßinterposition + End-zu-Seit-VMI-linke Nierenvene (1 Patient)

Tabelle 4: Shunt-Chirurgie zur Wiederherstellung des mesenterialen Abflusses

Im Folgenden werden zwei Fallbeschreibungen vorgestellt, bei denen eine Shunt-Operation erfolgte: 1 Patient erhielt einen End-zu-Seit Shunt von der peripheren Jejunalvene zur linken Ovarialvene und 1 weiterer Patient einen Seit-zu-Seit mesocavalen Shunt VMS-VCI durch eine 8mm Goretex-Interposition. Die Vorher-Nachher-Skizzen der beiden Shunt-Operationen sind in Abbildung 9 dargestellt.

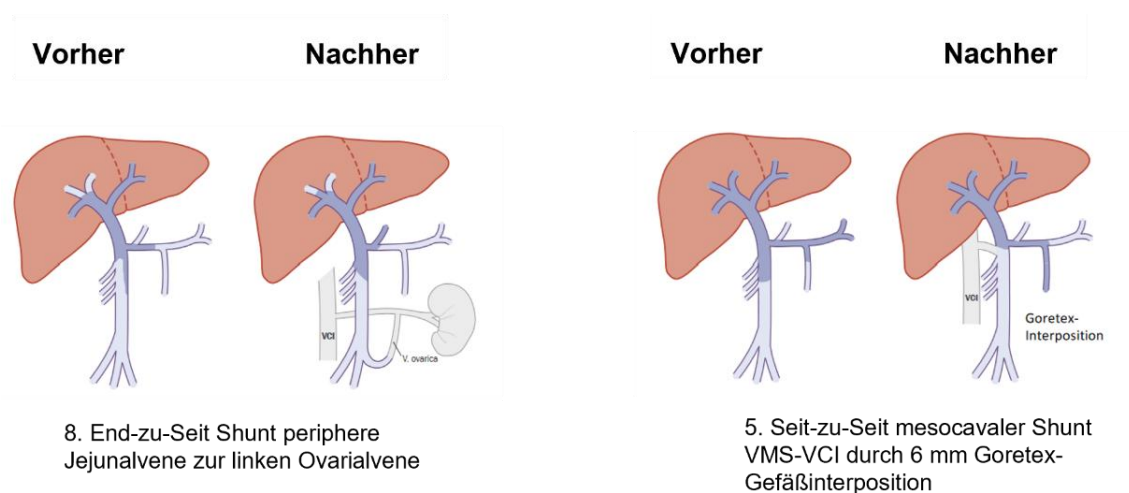


Abb. 9: Ausgewählte Vorher-Nachher Skizzen von Shunt-Operationen

Ein Patient (**Abb. 9 Shunt Nr. 8.**) wurde Ende 2009 aus einer externen Klinik zur weiteren Abklärung von rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen mit signifikanten Hämoglobinabfall und therapierefraktären unklarer Aszites sowie Pleuraergüsse in das Universitätsklinikum Regensburg zuverlegt. Nach Sichtung der computertomographischen Bilder zeigt sich eine Pfortaderthrombose mit ausgeprägten Kollateralen. Von der Bildgebung lässt sich vermuten, dass Varizen in der Y-Roux-Schlinge zum Gallengang bluten. Zur Vorgeschichte: der Patient hatte 2002 eine Pankreaskopfresektion bei chronisch rezidivierender Pankreatitis ätyhltoxischer Genese sowie 2006, eine Adhäsiolyse und Anlage einer Hepatikojejunostomie (biliodigestive Anastomose).

Bei der anatomischen Situation erscheint eine Reduktion des Blutungsrisikos nur durch eine Shunt-Operation möglich. In domo erfolgte nach Übernahme eine erneute Bildgebung. Es wurde der V.a eine Fistelstrasse von der Pars descendens duodeni nach ventral ausgehend mit entzündlicher Mitbeteiligung des Colon ascendens, der rechten Colonflexur, des Duodenums und des Magens vermutet. Des Weiteren imponierten Verkalkungen im Pankreasparenchym im Sinne einer chronisch entzündlichen Pankreatitis. Zudem zeigten sich entzündliche Veränderungen des periduodenalen Fettgewebes, welche mutmaßlich zu einem Pfortaderhauptstammverschluss führten. Vier Tage nach Erstdiagnose der Pfortaderhauptstammthrombose erfolgte eine erfolgreiche Shuntanlage mittels eines Seit-zu-End Vena jejunalis - linke Vena ovarica Shunts.

Tabelle 5: Ausgewählte Patientenbeschreibung mit Shunt-Operation Nr. 8

Ein weiterer Patient (**Abb. 9 Shunt Nr. 5.**) wurde in einem externen Krankenhaus aufgrund von progredienter Dyspnoe bei leichter körperlicher Anstrengung sowie erniedrigtem Hämoglobinwert eingewiesen. Zudem bestanden starke Refluxbeschwerden und vorwiegend postprandial epigastrische Schmerzen. In den endoskopischen Untersuchungen konnte keine Blutungsquelle eruiert werden. In der ct-grafischen Diagnostik wurde die Erstdiagnose einer kompletten Thrombose der Pfortader, der V. lienalis, des VMS-Hauptstamms gestellt sowie ein Milzinfarkt am Unterpol und Aszites beschrieben. Zudem imponierte eine neue pseudozystenartige Läsion am Pankreasschwanz. Es wurde eine volle Antikoagulation mit Enoxoparin eingeleitet. Anschließend wurde die Empfehlung zur Kontroll- Computertomographie in 3 Monaten, die Fortführung der vollen Antikoagulation für 3 Monate und anschließenden Thrombophiliediagnostik zur weiteren Festlegung der Dauer der Antikoagulation empfohlen. Fünf Wochen nach Erstdiagnose erfolgt eine Vorstellung im Universitätsklinikum Regensburg mit der Frage nach einer operativen Sanierungsmöglichkeit. Daraufhin wurde der Patient stationär aufgenommen zur Planung des weiteren Prozedere. Einen Hinweis auf eine Thrombophilie ergab sich der Gerinnungsdiagnostik, welche von der Gerinnungsambulanz geführt wurde, nicht. In domo zeigte sich in der Computertomographie nun eine vollständige Thrombosierung der Pfortader mit variköser Transformation. Zudem imponierte eine langstreckige Thrombose der Vena lienalis sowie proximale Thrombosierung der VMS bis an den Konfluens reichend. Nebenbefundlich ergab sich eine signifikante Dünndarmwandverdickung, passend zu einer venösen Stase und der Nachweis von Pseudozysten in der Pankreasschwanzloge sowie der bekannte Milzinfarkt und Aszites. Circa 2 Monate nach extern gestellter Erstdiagnose erhielt der Patient einen Meso-cavalen H-Shunt mit einer 8mm ringverstärkten, circa 2 cm langen Goretex-Prothese. Das Outcome für den Patienten war positiv. Die letzte Bildgebung vor Entlassung zeigte einen offenen shunt, einen Rückgang der Ösophagusvarizen von III° auf I° ohne jegliche Blutauflagerungen sowie eine gute Darstellung der Milzvene und Milzarterie.

Tabelle 6: Ausgewählte Patientenbeschreibung mit Shunt-Operation Nr. 5

Vereinzelte wurden noch „andere Interventionen“ erforderlich. Ein Patient benötigte eine proximale Magenresektion als einzig mögliche Behandlungsoption der ausgeprägten Ösophagus- und Fundusvarizen. Bei einem Patienten wurde postoperativ nach Anlage eines Seit-/Seit-Vena mesenterica inferior - Vena renalis links Shunts angiografisch die Einlage von 4 Stents in die Anastomose der Vena mesenterica inferior und Vena renalis sinister erforderlich. In 4 Fällen erfolgte eine Splenektomie zur Entlastung des portalvenösen Systems. Bei 1 Patienten erfolgte schlussendlich lediglich eine Thrombektomie der Milzvene. Initial war aufgrund der Bewertung der externen CT-Bilder 4 Wochen präoperativ eine Shunt-Operation geplant. Jedoch zeigte sich intraoperativ die Milzvene im Bereich des Pankreas nun neu thrombotisch verschlossen, sodass hier keine Shuntanlage möglich war. Im Weiteren nach Präparation an der kleinen Kurvatur des Magens zeigten sich multiple kleinere Venen, jedoch keine anastomosierungsfähige größeren Gefäße, sodass auch ein Inokuchi-Shunt nicht möglich war. Nach intraoperativer Evaluation und erneuten Sichtung des CT-Befundes wurde bei bestehenden Kollateralen und somit nicht ganz frisch imponierender Pfortaderthrombose und fehlenden Anastomosierungsmöglichkeiten eine Shuntoperation nicht mehr als sinnvoll bewertet. Als einzig mögliche Behandlungsoption der ausgeprägten Ösophagus- und Fundusvarizen erfolgte in einem zweiten operativen Eingriff eine proximale 2/3 Magenresektion und eine Ösophagojejunostomie.

3.3.3 Folgeeingriffe

Bei 24 der 37 operierten Patienten (65%) waren Folgeeingriffe erforderlich. Zu den Folgeeingriffen zählen alle weiteren notwendigen operativen Eingriffe sowie die bei diesen Patienten eingesetzten radiologisch interventionellen Therapieoptionen, die nach der ersten Operation durchgeführt wurden. Interventionell radiologisch erfolgte bei 7 Patienten am postoperativen ersten Tag eine Anlage eines Lysekatheters, davon erhielten 2 Patienten eine Neuanlage des Katheters im Verlauf. Bei insgesamt 4 Patienten wurde mindestens ein Stent eingebracht. Dünndarmresektionen erfolgten bei 4 Patienten.

Insgesamt kam es bei 11 Patienten (30%) zu Re-Thrombosen oder einem Progress der Thrombose nach der ersten Operation. 10 Patienten erhielten daraufhin einen

operativen Folgeeingriff, 1 Patient eine mechanische Thrombektomie und eine Neu-
anlage des Lysekatheters. Die Re-Operationen teilten sich auf in 8 erneute
Thrombektomien sowie eine neue, erforderliche Thrombektomie, 2 Shunt-Revisionen
sowie 2 zusätzlich erforderlich gewordenen Shunt-Operationen. Weiterhin gab es 5
geplante 2nd Look Operationen für erneute Dünndarmresektionen und Eingriffe für
den endgültigen Bauchdeckenverschluss. 8 Patienten (22%) benötigten mehr als eine
Re-Operation. In 2 Fällen kam es zu einer Sepsis und längeren
Intensivstationsaufenthalten (>20 Tage).

Folgeeingriffe	Patientenanzahl
Lysekatheter 1 Tag postoperativ	7
Stenteinlage	4
Andere radiologisch - interventionelle Maßnahmen	3
Shunt-Revision	2
Neuer Shunt	2
Erneute Thrombektomie	8
Darmresektion	4
Anzahl Folgeeingriffe aufgrund Re- Thrombose oder Progress der Thrombose	Bei 11 Patienten (30%)
Mehrere operative Folgeeingriffe	Bei 8 Patienten (22%)

Tabelle 7: Anzahl und Art der durchgeführten Folgeeingriffe

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt lag bei 13,075 Tagen (von 3 (Exitus
letalis) bis 115 Tage).

3.4 Prädisponierende Faktoren

Prädisponierende Faktoren des untersuchten Patientenkollektivs von 40 Patienten wurden eingehender analysiert. Die Therapie der Patienten war eng an die Gerinnungsambulanz angebunden. Zu den Faktoren gehören Hämato-onkologische Pathologien, Thrombophilien, entzündliche Komponenten sowie allgemeine Risikofaktoren (Verteilung auf die Patienten siehe auch Abbildung 10).

3.4.1 Hämato-onkologische Pathologien

Zugrundeliegende hämato-onkologische Pathologien wurden bei 10 Patienten (25%) im Rahmen der Ursachenabklärung der Pfortaderthrombose diagnostiziert:

Hämato-onkologische Pathologien	Patientenanzahl mit Diagnose / (V.a.)
Essentielle Thrombozythämie (ET)	2 (+1)
Polycythaemia vera (PV)	3 (+1)
Myeloproliferative Neoplasie, nicht näher bezeichnet	4
JAK2-V617F-Punktmutation	8
Erstdiagnose	10
Koinzidenz der o.g. Pathologien	Bei 7 Patienten
Hämato-onkologische Erkrankung singulär	Bei 3 Patienten

Tabelle 8: Anzahl der Hämato-onkologischen Erkrankungen

Erläuterung (+1): bei 2 Patienten konnte nicht eindeutig zwischen ET und PV unterschieden werden

2 essentielle Thrombozythämie, 1 Sphärozytose, 3 Polycythaemia vera. Bei 2 Patienten konnte keine definitive Diagnose gestellt werden. Bei einem Patienten wurde der V.a. eine chronische myeloproliferative Erkrankung in der Knochenmarksbiopsie erhoben. Klinisch waren die Parameter besser passend zu einer essentielle

Thrombozythämie, histologisch eher passend zu einer Polycythaemia vera. Bei einem weiteren Patienten konnte zwar ebenfalls die Diagnose eines myeloproliferativen Syndroms mit Nachweis der JAK2-V617F-Punktmutation gestellt werden, zur weiteren Differenzierung bei klinischem V.a. eine Polycythaemia vera erfolgte eine Knochenmarksbiopsie, jedoch ohne Befundnachweis.

Bei der Mehrzahl der Fälle wurde eine JAK2-V617F-Punktmutation nachgewiesen. In 4 Fällen wurde die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie gestellt, jedoch keine weitere Differenzierung vorgenommen.

3.4.2 Thrombophilien

Bei 7 Patienten (17,5%) waren Thrombophilien bekannt bzw. wurden erstdiagnostiziert.

4 Patienten wiesen in der Thrombophiliediagnostik eine heterozygote Faktor-V-Leiden Mutation auf. Zwei dieser Patienten zeigten zudem eine grenzwertig erniedrigte Protein S Aktivität bei molekulargenetischem Nachweis eines heterozygoten Polymorphismus im Protein S Gen. Bei einem Patienten bestätigte sich im Verlauf der V.a. ein Antiphospholipid-Syndrom mit persistierend hohem Titer für Anti-Cardiolipin IgG und Anti-beta-2-Glycoprotein IgG.

Thrombophilie	Patientenanzahl mit Diagnose / (V.a.)
Heterozygote Faktor V-Leiden Mutation	4
Antiphospholipid-Syndrom	1
Faktor VIII Überaktivität	2 (2)
Heterozygoter Prothrombin 20210 Polymorphismus	4 (2)
erniedrigte Protein S-Aktivität	2

Erstdiagnose	6
Vorbekannt	1
Koinzidenz der o.g. Pathologien	Bei 4 Patienten
Singuläre Thrombophilie	Bei 3 Patienten

Tabelle 9: Anzahl der Thrombophilien

Bei 4 Patienten war eine heterozygote Prothrombin 20210 Mutation nachweisbar. In einem Fall wurde die Diagnose 13 Monate vor Auftreten der Pfortaderthrombose diagnostiziert im Rahmen der Diagnostik bei Appendizitis-assoziiierter Lungenembolie. Zwei der nachgewiesenen heterozygoten Prothrombin 20210 Mutationsfälle wurden nach Einschätzung der Gerinnungsambulanz des Universitätsklinikums Regensburg nicht als ausreichenden singulären thromboseauslösenden Faktor gewertet. Einer dieser Patienten wies in der Computertomografie ein entzündlich verändertes Ileum auf. Hier wurde die Diagnose einer Pfortaderteilthrombose und Mesenterialvenenthrombose bei Z.n. 4 Quadrantenperitonitis mit multiplen Schlingenabzessen bei ca. 4-5 Wochen alter perforierter Appendizitis Nachweis 20210 Prothrombin-Mutation gestellt. Im anderen Patientenfall konnte ein abdominaler Infektfokus als Ursache des Erstereignisses der Pfortaderthrombose nicht ausgeschlossen werden. Der Nachweis einer heterozygoten Prothrombin 20210 Mutation sei laut Gerinnungsambulanz auch in diesem Fall nur mit einem leicht erhöhtem Thromboserisiko einhergehend und daher nicht als ursächlich für das schwere thromboembolische Ereignis anzusehen. Zudem kam es zu einem komplikativen postoperativen Verlauf, welcher a.e. auf die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT-ELISA und HIPA positiv) zurückzuführen ist. 1 Patient zeigte eine deutliche Faktor VIII Überaktivität, welche mit einem circa 5-fach erhöhten Thromboserisiko vergesellschaftet ist.⁸³ In einem weiteren Fall konnte ebenfalls eine Faktor VIII Erhöhung mit 184 % (Norm 70-150%) nachgewiesen werden. Diese

thrombophile Komponente wurde aber nicht als singulärer Auslösefaktor der Thrombose gewertet.

3.4.3 Entzündliche Komponente

In 7 Fällen (17,5%) ließ sich eine entzündliche Komponente vermuten bzw. nachweisen.

Entzündliche Komponente	Patientenanzahl
Sigmadivertikulitis	1
Akute Pankreatitis	1
Perforiertes Coecum	1
Perforiertes Duodenalulkus	1
Akute Appendizitis	1
Cholangiosepsis	1

Tabelle 10: Anzahl der entzündlichen Komponenten

Als alleinige Ursache der Pfortaderthrombose konnte nur bei einem Patienten die Entzündung ausgemacht werden. In diesem Fall war eine septische Pfortaderthrombose bei Coecum-Ischämie mit gedeckter Perforation und Abzess nachweisbar. Im weiteren Verlauf kam es zum Exitus letalis. Bei 5 Patienten wird die entzündliche Komponente als eine der multifaktoriellen Ursachen der Pfortaderthrombose eingestuft. In einem Fall wurde zusätzlich zum Nachweis einer heterozygoten Prothrombin 20210 Mutation ein initialer V.a. eine Appendizitis mit Begleitileitis gestellt. Da laut Gerinnungsambulanz des Universitätsklinikums Regensburg diese Mutation mit einem nur leicht erhöhten Thromboserisiko einhergeht, sei dieses nicht allein als ursächlich für das schwere thromboembolische Ereignis anzusehen, sodass schlussendlich auch eine idiopathische Genese möglich ist.

3.4.4 Allgemeine Faktoren

Des Weiteren zeigten sich bei 18 Patienten allgemeine, für eine Thrombose prädisponierende Faktoren wie: Adipositas, Nikotinabusus, die Einnahme eines Kontrazeptivums, Thrombosen in der Vorgeschichte, eine familiäre Belastung durch Thrombosen und in einem Fall eine Schwangerschaft im 2. Trimester. Durch fehlende Dokumentation waren nicht bei jedem Patienten prädisponierende Faktoren zu eruieren. Bei mehreren Patienten waren zwei der unten genannten Faktoren bzw. bei einem Patienten sogar vier der Faktoren (Adipositas, Nikotin, Kontrazeptivum, Thrombose in der Vorgeschichte) nachweisbar.

Allgemeine Faktoren	Patientenanzahl
Adipositas	8
Nikotinabusus	8
Kontrazeptivum	1
Thrombose in der Vorgeschichte	15
familiäre Belastung durch Thrombosen	3
Schwangerschaft	1

Tabelle 11: Anzahl der thrombophilen Faktoren (Mehrfachnennung möglich)

Insgesamt konnte bei 20 Patienten (50%) keine pathognomonische Ursache für die Pfortaderthrombose nachgewiesen werden. Diese wurden als idiopathisch bewertet.

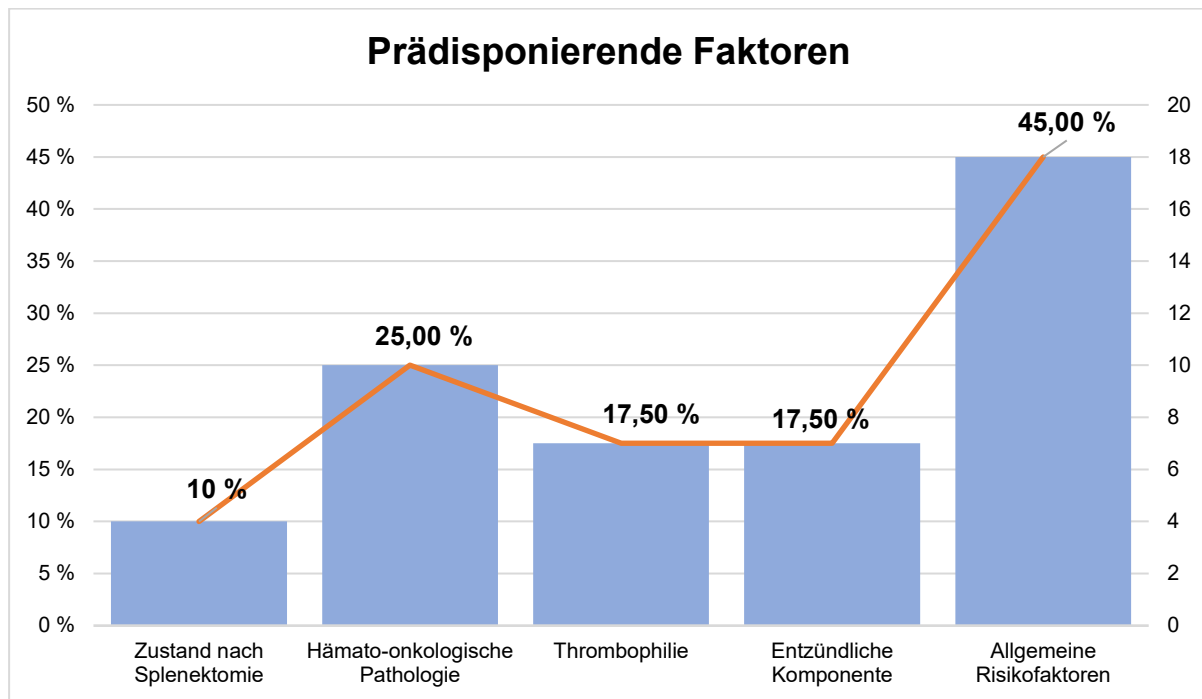


Abb. 10: Prädisponierende Faktoren im untersuchten Patientenkollektiv von 40 Patienten

3.5 Blutverdünnung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und präoperativ nahmen 3 Patienten einen Vitamin K-Antagonisten, 5 Patienten hatten prophylaktisch niedermolekulares Heparin. Bei 8 Patienten (22%) wurde so zeitnah wie möglich ein Heparinperfusor mit einer Ziel-PTT von 60 bis 80 s begonnen, 1 Patient erhielt Argatroban, 2 Patienten erhielten Clopidogrel und 3 Patienten Aspirin. Bei 7 Patienten erfolgte präoperativ eine perkutane angiografische Intervention und Lysetherapie. Postoperativ erhielt jeder der 37 Patienten eine Antikoagulation. 34 Patienten (92%) erhielten Heparin, 11 Patienten (30%) Argatroban mit einer Ziel-PTT von 60 bis 80 s. Bei 6 Patienten mit dem V.a. eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie wurde die Antikoagulation von Heparin auf Argatroban umgestellt. In 9 Fällen (24%) wurde zudem Urokinase entweder über einen Lysekatheter oder systemisch verabreicht. Bei weiteren 9 Patienten (24%) erfolgte dies mit Alteplase. In einem Fall wurde die Antikoagulation mehrmals umgesetzt. Initial erhielt der Patient einen Heparinperfusor, bei V.a. Heparin-induzierte Thrombozytopenie wurde zunächst auf Argatroban umgestellt und im Verlauf auf Empfehlung der Hämostaseologie nach stabiler Blutungssituation nach Interruptio auf

Danaparoid umgestellt. 25 Patienten (67,5%) wurden im Verlauf auf Marcumar mit einem Ziel-INR von 2 bis 3 eingestellt. Lediglich ein Patient wurde bei Allergie auf Marcumar auf Rivaroxaban umgestellt.

Zum Zeitpunkt der Entlassung war somit bei 25 Patienten bereits die Umstellung auf einen oralen Vitamin K-Antagonisten erfolgt. 14 (38%) erhielten noch niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung mit der Empfehlung zur Umstellung auf einen oralen Vitamin K Antagonisten in der Nachbetreuung. 1 Patient wurde mit Danaparoid entlassen. 17 (46%) hatten Aspirin und 7 Patienten (19%) Clopidogrel in der Entlassungsmedikation.

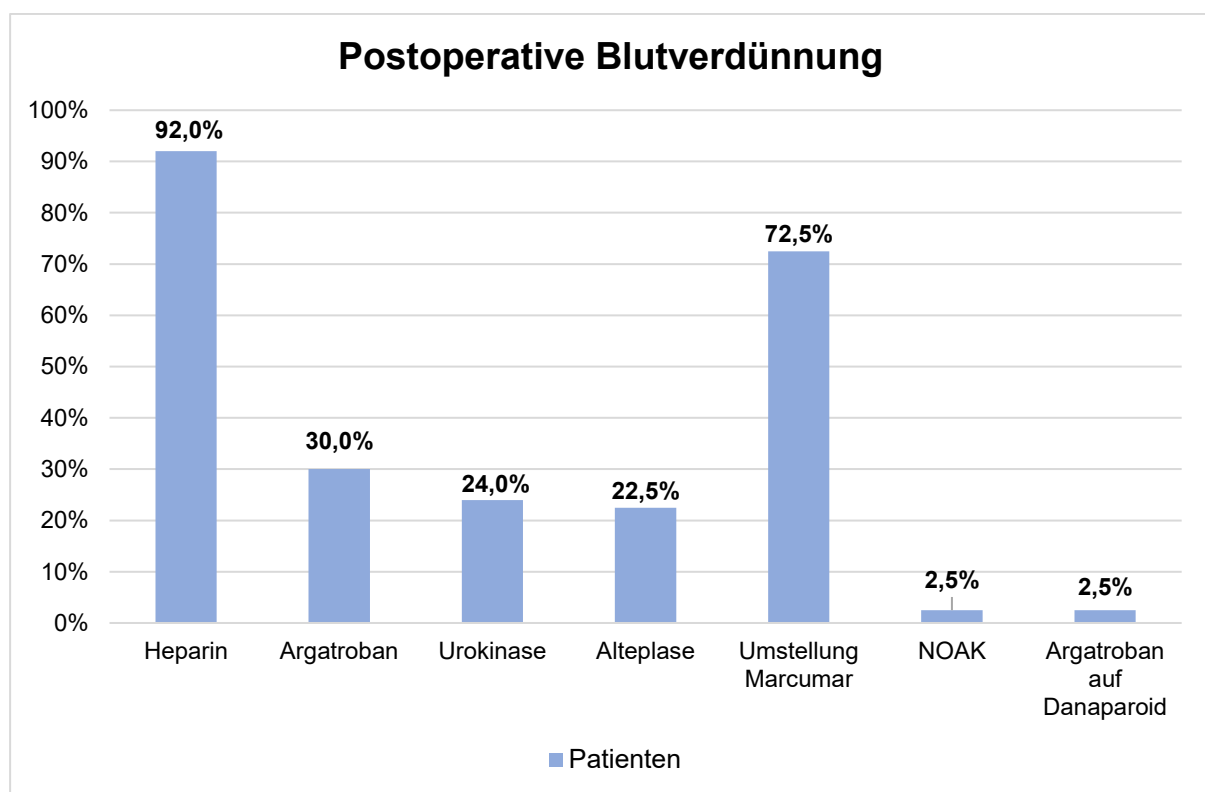


Abb. 11: Postoperative Blutverdünnung (Mehrfachnennungen möglich)

3.6 Nachsorge-Management

28 der operierten Patienten (76%) wurden in der hämatologischen und chirurgischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Regensburg im Durchschnitt für 11 Monate (Zeitraum: 1 bis 64 Monate; Median: 7 Monate) nachbeobachtet, bei 8 Patienten wurden keine Briefe zur Nachsorge im System gefunden. Unter Nachsorge wird in

dieser Arbeit der Zeitraum zwischen der Entlassung nach Erstdiagnose sowie Behandlung der akuten Pfortaderthrombose am Universitätsklinikum Regensburg verstanden und dem letzten verfügbaren Datum, an dem es Unterlagen bzw. einen Vermerk im System für den jeweiligen Patienten gibt (z.B. durchgeführte Sonographie, Sprechstunde Gastroenterologie oder Chirurgie).

1 Patient mit Z.n. Shunt-Chirurgie (3%) entwickelte während der Nachsorge eine portale Hypertension, im Sinne von neu aufgetretenen Ösophagusvarizen aufgrund eines Shunt-Verschlusses. Insgesamt 5 Patienten (13,5%) erlitten eine Re-Thrombose: davon erlitten 3 Patienten Shunt-Verschlüsse, 1 Patient eine erneute akute Pfortaderthrombose und ein Patient einen erneuten Milzinfarkt.

19 Patienten wurden während der Nachsorge engmaschig von der Gerinnungsambulanz am Universitätsklinikum Regensburg untersucht, um eine Thrombophiliediagnostik durchzuführen / abzuklären sowie bei Bestätigung die Antikoagulantien anzupassen.

6 Patienten (2 Patienten Z.n. Shunt-Operation, 2 Patienten Z.n. Thrombektomie sowie 2 Patienten Z.n. Shunt/Thrombektomie) mussten im Nachbeobachtungszeitraum für Folgeeingriffe re-hospitalisiert werden:

- 1 Patient erlitt nach einer Shunt-Operation, einer zusätzlich erforderlichen Thrombektomie mit Shunt-Neuanlage und 4 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation (Vitamin K Antagonist) 12 Monate später eine erneute akute Pfortaderthrombose und erhielt eine angiografische transkutane transhepatische Thrombektomie und Lyse.
- 2 Patienten präsentierten sich mit einem Shuntverschluss und Zeichen der portalen Hypertension mit Ösophagusvarizen III-IV° 8 Monate und 1 ½ Jahre postoperativ. Beide wurden durch angiografische Milzembolisationen behandelt.
- 1 weiterer Patient erlitt während der Nachsorge 14 Monate nach Shunt-Operation einen Shunt-Verschluss und erhielt eine 2-seitige Neuanlage eines spleno-renalen Shunts und eine Cholezystektomie.

- 2 Patienten präsentierten sich erneut mit rezidivierenden Oberbauchschmerzen: 1 Patient erlitt 18 Monate nach Shunt-Operation einen Milzinfarkt und ein weiterer Patient nach Shunt/Thrombektomie, progredienter Pfortaderthrombose und kavernöser Transformation hatte eine chronische Cholezystitis.

Diese 6 Patienten hatten durch zusätzliche Krankenhausaufenthalte einen deutlich längeren Nachsorgezeitraum zu verzeichnen. Im Durchschnitt betrug die Nachsorge bei diesen Patienten 27 Monate (Minimum: 11 Monate, Maximum: 64 Monate).

Bei Patienten ohne zugrundeliegende Pathologie der Pfortaderthrombose, adäquaten venösen Fluss in der Dopplersonografie, im Kontrastmittel CT oder MRT-Screening, wurde die Antikoagulation nach 6 bis 12 Monaten beendet.

3.7 Rekanalisationserfolg und Outcome

Das Outcome des am Universitätsklinikum Regensburg angewendeten Therapiealgorithmus bei akuter nicht-zirrhotischer, nicht-maligner Pfortaderthrombose wurde einerseits bei Entlassung aus dem Krankenhaus bewertet, sowie für den Zeitraum der Nachsorge. Der Therapiealgorithmus besteht aus einer so frühzeitig wie möglich begonnenen vollen Antikoagulation in Form einer Tripeltherapie in Kombination mit interventionellen, operativen oder Hybridverfahren, angepasst an den individuellen Patienten.

3.7.1 Rekanalisationserfolg bei Entlassung

Insgesamt wurden 37 Patienten operiert: 15 Patienten erhielten ausschließlich operative Thrombektomien als operative Intervention, 8 Patienten eine alleinige Shunt-Operation und 9 ein kombiniertes Verfahren mit Shunt/Thrombektomien. 5 Weitere Patienten erhielten Dünndarmresektionen als Hauptoperation und zusätzlich in 4 von 5 Fällen interventionelle Verfahren, die die Rekanalisierung unterstützen.

Um das Outcome bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Regensburg beurteilen zu können, wurde die Bildgebung bei Entlassung im Vergleich zur Bildgebung bei Erstdiagnose verglichen und die dazu angefertigten Skizzen studiert. Dabei wurden die CT- und/oder Duplexsonographie-Bilder für beide Zeitpunkte herangezogen und

dahingehend analysiert, ob die Pfortader und eventuell mitbeteiligte Venen rekanalisiert waren.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist das Ausmaß der akuten Pfortaderthrombose (extrahepatisch / intrahepatisch; linke / rechte Äste der Pfortader; bis in den Confluens reichend) festgehalten worden sowie die Mitbeteiligung angrenzender Venen, wie der Vena mesenterica superior (67,5% Patienten) und der Vena lienalis (25% der Patienten) (siehe Tabelle 2, Lokalisation der Thrombose). Für die Thrombektomie und Dünndarmoperationen ist die Vergleichbarkeit der Bildgebung besonders wichtig. Häufig war zum Zeitpunkt der Entlassung die Pfortader vollständig frei, die restlichen Venen zeigten Restthromben oder waren verschlossen.

Als gutes Outcome bei Shunt-Operationen wurde der technische Rekanalisationserfolg „offener Shunt“ genommen. Eine frustrane Shunt-Operation und eine als erfolglos eingeschätzte Shunt-Neuanlage bei aufgetretenem Shunt-Verschluss, wurden als negativ bzw. kein technischer Erfolg bewertet. Bei den Shunt/Thrombektomien (S/T) wurden die Thrombektomien zum großen Teil nur unterstützend durchgeführt, sodass auch hier vor allem die Shunt-Operationen bewertet wurden. Die Auswertungstabelle mit den Kriterien für die Einteilung in das Outcome in „gut“, „partiell“ und „kein Erfolg“ befindet sich im Anhang (Anhang, Tabelle 14).

In dieser Arbeit konnte mittels chirurgischer Intervention eine Rekanalisationsrate bei Entlassung von 83,8% erzielt werden. Zu einer totalen Rekanalisation kam es in 19 Fällen (51,3%) und eine partielle Rekanalisation wurde bei 12 Patienten (32,5%) erreicht. Alleinige Shunt-Operationen verzeichneten einen kompletten technischen Erfolg: der Shunt war zum Zeitpunkt der Entlassung offen, zeigte eine gute Perfusion und war regelrecht darstellbar. Thrombektomie-Operationen ermöglichten 80% der Patienten eine Rekanalisation. Eine ähnliche Rate erreichten die kombinierten Shunt/Thrombektomie-Operationen. 4 der 5 Patienten, die als Hauptoperation eine Dünndarmresektion erhielten und zusätzlich radiologisch interventionelle Maßnahmen (wie z.B. mechanische Thrombektomien und Lysekatheter) verzeichneten einen Rekanalisationserfolg.

Operation:	Thrombektomie	Shunt	S/T Kombiniert	Dünndarm- resektion	Alle op. Patienten
	N= 15	N= 8	N= 9	N= 5	$\Sigma N= 37$
Outcome:					
Gut (+)	5	8	5	1	19/37 = 51,3%
Partiell/ Gut (++/-)	2	-	1	2	5/37 = 13,5%
Partiell (+/-)	5	-	1	1	7/37 = 19%
Kein Erfolg (-)	3	-	2	1	6/37 = 16,2%
Rekanalisa- tionsrate	12/15 80%	8/8 100%	7/9 77,8%	4/5 80%	31/37 $\Sigma = 83,8\%$

Tabelle 12: Rekanalisationserfolg / Outcome bei Entlassung

In 6 Fällen kam es zu keinem Rekanalisationserfolg:

- 1 Patient mit Dünndarmresektion, bei dem weder eine Anlage eines Lysekatheters noch eine weitere radiologisch interventionelle Maßnahme möglich war.
- 3 Patienten mit frustranen Operationen, davon zwei Patienten mit Thrombektomien und ohne weitere interventionelle Verfahren. 1 Patient mit frustranem Shunt-Versuch.
- 1 Patient mit Exitus letalis aufgrund einer wiederholten Darmischämie und Sepsis.
- 1 Patient mit progredienter Pfortaderthrombose nach Shunt/Thrombektomie. Bei diesem Patienten kam es zu multiplen Re-Thrombosen an unterschiedlichen Lokalisationen und unterschiedlichen Ausmaßes. Es folgten

mehrere Thrombektomien im Verlauf, doch schlussendlich war keine weitere Intervention mehr möglich.

Insgesamt waren bei 24 Patienten (65%) während des Intensiv-/Krankenhausaufenthalts operative Folgeeingriffe erforderlich. In 11 (30%) Fällen waren Folgeeingriffen aufgrund von Re-Thrombosen oder einem Progress der Thrombose indiziert. Das Outcome dieser Fälle war in der Mehrheit der Fälle gut: 90% waren anschließend rekanalisiert (54,5% partiell, 36,5% total). Der Progress der Thrombose konnte mithilfe der Folgeeingriffe aufgehalten werden. 1 Patient verstarb aufgrund einer Sepsis und einem hämorrhagischen Schock.

3.7.2 Rekanalisationserfolg während der Nachsorge

Die Überlebensrate während des Nachbeobachtungszeitraums betrug 100%. Da 1 Patient noch vor Entlassung verstarb, wurden 36 Patienten während der Nachsorge betreut. Die Rekanalisationsrate in der Nachsorge lag bei 80,6% (53% totale Rekanalisation und 27,6% partielle). 29 Patienten, der anfangs 37 operierten Patienten, hatten somit ein gutes Operationsergebnis / Outcome aufgrund ihrer Behandlung am Universitätsklinikum Regensburg zu verzeichnen.

Um das Outcome während der Nachsorge zu bestimmen, wurde die Bildgebung bei Entlassung mit der letzten verfügbaren Bildgebung während der Nachsorge verglichen. Wenn keine neuere Bildgebung vorlag, wurde dasselbe Outcome wie bei der Entlassung angenommen. Es wurden die Auswertungskriterien wie für das Outcome bei Entlassung angewendet (Tabelle 14 im Anhang).

Operation:	Thrombektomie	Shunt	S/T Kombiniert	Dünndarm	Alle op. Patienten
	N= 14	N= 8	N= 9	N= 5	$\Sigma N= 36$
Outcome:					
Gut (+)	5	8	4	2	19/36 = 53%
Partiell/ Gut (++/-)	3	-	-	2	5/36 = 13,8%
Partiell (+/-)	4	-	1	-	5/36 = 13,8%
Kein Erfolg (-)	2	-	4	1	7/36 = 19,4%
Rekanalisa- tionsrate	12/14	8/8	5/9	4/5	29/36
	85,7%	100%	55,5%	80%	$\Sigma = 80,6\%$

} 27,6%

Tabelle 13: Outcome Rekanalisationserfolg bei der Nachsorge

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Rekanalisationsraten mit Stand der Forschung

Die nicht-maligne, nicht-zirrhatische Pfortaderthrombose ist eine seltene, aber potenziell tödliche Erkrankung, die eine schnelle und effiziente Behandlung erfordert. Das primäre Ziel der Therapie der akuten Pfortaderthrombose sollte die Wiederherstellung der Durchgängigkeit des portalvenösen Systems und die damit einhergehende Vermeidung von Darmischämien sowie portaler Hypertension sein. Weiterhin stehen die Identifikation und Therapie bestehender Risikofaktoren im Vordergrund.

Derzeit stehen mehrere therapeutische Optionen zur Verfügung: die Antikoagulationstherapie, lokale/systemische Thrombolyse, interventionelle oder chirurgische Thrombektomie und eine Kombination dieser Verfahren²⁵. Bisher gibt es nur vereinzelt Studien zur komplexen Behandlung der akuten nicht-zirrhatischen, nicht-malignen Pfortaderthrombose. In der Literatur überwiegt der Anteil an retrospektiven Studien und Fallberichten zur alleinigen Antikoagulationstherapie. Jedoch besteht in letzter Zeit ein zunehmendes Interesse an der interventionellen Behandlung der akuten Pfortaderthrombose, sodass viele retrospektiven Studien^{63,69,84–86} zu interventionell-radiologischen Verfahren veröffentlicht wurden. Vereinzelt wurden chirurgische Verfahren diskutiert²⁷.

Die vorliegende Studie leistet einen Beitrag zur Forschung der möglichen Behandlungsmethoden für die nicht-maligne, nicht-zirrhatische Pfortaderthrombose. Sie ist die einzige größer angelegte retrospektive Analyse, bei der die hybride Therapie aus der sofortigen Gabe von Antikoagulanzen bei gesicherter Diagnose sowie einem chirurgischen Verfahren besteht. Zusätzlich finden in einigen Fällen auch interventionell-radiologische Verfahren Anwendung.

Antikoagulation

Die Studien zur alleinigen Antikoagulationstherapie waren insofern wegweisend, dass die Antikoagulation zur Therapie der 1. Wahl avancierte und auch in die EASL und AASLD-Therapierichtlinien aufgenommen wurden.^{65,87} Insbesondere zeigte sich die

frühzeitige Gabe von Antikoagulanzen bei Erstdiagnose erfolgsversprechender als eine Gabe, die deutlich später erfolgte.^{11,88,89} Der frühe Beginn der Antikoagulation ist entscheidend, da die Rekanalisationsrate bei Therapie in der ersten Woche von 69% auf 25% bei Therapiebeginn in der zweiten Woche sinkt.⁸⁸ Aus diesem Grund ist es sinnvoll, eine medikamentöse Antikoagulation so schnell wie möglich nach erfolgter Erstdiagnose einzuleiten. Aufgrund der Erfahrungswerte in der akuten Phase der Pfortaderthrombose erhalten alle Patienten, sobald die Diagnose der akuten Pfortaderthrombose gesichert ist, standardmäßig eine antikoagulative Therapie. Diese besteht seit 2016 aus drei Komponenten: zusätzlich zum Heparin oder Argatroban gibt es eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel. Diese Therapie wird auch fortgeführt, wenn eine chirurgische Intervention erforderlich wird. Denn die Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Regensburg hat die Erfahrung gemacht, dass der Nutzen dieser starken Antikoagulation dem Risiko eines intraoperativen Blutverlustes überwiegt bzw. die Patienten aufgrund ihrer akuten prothrombotischen Situation trotz Tripeltherapie keine vermehrten perioperativen Blutungskomplikationen aufweisen. Zum Einsatz von ASS oder Clopidogrel in der Frühphase findet sich kaum eine Aussage in bisherigen Studien oder den EASL-Richtlinien von 2016 oder den amerikanischen Richtlinien von 2020.⁹⁰ In der Auswertung der Behandlungsschemata zeigte sich, dass mehrere der Patienten mit akuter Pfortaderthrombose Heparin-nonresponder waren (25% der Fälle). Auch Randi et al. hatten eine ähnliche Prozentzahl in ihrer retrospektiven Studie zu verzeichnen.⁴⁷ Die Ursache dessen ist noch nicht ausreichend untersucht. Eine Erklärung könnte eine durch die Pfortaderthrombose reduzierte Syntheseleistung der Bildung von Antithrombin in der Leber sein, ohne dass andere Indikatoren einer verminderten Leberleistung laborchemisch bereits nachweisbar wären.

Die frühe systemische Antikoagulation als Monotherapie der akuten nicht-zirrhischen, nicht-malignen Pfortaderthrombose erreicht in etwa 39 % der Fälle eine komplette Rekanalisation der Pfortader.^{11,91} Die Vorteile der reinen Antikoagulationstherapie liegen darin begründet, dass die schnelle Gabe von Antikoagulantien dabei hilft, das Fortschreiten des thrombotischen Prozesses aufzuhalten^{24,87} sowie deutlich geringere Blutungskomplikationen als andere Therapieansätze zu erzielen.^{11,86} Weiterhin senkt

laut einer Studie von Grisham et al. der frühe Einsatz der Antikoagulation die Mortalitäts- und Morbiditätsrate und erhält die Darmvitalität.⁹² Erstdiagnostizierende Zuweiser sollten daher bei Diagnose einer akuten Pfortaderthrombose sofort eine Antikoagulation einleiten, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Dies ist insbesondere wichtig, bevor sie den Patienten zur weiteren Behandlung in ein spezialisiertes Zentrum verlegen, auch wenn eine spätere Operation geplant ist. Zudem ist eine enge Absprache mit dem spezialisierten Krankenhaus sinnvoll, um das weitere Vorgehen zu besprechen.

Hingegen zeigen neuere Studien einen positiven Effekt der Verwendung interventioneller Verfahren auf das Outcome der Thromboseereignisse^{84,86,93} und weisen höhere Rekanalisationsraten im Vergleich zur Monotherapie auf.

Interventionelle Verfahren

Eine aktuelle multizentrische Studie von Rössle et al.⁸⁶ aus dem Jahr 2020 zeigte beim Vergleich von medikamentöser und interventioneller Behandlung bei 65 Patienten eine niedrige prozedurbedingte Mortalität und eine hohe Erfolgsrate der interventionellen Behandlung im Vergleich zur Therapie der ersten Wahl. In dieser Studie wurden 65 Patienten eingeschlossen, bei denen eine akute nicht-zirrhatische, nicht-maligne akute Pfortaderthrombose diagnostiziert wurde. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. 30 Patienten wurden mit einer Antikoagulation behandelt und 35 Patienten erhielten zusätzlich ein interventionelles Verfahren. Bei allen Patienten wurde so frühzeitig wie möglich nach Erhebung der Erstdiagnose eine Antikoagulation begonnen. Als Intervention erfolgte eine transjuguläre mechanische Thrombektomie mit anschließender Lyse mit Urokinase. Nach der Entlassung aus dem Akut-Krankenhaus zeigte sich in der Gruppe der Antikoagulation eine partielle Rekanalisationsrate von 7% und eine vollständige Rekanalisationsrate von 30%, respektive in der Gruppe der interventionellen Therapie 17% und 54% (gesamter Rekanalisationserfolg von 71%).⁸⁶

Eine weitere Studie von Wang et al. mit 9 Patienten beschäftigt sich mit der Kombination aus Antikoagulation und Katheter-assoziiierter Thrombektomie.⁹³ Klinger et al. analysierten retrospektiv 17 Patienten mit akuter nicht-zirrhatischer, nicht-

maligner Pfortaderthrombose und schlossen, dass für diese Patientengruppe die Kombination aus Antikoagulation und transjugulärer Thrombektomie sowie lokaler Fibrinolyse effektiv und sicher sei. Je nach Rekanalisationserfolg wurde ein TIPS erforderlich. Die Hauptindikation der Kombination dieser Verfahren war eine drohende Darmischämie. Der technische Rekanalisationserfolg lag nach den Eingriffen bei 94%, nach 1-2 Jahren lag die Rekanalisierungsrate noch bei 88,2%. Bei zwei Patienten musste dennoch in der Folge einer Darmischämie eine Darmteilresektion erfolgen. In der medianen Nachbeobachtungszeit von 28,6 Monaten entwickelte keiner der Patienten eine relevante portale Hypertension. Zu bedenken bleibt, dass Patienten mit Nachweis einer JAK-2 Mutation häufiger Re-Thrombosen erleiden.⁸⁴

In Studien mit isolierten interventionellen Verfahren zur Behandlung von nicht-zirrhotischer, nicht-maligner Pfortaderthrombose konnte gezeigt werden, dass Rekanalisationsraten bis zu 75% erreicht werden können.⁹⁴ Bei hybriden Verfahren der antikoagulatorisch-interventionellen Therapie sind Rekanalisationsraten von 71%-88%^{84,86} mit mechanischer Thrombektomie bzw. 80% mit operativer Thrombektomie²⁷ im Vergleich zur isolierten Antikoagulationstherapie möglich. Die invasive Rekanalisation ist jedoch bei einigen Autoren mit signifikant höheren Raten schwerer hämorrhagischer Komplikationen verbunden.^{86,94,95} Rössle et al. postulieren, dass im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Antikoagulation die interventionelle Behandlung die Rekanalisationsraten verdoppelt, dieser Erfolg jedoch auf Kosten erhöhter Blutungskomplikationen erfolgt.⁸⁶ Somit zeigen die neuen Studienergebnisse, dass Patienten mit einer akuten Pfortaderthrombose von einer Kombination bestehend aus Intervention und Antikoagulation profitieren.^{94,96}

Am Universitätsklinikum Regensburg konnten sich interventionelle Verfahren nicht als alleinige Behandlungsmethoden beweisen, sodass stets eine Kombination mehrerer Verfahren je nach Einzelfall bewertet wurde, anhand des erwarteten besten Outcomes.

Der Vergleich der Rekanalisationsraten von interventionellen Studien gestaltet sich schwierig, da viele verschiedene radiologisch-interventionelle und zum Teil auch chirurgische Verfahren durchgeführt wurden, häufig auch mehrere Verfahren innerhalb einer Studie. Auch variiert der Zeitraum, ab wann mit der Behandlung begonnen wird:

sofort oder erst nach gescheiterter Antikoagulation. Außerdem darf in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, dass die akute Pfortaderthrombose eine multifaktorielle Erkrankung ist und jeder Patient individuelle / spezifische Komorbiditäten aufweist, die es bei der Auswahl der geeigneten Therapieoption zu berücksichtigen gilt.

In der Übersichtsarbeit von Lang et al. mit dem Titel „Clinical Management of Acute Portal/Mesenteric Vein Thrombosis“, wird die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit der erforderlichen Fachabteilungen, insbesondere der Chirurgie, Radiologie und Inneren Medizin verdeutlicht. Zudem wird bei Pfortaderthrombosen ohne zugrundeliegende Leberzirrhose oder solides Malignom, jedoch bei Vorliegen einer vollständigen Pfortaderthrombose oder auch bei Patienten mit Symptomen wie abdominalen Schmerzen ein aggressiveres Therapiemanagement mittels interventioneller Therapie empfohlen. Häufiger erfolgt eine Kombination aus einer mechanischen Thrombektomie via transhepatischen oder transjugulären Zugangsweg und einer lokalen Lysetherapie. Sollte die interventionelle Therapie nicht erfolgreich sein oder per se nicht möglich sein, z.B. aufgrund der Ausdehnung der Pfortaderthrombose, ist eine Operation bzw. auch Hybrid-Operation indiziert.²⁵

Chirurgische Interventionen

Chirurgische Eingriffe zur Behandlung der akuten Pfortaderthrombose werden bis dato in der Literatur angesichts der hohen Rate thrombotischer Rezidive, der hohen Morbidität und Mortalität nicht empfohlen⁹⁷ und sehr selten durchgeführt. Daher existieren auch kaum Vergleichsdaten zu der vorliegenden Arbeit. Bei einer akuten Pfortaderthrombose sollte eine Laparotomie mit möglicher chirurgischer Thrombektomie in Betracht gezogen werden, wenn trotz konservativer / interventioneller Maßnahmen eine fortschreitende mesenteriale Ischämie besteht.⁸⁷ Laut einer Studie aus dem Jahr 2003 erzielt die chirurgische Thrombektomie eine nur 30%-ige Rekanalisation und sei mit einem höheren Re-Thromboserisiko vergesellschaftet, insbesondere wenn die Operation später als 30 Tage nach dem ersten Auftreten der Symptome / Erstdiagnose durchgeführt würde.²⁶ Chirurgische Eingriffe wie die Thrombektomie oder die Shunt-Operation sind invasiver als

radiologisch-interventionelle Maßnahmen und mit spezifischen prozedurbedingten Komplikationen verbunden.⁸⁷ In den meisten Fällen ist von einer thrombusinduzierten Intima-Entzündung auszugehen, die mit einem deutlich erhöhten Re-Thrombosierungsrisiko behaftet ist.⁹⁸ Ein sofortiger operativer Eingriff ist allerdings indiziert, bei Vorliegen eines akuten Abdomens und wenn bei der Bildgebung der Erstdiagnose eine Darmischämie oder Darmperforation vorliegt.^{11,25,65,86} Zur chirurgischen Intervention gehört eine Laparotomie mit möglicher Darmteilresektion. Je nach Ausmaß der Thrombose und intraoperativer Situation kann eine chirurgische Thrombektomie der Portalvene / Mesenterialvene vorgenommen werden.^{25,99}

Als eigenständige Behandlungsmethode der akuten Pfortaderthrombose werden chirurgische Verfahren in der Literatur bisher nur in einer retrospektiven Studie diskutiert, die auch am Universitätsklinikum Regensburg von Loss et al. durchgeführt wurde. Diese Studie weist ein deutlich kleineres Patientenkollektiv auf, da lediglich 5 Patienten eingeschlossen wurden. In dieser Studie fiel die Wahl auf den Weg eines aggressiveren Therapieregimes. Fünf Patienten mit symptomatischer akuter oder subakuter Pfortaderthrombose erhielten primär eine explorative Laparotomie. Anschließend erfolgte eine mechanische Thrombektomie mittels eines chirurgischen Instruments und Absaugvorrichtung. Als nächsten Schritt wurde über die Vena mesenterica superior via Venotomie ein Aspirationskatheter und falls erforderlich ein Angioplastie-Ballon eingebracht, sodass eine interventionelle Thrombektomie erfolgen konnte. Falls das Ergebnis, bedingt durch eine Rest-Thrombose oder weiterhin reduzierten Blutfluss nicht zufriedenstellend war, wurde die Therapie um einen Lysekatheter in der VMS ergänzt. Über diesen Katheter wurde postoperativ Urokinase oder Alteplase für 4 oder 5 Tage appliziert. Nach durchschnittlich 8,5 Tagen wurde auch der operativ eingebrachte Lysekatheter entfernt. Insgesamt war bei 4 von 5 Patienten dieses hybride Verfahren erforderlich. Ein Patient erhielt aufgrund einer Re-Thrombose am ersten postoperativen Tag einen perkutanen transhepatischen implantierten Lysekatheter. In allen Fällen konnte durch die Therapie eine vollständige Rekanalisation erreicht werden und keiner der Patienten entwickelte in der medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten eine portale Hypertension. Die Autoren folgerten, dass bei vor allem „zuvor gesunden Patienten mit einer langen

Lebenserwartung, ohne relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen für größere Interventionen oder Operationen und einer bestätigten akuten Pfortaderthrombose (Erstdiagnose nach < 7 Tagen)“ als auch bei Miteinbezug der intrahepatischen Pfortaderäste, das vorgeschlagene Hybridverfahren Anwendung finden sollte, da das Outcome und die Vorteile für diese Patientin überwiegen gegenüber den Risiken der Eingriffe, wie den Blutungskomplikationen.²⁷

Der Therapiealgorithmus des Universitätsklinikums Regensburg wurde anhand von Erfahrungswerten und vorherigen Studien, wie z.B. Loss et al., erstellt. Dieser besteht aus einer so frühzeitig wie möglich begonnenen vollen Antikoagulation in Form einer Tripeltherapie in Kombination mit interventionellen, operativen oder Hybridverfahren, angepasst an den individuellen Patienten. Damit dieser Therapiealgorithmus bestmöglich umgesetzt wird, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit essenziell, welche nur spezialisierte Zentren leisten können.

4.2 Outcome des untersuchten Patientenkollektivs

In der vorliegenden Studie war bei 35% der Fälle noch am Tag der Diagnose eine Notfall-Operation aufgrund einer akuten Darmischämie indiziert mit notwendiger Darmteilresektion. Insgesamt wurden 37 Patienten operiert. Bei 22 Patienten war eine Thrombektomie als operative Intervention indiziert, davon waren zwei frustran. 17 Patienten qualifizierten sich zu einer Shunt-Operation, davon war eine Operation frustran. Eine Kombination aus Shunt-Operationen und Thrombektomien erhielten 9 Patienten. Insgesamt erhielten 20 Patienten einen Lysekatheter. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv kam es in 11 (30%) der Fälle zu Folge-Eingriffen während des Intensiv-Aufenthaltes, aufgrund von Re-Thrombosen oder einem Progress der Thrombose.

Es war keine erhöhte Mortalität aufgrund der chirurgischen Eingriffe zu verzeichnen. Bei einem Patienten kam es innerhalb von drei Tagen nach Erstdiagnose zum Exitus Letalis. Die zugrundeliegende Todesursache war in diesem Fall durch eine erneute Darmischämie bedingt, der Patient verstarb an einem septisch / hämorrhagischen Schock. Während der am Uniklinikum Regensburg durchgeführten Operationen kam es daher nur zu einer schwerwiegenden Blutungskomplikation, obwohl die Patienten

alle zuvor eine medikamentöse Antikoagulation erhalten hatten. Auch bei dem hybriden interventionellen Therapieansatz von Klinger et al., bestehend aus einer Kombination aus Antikoagulation und transjugulärer Thrombektomie sowie lokaler Fibrinolyse, traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf.⁸⁴ In dieser Arbeit konnte mittels chirurgischer Intervention eine Rekanalisationsrate von 83,8% erreicht werden, bei 12 von 37 Patienten (32,5 %) erfolgte eine partielle Rekanalisation und bei 19 Patienten (51,3%) eine totale Rekanalisation. Hohe Rekanalisationsraten ohne schwerwiegende Komplikationen sind also trotz hybriden interventionellen Maßnahmen möglich. Es bleibt hierbei die Frage, ob generell die Komplikationsraten durch die Expertise der Behandler eingedämmt werden können und somit diese komplexen Behandlungen nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollten.

Die Erstdiagnose der akuten Pfortaderthrombose wurde in der Mehrheit der Fälle (25 Fälle / 62,5%) extern gestellt, die dann zu einem späteren Zeitpunkt die hybride-chirurgische Intervention am Universitätsklinikum Regensburg erhielten. Eine zweite Bildgebung erfolgte stets in domo. Davon wurden ca. 63% innerhalb von zwei Tagen nach erfolgter Erstdiagnose zur weiteren Behandlung an das Universitätsklinikum überwiesen. Bei 18% der extern diagnostizierten Fälle belief sich dieser Zeitraum im Schnitt auf zwei Wochen, weitere vier Fälle wurden mehr als einen Monat nach Erstdiagnose und Erstbehandlung überwiesen, weil es zu keiner oder nur einer partiellen Rekanalisation kam oder erneute Re-Thrombosen aufgetreten sind. Bei zwei weiteren Patienten belief sich der Zeitraum auf 8 Monate. In solchen Fällen sind alternative Behandlungsoptionen indiziert^{11,69,84}, jedoch stellt sich die Frage, ob es nicht sinnvoll ist, Patienten nach erfolgter Erstdiagnose sofort an ein spezialisiertes Krankenhaus zu überweisen, das über eine langjährige Expertise / Kompetenz in der Behandlung von Lebererkrankungen verfügt. Hollingshead et al. vermuteten in ihrer retrospektiven Studie einen Zusammenhang zwischen der Dauer einer erfolglosen Antikoagulationstherapie und dem Zeitpunkt, an dem ein interventionelles Verfahren begonnen wurde, und den hohen Komplikations- und Mortalitätsraten in ihrer Studie.¹⁰⁰

Im Gegensatz dazu war es einigen Autoren ein besonderes Anliegen, unabhängige Einflussfaktoren zu untersuchen, die erklären, warum es nach erfolgreicher Therapie nur zu einer partiellen oder gar keiner Rekanalisation kommt. In Hinblick auf die

Erfolgswahrscheinlichkeit einer reinen Antikoagulationstherapie wurden prädiktive Faktoren identifiziert, die mit einer geringen Chance auf Rekanalisation des Gefäßes einhergehen. Hierzu zählen der verspätete Therapiebeginn durch antikoagulative Maßnahmen, das Vorhandensein von mehr als einem prothrombotischen Auslöser und die Kombination einer Thrombose der Vena lienalis mit bestehender Aszites.^{11,88} In der Literatur zur radiologisch-interventionellen Therapie sind weitere Faktoren identifiziert worden, die eine nur teilweise Rekanalisation erklärten sowie einen Einfluss auf das spätere Auftreten von portalen hypertensiven Komplikationen hatten: Aszites bei der Erstdiagnose, die asymptomatische Form der Thrombose, die Ausbreitung der Thrombose auf die Milz- oder Mesenterialvene, ein myeloproliferatives Syndrom und Anämie.⁸⁵ Weiterhin prognostizierte das Vorhandensein einer JAK2-V617F-Mutation sowohl den kurzfristigen als auch langfristigen technischen Erfolg sowie die Re-Thrombose Wahrscheinlichkeit.⁸⁴ Einflussfaktoren auf den Behandlungserfolg lassen sich also auf das Ausmaß der Thrombose bzw. deren Ausweitung / Ausbreitung, Symptome bei der Erstdiagnose und ursächliche zugrundeliegenden thrombophilen Erkrankungen einteilen. Diese in der Literatur genannten prädiktiven Faktoren auf einen negativen Behandlungserfolg liegen in einem besonderen Maße in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv vor und rechtfertigen daher möglicherweise ein aggressives Vorgehen mittels hybrid-chirurgischer Intervention, um einen dennoch guten Rekanalisationserfolg von 83,8% bei Entlassung bzw. 80,6% in der Nachsorge zu erzielen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Pfortaderthrombose wiesen 27 Patienten (67,5%) zusätzlich zur portalen Vene eine Thrombose der Vena mesenterica superior auf. In 10 Fällen (25%) zeigte sich zusätzlich eine Thrombose der Vena lienalis. In dieser retrospektiven Studie wiesen 13 Patienten (32,5%) eine zum Teil milde Form der Aszites auf, vier Patienten hatten eine Myeloproliferative Neoplasie und elf Patienten (27,5%) hatten mehr als zwei prothrombotische Faktoren sowie acht Patienten (20%) eine JAK2-V617F-Mutation. Das Outcome war bei 84% der Patienten gut. Bei jeder neu diagnostizierten Pfortaderthrombose gilt es zu entscheiden, ob unmittelbar oder im Verlauf eine radiologisch-interventionelle Rekanalisation vorgenommen, ein chirurgisches Verfahren indiziert oder ein rein konservativer Therapieversuch mit

Antikoagulanzen erfolgt.⁶⁴ Für diesen Therapiealgorithmus ist die Kontaktaufnahme mit einem entsprechenden Zentrum sinnvoll, denn die Therapieentscheidung sollte interdisziplinär unter Einbeziehung der interventionellen Radiologie, der Chirurgie und der Gastroenterologie erfolgen. Außerdem sollte das Zentrum über eine spezialisierte Gerinnungsambulanz verfügen, um gerinnungsbedingte Pathologien als Ursache der akuten Pfortaderthrombose zu identifizieren.

Kavernöse Transformation

Auch wenn nicht als Einflussfaktor auf den Behandlungserfolg gewertet (bei den vorherig genannten Studien), imponierte in dieser Arbeit bei 13 Patienten (32,5%) in der bildgebenden Diagnostik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine kavernöse Transformation der Pfortader. Dies ist sofern von Bedeutung, weil die retrospektiven Studien zum Thema dieser Arbeit alle Patienten mit einer kavernösen Transformation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der akuten Pfortaderthrombose ausgeschlossen haben. Daher wurde dieses Symptom nicht in den statistischen Analysen der möglichen Einflussfaktoren auf den Behandlungserfolg / Rekanalisationserfolg inkludiert. Dies liegt daran, dass in den meisten Studien eine strikte Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Pfortaderthrombose bei der Bildgebung vorgenommen wird.^{11,69,85,86,101} Die kavernöse Transformation der Pfortader ist definiert als die Bildung von venösen Kanälen innerhalb oder um eine zuvor thrombosierte Pfortader.¹⁰² Bei Sichtung von zumeist ausgeprägten Kollateralen im CT gehen viele Autoren davon aus, dass es sich um eine chronische Form der Pfortaderthrombose handelt.^{103,104} Allerdings ist sowohl von der klinischen Arbeit als auch von experimentellen Beobachtungen bekannt, dass sich die kavernöse Transformation innerhalb weniger Tage nach Bildung des frischen Thrombus entwickelt¹⁰⁵ und somit auch während einer Pfortaderthrombose mit akuter Symptomatik auftreten kann.¹⁰⁶ De Gaetano et al. beobachteten die Entstehung von Kollateralen zwischen 6-20 Tagen nach Auftreten der akuten Symptome.¹⁰² Qi et al. stellen verschiedene Phasen vor, die eine Pfortaderthrombose von einer akuten zu einer chronischen Form durchläuft. Kollateralen und Varizen können sich bereits früh und innerhalb weniger Wochen und somit noch vor dem Übergang in die chronische Phase der Pfortaderthrombose bilden, können also nicht nur zur chronischen Form

gezählt werden. Auch Ma et al. sind der Ansicht, dass eine kavernöse Transformation der Pfortader im frühen Stadium der Pfortaderthrombose auftreten kann. In manchen Patienten sind Kollateralen bereits innerhalb von 0-2 Tagen nach Symptombeginn sichtbar.¹⁰⁷ Dementsprechend ist ihrer Ansicht nach eine kavernöse Transformation für die Diagnose einer chronischen Pfortaderthrombose ungeeignet.¹⁰⁷ Die kavernöse Transformation korreliert allerdings signifikant mit dem Schweregrad des Pfortaderverschlusses (bei totalem Verschluss ist die Transformation deutlich häufiger anzutreffen als bei partiellen Verschluss) und mit der Mitbeteiligung der Vena mesenterica superior. Es gibt verschiedene Kategorisierungen der Pfortadervenenthrombose in der Literatur, wobei einige auf der Dauer der Symptome basieren, dem Ausmaß des (partiell / komplett) Verschlusses der Pfortader sowie die Mitbeteiligung / Ausdehnung auf benachbarte Venen, insbesondere der Vena mesenterica superior miteinbezieht.^{108–110} Eine eindeutige Definition, was jedoch eine akute Pfortaderthrombose ausmacht, fehlt in der Literatur bislang.¹⁰⁴ Es wird allgemein angenommen, dass die Pfortaderthrombose als akut angesehen werden kann, wenn die Symptome weniger als 60 Tage vor der Untersuchung im Krankenhaus auftreten.^{26,111} Diese zeitliche Klassifizierung des Auftretens der Symptome der akuten Pfortaderthrombose liegt dieser retrospektiven Arbeit zu Grunde. Das Erscheinungsbild einer akuten Thrombose variiert stark und reicht von einem asymptomatischen Zustand bis zum Vorhandensein einer lebensbedrohlichen intestinalen Ischämie und eines Infarkts.²² Dementsprechend kann eine akute Pfortaderthrombose auch asymptomatisch verlaufen und wird dann häufig als Nebentbefund diagnostiziert.¹¹² Eine Einordnung der diagnostizierten asymptomatischen Fälle in akut oder chronisch ist kaum möglich. Trotz der Tatsache, dass der kompensatorische Mechanismus des Kollateralkreislaufs hilfreich ist, um den gesamten prähepatischen Blutfluss aufrechtzuerhalten⁹, geht die Thrombusprogression und -ausdehnung weiter, was bei einigen Patienten zu fortschreitenden abdominalen Beschwerden führen kann. Dementsprechend könnten die Behandlungsoptionen / therapeutische Strategie der frühen Phase der kavernösen Transformation dieselben sein, wie für das akute Stadium der Pfortaderthrombose.¹⁰⁶

Die 13 Patienten mit akuter Pfortaderthrombose des Patientenkollektivs, die eine kavernöse Transformation bei der Bildgebung zeigten, wurden alle operiert. Davon qualifizierten sich 10 Patienten für eine Shunt-Operation (77%), 2 davon erhielten zusätzlich eine Thrombektomie und 1 eine alleinige Thrombektomie. Nach einem Jahr wurde ein Shunt-Verschluss mittels Shunt-Neuanlage behandelt. Ein Patient mit nur partiellem Erfolg, erhielt die Medikation einer lebenslangen Antikoagulation mit einem Vitamin K Antagonisten. Bei einem weiteren Patienten zeigte sich ein TIPS-Verschluss, der im Nachsorgezeitraum nur noch teilweise okkludiert war, die Pfortader zeigte sich jedoch regelrecht durchflossen.

Ösophagusvarizen/ signifikante portale Hypertension bei Erstdiagnose

Die portale Hypertension (PH) bezeichnet man als länger bestehende Steigerung des Blutdrucks im Bereich der Pfortader. Für eine klinisch signifikante portale Hypertension spricht das Vorhandensein von gastroösophagealen Varizen, Varizenblutung, Aszites (bei Abwesenheit nicht-hepatischer Ursachen) und/ oder das Vorhandensein großer portosystemischer Kollateralen in der Bildgebung.¹¹³ Varizenblutungen können sowohl bei akuter als auch bei chronischer PVT auftreten.⁸⁷

Die Therapie der akuten Pfortaderthrombose hat zum Ziel, das Ausbilden einer signifikanten portalen Hypertension zu verhindern oder zumindest den Prozess aufzuhalten. 10 Patienten zeigten bereits bei Erstdiagnose Anzeichen der portalen Hypertension, in Form von Ösophagusvarizen Grad III-IV und Fundusvarizen. 4 Patienten präsentierten sich bei Erstdiagnose zusätzlich mit gastroösophagealen Varizenblutungen. Aufgrund der vorliegenden Anatomie, des abgeschätzten Blutungsrisikos während der operativen Thrombektomie sowie des vermuteten frustrierten Rekanalisationsergebnisses bei diesen Patienten, entschied sich das behandelnde Ärzte-Team des Universitätsklinikums Regensburg interdisziplinär für die Anlage eines Shunts. Bei einem Patienten war aufgrund der intraoperativen Lage keine Shunt-Anlage möglich. Bei allen Patienten, die eine Shunt-Operation erhalten haben, war bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Regensburg der Shunt offen und regelrecht durchflossen. Nach einem Jahr erhielt ein Patient nach Shunt-Verschluss eine Shunt-Neuanlage. Alle entsprechend therapierten Patienten zeigten

im Verlauf eine Rückbildung der Ösophagusvarizen von initial Grad III-IV auf Grad I-II. Bei einem Patienten kam es im Nachsorgezeitraum zu gastrointestinalen Blutungen, sodass gastroscopische Varizenligaturen erforderlich wurden.

4.3 Ursachenforschung

Neben dem Wiederherstellen des portalen Flusses sind die Ursachenforschung und wenn möglich die Behandlung der zugrundeliegenden Risikofaktoren Ziele der Behandlung der akuten Pfortaderthrombose. Wirft man einen Blick in die Literatur, gibt es vielfältige Risikofaktoren, die für das Auftreten in Frage kommen. Ätiologisch begründet sind diese Ereignisse einerseits durch Leberfunktionsstörungen, prokoagulatorische Gerinnungsstörungen, entzündlich abdominale Geschehen, onkologische Erkrankungen und myeloproliferative Syndrome. Des Weiteren treten akute Pfortaderthrombosen gehäuft postoperativ nach chirurgischen Interventionen, insbesondere hepatobiliären Eingriffen und Splenektomien auf.^{111,114} In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit zugrundeliegender Leberzirrhose, onkologischen Erkrankungen, angeborene hepatischen Gefäßmalformationen, lebertransplantierte Patienten und unmittelbar, postoperative Pfortaderthrombosen z.B. nach Leberteileresektionen oder Splenektomie ausgeschlossen. In 4 Fällen (10%) konnte eine weiter zurückliegende Splenektomie (z.T. mehrere Jahre vorher) in der Krankengeschichte eruiert werden. Ob dies als eine mögliche (Teil-)Ursache für das Auftreten der akuten Pfortaderthrombose zu sehen ist, bleibt fraglich.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnte in 80% der Fälle ein Risikofaktor ausgemacht werden. Mögliche ursächliche Risikofaktoren in der zugrundeliegenden Arbeit unterteilten sich in lokale (37,5% der Fälle) und systemische Risikofaktoren (42,5% der Fälle). Diese ungefähre Gleichverteilung der möglichen Ursachen findet sich auch in der Literatur wieder.²⁴ Da die akute Pfortaderthrombose häufig aus einer Kombination lokaler intraabdomineller inflammatorischer Prozesse und systemischer prothrombotischer Risikofaktoren resultiert, gibt es nur selten einen einzigen Risikofaktor.^{22,64} Aus diesem Grund sollte bei der ätiologischen Diagnostik der akuten Pfortaderthrombose die Identifikation eines einzelnen Risikofaktors grundsätzlich nicht dazu führen, dass auf weitergehende diagnostische Maßnahmen verzichtet wird.² Bei allen Patienten unklarer Pfortaderthrombose-Ätiologie erfolgte im Verlauf der

Behandlung eine ausgedehnte Gerinnungsdiagnostik. Eine differenzierte Aufschlüsselung und Analyse der Thrombophilien und hämato-onkologischen Pathologien wurde in dieser Studie vorgenommen. Insgesamt wiesen 7 Patienten mehr als 2 hämato-onkologische Pathologien auf und 4 Patienten mehr als 2 Thrombophilien auf, die als mögliche Hauptursachen der akuten Pfortaderthrombose identifiziert wurden. In 50% aller Fälle (20/40) konnten eine oder mehrere mögliche Ursachen für das Auftreten der akuten Pfortaderthrombose ausgemacht werden. 50% der Fälle wurden als idiopathisch eingestuft.

Auch allgemeine prädisponierende Faktoren sollten bei der Ursachenforschung nicht außer Acht gelassen werden. Bei 18 Patienten konnten diese in der Dokumentation eruiert werden. Zu den allgemeinen Faktoren gehören neben Nikotinabusus, Kontrazeptiva, Adipositas, eine bestehende Schwangerschaft auch Thrombosen in der Vorgeschichte des Patienten sowie eine familiäre Belastung durch Thrombosen. Insgesamt hatten 15 Patienten mindestens ein thrombotisches Ereignis in der Vorgeschichte zu verzeichnen. 6 Patienten hatten eine tiefe Beinvenenthrombose und 10 Patienten hatten eine Thrombose an ungewöhnlichen Lokalisationen, die bereits an sich sehr seltene Ereignisse darstellen.^{115,116} Davon hatten 7 Patienten vorherige Thrombosen im Splanchnikusgebiet: ein Patient mit Pfortaderthrombose, ein Patient mit Mesenterialvenenthrombose sowie 5 Patienten mit einer Milzvenenthrombose. Die diagnostizierte akute, nicht-maligne, nicht-zirrhotische Pfortaderthrombose stellte also für diese Patienten ein Wiederauftreten eines Thrombus bzw. ein wiederholtes thrombotisches Ereignis dar. Das Wiederauftreten wird in der hämatologie-spezifischen Literatur definiert als venöses thrombotisches Ereignis, das an gleicher zuvor behandelter oder anderer zuvor unbeteiligter Stelle auftritt.¹¹⁷ Dabei gehen mindestens zwei thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte eines Patienten¹¹⁸ (6 Patienten), rezidivierende tiefe Venenthrombosen (2 Patienten) und Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen^{116,119} (10 Patienten), sowie eine positive Familienanamnese (3 Patienten)¹²⁰ mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens eines thrombotischen Ereignisses einher. Diese Risikofaktoren für ein Rezidiv gelten sowohl für Venen-Thrombosen im Allgemeinen als auch für Venenthrombosen, die im Splanchnikusgebiet auftreten.

Venöse Thrombosen haben eine starke Rezidivneigung mit einer Rezidivrate von etwa 5 % pro Jahr¹²¹ und können auch während adäquater Therapie auftreten.¹²² Nur wenige Studien, die sich auf das Risiko eines erneuten Auftretens von Venenthrombosen konzentrieren, haben die Patienten über Jahrzehnte in der Nachbeobachtung begleitet. In einer Meta-Analyse von 2019 zeigte sich, dass die Rezidivrate im ersten Jahr besonders hoch war und das Risiko über die Jahre hinweg nicht stabil ist.¹²³ Thrombosen, die sich keinem klaren erworbenen Risikofaktor zuordnen lassen, werden als idiopathisch klassifiziert und stellen einen weiteren Risikofaktor für das wiederholte Auftreten einer Venenthrombose (auch im Splanchnikus-Gebiet) dar.¹¹⁶ Laut Boutitie et al. und Prandoni et al. haben idiopathische Venen-Thrombosen eine wiederholte Auftretenswahrscheinlichkeit von 10% innerhalb eines Jahres bzw. 30% innerhalb von 5 Jahren nach Auftreten der Thrombose und somit eine fast doppelt so hohe Rezidiv-Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer provozierten Venenthrombose.^{124,125}

In einer Studie von Amitrano et al. wurden 95 Patienten mit nicht-malignen, nicht-zirrhotischen Splanchnik-Venenthrombosen 41 Monate lang beobachtet, wobei eine Inzidenz von 10,5 % neuer Venenthrombose-Episoden, hauptsächlich im Splanchnik-Bereich, aufgetreten sind.¹²⁶

In der Analyse der Patientengruppe mit Thrombosen in der Vorgeschichte zeigte sich, dass bei 12 der 15 Patienten bis zur Vorstellung am Uniklinikum Regensburg keine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt wurde. Diese wurde dann von der Gerinnungsambulanz am Universitätsklinikum Regensburg bei Aufnahme aufgrund der akuten Pfortaderthrombose durchgeführt. Zudem erfolgte bei besonders schweren thrombotischen Ereignissen oder multiplen Re-Thrombosen während des Intensivaufenthalts eine engmaschige Mitbetreuung auch im Nachsorgezeitraum. Davon konnte bei 54% ein auslösender Faktor identifiziert werden (Thrombophilie-Erkrankung, zum Teil in Kombination mit einem lokalen entzündlichen Faktor), weitere 6 Patienten blieben idiopathisch. Bei unklarer / idiopathischer Diagnostik ist eine wiederholte Gerinnungsdiagnostik immer angeraten, wenn Thrombosen erneut auftreten. Auch eine positive Familienanamnese stellt einen hinreichenden Verdacht dar, dass genetische Ursachen für die Thromboseneigung vorliegen.¹²⁰

Im Hinblick auf das Auftreten von thrombotischen Rezidiven bei der akuten Pfortaderthrombose finden sich in der aktuellen Literatur kaum publizierte retrospektive Studien. Die Häufigkeit des Rezidivs bleibt aus diesem Grund demnach weitgehend ungeklärt. Dennoch gibt es vereinzelt Veröffentlichungen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Re-Thrombose bei der akuten Pfortaderthrombose, die aber nur ein kleines Untersuchungskollektiv aufweisen. Eine Studie aus dem Jahr 2018 sprach hierbei von einer Rezidivrate von 10% bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden.¹²⁷ Eine weitere Arbeit gab eine Rezidivrate von 11% bei interventionellen Verfahren mit direktem Zugang an.⁶⁹ Untersuchungen hinsichtlich des interventionell-chirurgischen Verfahrens zeigten sogar eine Rezidivrate von 20%²⁷, 1 von 5 Patienten entwickelte eine frühe Re-Thrombose.

In der vorliegenden Arbeit entwickelten 5 Patienten eine Re-Thrombose im Nachsorgezeitraum, davon 3 einen Shunt-Verschluss bei Z.n. Shunt-Operation und 2 Patienten bei Z.n. Shunt / Thrombektomie-Operation. Diese Patienten wurden im Universitätsklinikum Regensburg erneut stationär aufgenommen. Das Re-Thromboserisiko mittels der hybrid-chirurgischen Verfahren in der vorliegenden Arbeit belief sich somit auf 13,8%, bezogen auf ein deutlich größeres Patientenkollektiv von 37 Patienten. Die vorher genannten Studien haben alle unterschiedliche Follow-up Zeiträume.

Bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit lag die Nachbeobachtungszeit im Durchschnitt bei 11 Monaten (Minimum 1 Monat, Maximum 64 Monate, Median 7 Monate), wobei die Re-Thrombose Ereignisse im Median nach 17 Monaten auftraten. Daher ist es möglich, dass ein Shuntverschluss am Universitätsklinikum Regensburg unterdokumentiert ist. Allerdings wäre eine gezielte Kontaktaufnahme mit dem Universitätsklinikum Regensburg bei einem klinisch relevanten Shuntverschluss erwartbar.

4.4 Wirtschaftlichkeit eines chirurgischen Eingriffs

Ein wesentlicher Aspekt in der Behandlung von Patienten mit akuter Pfortaderthrombose besteht außerdem darin, eine möglichst hohe posttherapeutische Lebensqualität zu erzielen. In bestimmten Fällen ist ein operativer Eingriff indiziert.

Konsens in der Literatur besteht bei Vorliegen einer Darmischämie und konservativ nicht behebbaren Varizen, da beide einen Notfall für den Patienten darstellen und unbehandelt mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Außerdem wird in dieser Studie gezeigt, dass auch Patienten mit Zeichen der portalen Hypertension, wie einer kavernenösen Transformation der Pfortader und Ösophagus- und Fundusvarizen Grad III-IV von einer Operation profitieren. Hier konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine Shunt-Operation erfolgreich und somit indiziert ist. Eine Operation ist auch dann sinnvoll, wenn eine vorherige reine Antikoagulationstherapie oder interventionelle Therapie zu keiner Rekanalisation der Pfortader geführt hat oder nur zu einem partiellen Rekanalisationserfolg beigetragen hat. Wie bereits Loss et al. vorschlugen, können insbesondere junge Patienten mit wenig Vorerkrankungen, die an einer akuten Pfortaderthrombose erkranken, von einem aggressiven chirurgischen Vorgehen profitieren. Das Outcome ist bei geringer perioperativer Morbidität sehr gut und diese Patienten erhalten durch Verhinderung einer portalen Hypertension eine bessere Lebensqualität und -erwartung. Dies bedeutet auch, dass das Gesundheitssystem entlastet wird, sowie dass diese Patienten schnell wieder dem Arbeitsmarkt zur Verfügung stehen. Natürlich müssen auch die Kosten der Behandlungsoptionen beachtet werden und könnten in einer Nachfolgestudie eruiert werden.

4.5 Limitationen dieser Arbeit

Die Haupt-Limitation dieser Studie ist die mangelnde Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund ihres retrospektiven Charakters. So war beispielsweise der Therapieverlauf bei einigen Patienten nicht lückenlos nachvollziehbar. Zudem waren einige Parameter bei bestimmten Patienten nicht erhoben, womit keine Vollständigkeit der Datenbasis gegeben war. Allerdings ist meines Wissens nach die vorliegende Arbeit die erste retrospektive Studie, in der das operative Management (chirurgische Thrombektomie sowie die Shunt-Chirurgie) der akuten, nicht-malignen, nicht-zirrhotischen Pfortaderthrombose analysiert und bewertet wurde, die ein größeres Patientenkollektiv einschließt und insbesondere auch Patienten beinhaltet, die keinen akuten lebensbedrohlichen Zustand als Begründung der Operation bei Erstdiagnose aufwiesen.

Die Anzahl von 40 eingeschlossenen Patienten ist vergleichsweise hoch. Dennoch ist es schwierig, an diesem Kollektiv statistisch valide Untersuchungen anzustellen, auch weil das untersuchte Gesamtkollektiv heterogen ist. Weiterhin ist die Studie durch das relativ kurze Follow-up von durchschnittlichen 6 Monaten begrenzt. Auch war der Nachsorgezeitraum innerhalb des Patientenkollektivs sehr unterschiedlich. Dies kann der Grund für die geringe Inzidenz von Komplikationen im Zusammenhang mit portaler Hypertension sein, aber auch ein Grund für die niedrige Rezidivrate. Groß angelegte randomisierte prospektive Studien zu einer solch seltenen Erkrankung sind schwer durchführbar.²⁴ Dennoch wäre eine retrospektive multizentrische Untersuchung zur operativen Therapie der akuten Pfortaderthrombose wünschenswert, die einen deutlich längeren und homogenen Follow-up Zeitraum einschließt. Auch könnten zukünftige monozentrische Studien eine kavernöse Transformation bei der Diagnosestellung der nicht-malignen, nicht-zirrhotischen akuten Pfortaderthrombose miteinschließen und dieses Symptom auf den Behandlungserfolg statistisch untersuchen. Die akute Pfortaderthrombose ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Diagnosestellung, Ätiologie und Komorbiditäten und Behandlungsoptionen, insbesondere der chirurgischen Intervention, noch weiterer Untersuchungen bedarf.

5 Zusammenfassung

Ich präsentiere mit der vorliegenden Arbeit die erste Langzeitanalyse des chirurgischen Therapiemanagements bei akuter Pfortaderthrombose.

Da eine alleinige systemische Antikoagulation in der Therapie der akuten nicht-zirrhatischen, nicht-malignen Pfortaderthrombose in den meisten Fällen nicht ausreichend ist und die perkutane angiografische Thrombektomie oft nicht das gewünschte Ergebnis der vollständigen Rekanalisation erzielt, sollte frühzeitig eine interdisziplinäre Bewertung und gegebenenfalls chirurgische Exploration erfolgen, um die Rekanalisation bzw. einen alternativen venösen mesenterischen Abfluss z.B. via Shunt, sicher zu stellen und somit die akute und chronische Morbidität zu verringern. Aufgrund des Schweregrads dieser interventionellen, operativen bzw. hybriden Verfahren, sollten diese Eingriffe in spezialisierten Zentren erfolgen, da dort die notwendige Expertise für die Umsetzung als auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Verfügung steht.

Ein erhöhtes Risiko, eine Pfortaderthrombose zu entwickeln, ist insbesondere bei Patienten mit Splenektomie und zugrundeliegenden hämato-onkologischen oder thrombophiler Erkrankungen zu beobachten. Diese Patienten sollten daher engmaschig kontrolliert werden. Bei "idiopathischer" Pfortaderthrombose müssen bisher unbekannte Thrombophilien, Koagulopathien und Malignome ausgeschlossen werden.

6 Anhang

1. Vorher/Nachher Skizzen der 12 unterschiedlichen Shunt-Operationen

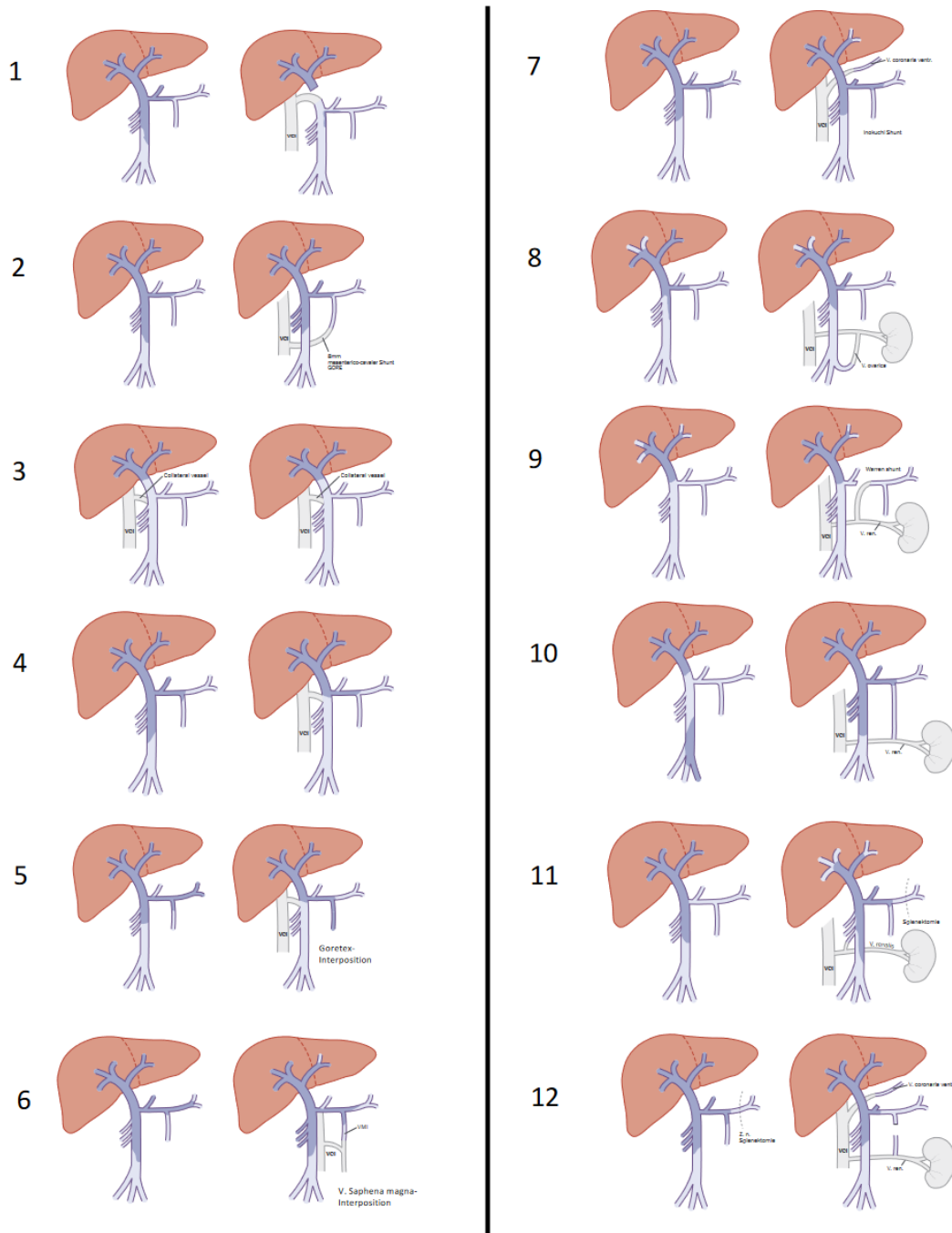


Abb. 12: Anhang: Vorher / Nachher Skizzen der durchgeführten Shunt-Operationen

2. Auswertungstabelle Outcome bei Entlassung / Nachsorge:

	Gut (+)	Partiell (+/-)	Kein Erfolg (-)
Shunt	Offen	Partielle Thrombose des Shunts/Veneninterponats	Frustran oder Shunt-Verschluss
Thrombektomie /Dünndarm-Resektion	Guter Fluss in Pfortader und mitbeteiligten Venen	Ein Teil frei von Thromben, ein Teil weiterhin verschlossen bzw. Re-Thrombose. Bei 2 von 3 Venen Rekanalisation (Partiell ++/-)	Frustran oder progrediente Thrombose (Ausweitung auf weitere Venen)
Shunt/ Thrombektomien (S/T kombiniert)	Shunt offen/ Pfortader rekanalisiert	Shunt offen und Pfortader verschlossen oder Re-Thrombosen/Restthromben; Bei 2 von 3 Venen zusätzlich zum offenen Shunt rekanalisiert (Partiell ++/-)	Keine Rekanalisation erzielt, weil Thrombektomie frustran oder Shunt frustran; Shuntverschluss

Tabelle 14: Anhang: Auswertungstabelle Outcome bei Entlassung / Nachsorge

7 Abkürzungsverzeichnis

AASLD American Association for the Study of Liver Diseases

a.e. am ehesten

bzw. Beziehungsweise

ca. circa

CT Computertomografie

CI confidence interval

EASL European Association for the Study of the Liver

HIT Heparin-induzierte Thrombozytopenie

MRT Magnetresonanztomografie

Nr. Nummer

PCT Procalcitonin

PTT Prothrombinzeit

S/T Shunt/Thrombektomie

u.a. unter anderem

u.U. unter Umständen

V.a. Verdacht auf

VMS Vena mesenterica superior

z.B. zum Beispiel

Z.n. Zustand nach

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vena portae hepatis (Pfortader)	3
Abb. 2: Ätiologie der Pfortaderthrombose	9
Abb. 3: Gerinnungskaskade	15
Abb. 4: Flowchart Ausschlusskriterien (*) Mehrfachnennungen möglich	23
Abb. 5: Symptome bei Erstdiagnose.....	27
Abb. 6: Koinzidenzen bei Erstdiagnose	28
Abb. 7: Vorher-Nachher Skizzen von 2 durchgeführten Thrombektomien	30
Abb. 8: Durchgeführte chirurgische und interventionelle Verfahren	30
Abb. 9: Ausgewählte Vorher-Nachher Skizzen von Shunt-Operationen.....	33
Abb. 10: Prädisponierende Faktoren im untersuchten Patientenkollektiv von 40 Patienten ..	43
Abb. 11: Postoperative Blutverdünnung (Mehrfachnennungen möglich).....	44
Abb. 12: Anhang: Vorher / Nachher Skizzen der durchgeführten Shunt-Operationen.....	70

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz der systemischen und lokalen Risikofaktoren	11
Tabelle 2: Auswertung der Patienten mit akuter Pfortaderthrombose am Universitätsklinikum Regensburg zwischen 2008 und 2019.....	26
Tabelle 3: Ausgewählte Patientenbeschreibung mit Thrombektomie-Operation	31
Tabelle 4: Shunt-Chirurgie zur Wiederherstellung des mesenterialen Abflusses	33
Tabelle 5: Ausgewählte Patientenbeschreibung mit Shunt-Operation Nr. 8	34
Tabelle 6: Ausgewählte Patientenbeschreibung mit Shunt-Operation Nr. 5	35
Tabelle 7: Anzahl und Art der durchgeführten Folgeeingriffe	37
Tabelle 8: Anzahl der Hämato-onkologischen Erkrankungen	38
Tabelle 9: Anzahl der Thrombophilien	40
Tabelle 10: Anzahl der entzündlichen Komponenten	41
Tabelle 11: Anzahl der thrombophilen Faktoren (Mehrfachnennung möglich)	42
Tabelle 12: Rekanalisationserfolg / Outcome bei Entlassung	48
Tabelle 13: Outcome Rekanalisationserfolg bei der Nachsorge.....	50
Tabelle 14: Anhang: Auswertungstabelle Outcome bei Entlassung / Nachsorge	71

10 Literaturverzeichnis

1. Balfour GW, Stewart TG. Case of Enlarged Spleen Complicated with Ascites, Both Depending upon Varicose Dilatation and Thrombosis of the Portal Vein. *Edinb Med J*. 1869.
2. Hoekstra J, Janssen HLA. Vascular liver disorders (II): Portal vein thrombosis. *Neth J Med*. 2009;67(2):46-53.
3. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: A multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04454.x.
4. Ögren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: Prevalence, patient characteristics and lifetime risk: A population study based on 23796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006. doi:10.3748/wjg.v12.i13.2115.
5. Pirisi M, Avellini C, Fabris C, et al. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: Age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998. doi:10.1007/s004320050189.
6. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992. doi:10.1002/hep.1840160515.
7. Webster GJM, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: Portal vein thrombosis - New insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02301.x.
8. Spaander VMCW, Van Buuren HR, Janssen HLA. Review article: The management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis and concurrent portal hypertension in adults. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. ; 2007. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03488.x.
9. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: Pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol*. 2000;32(5):865-871. doi:10.1016/S0168-8278(00)80259-7.

10. Janssen HLA, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: A review by an expert panel. *J Hepatol*. 2003. doi:10.1016/S0168-8278(02)00434-8.
11. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010. doi:10.1002/hep.23259.
12. Smalberg JH, Kruip MJHA, Janssen HLA, Rijken DC, Leebeek FWG, De Maat MPM. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: Similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011. doi:10.1161/ATVBAHA.110.213371.
13. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis: A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008. doi:10.1160/TH07-08-0526.
14. Raffa S, Reverter JC, Seijo S, et al. Hypercoagulability in patients with chronic noncirrhotic portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012. doi:10.1016/j.cgh.2011.09.010.
15. Garcia-Pagán JC, Buscarini E, Janssen HLA, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.040.
16. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med*. 2005. doi:10.1056/nejmoa051113.
17. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013. doi:10.1056/nejmoa1312542.
18. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2013. doi:10.1056/nejmoa1311347.
19. Plompen EPC, Valk PJM, Chu I, et al. Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Haematologica*. 2015. doi:10.3324/haematol.2014.120857.
20. Turon F, Cervantes F, Colomer D, Baiges A, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J*

Hepatol. 2015. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.032.

21. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med.* 2013. doi:10.1056/nejmoa1208500.
22. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal Vein Thrombosis. *Am J Med.* 2010. doi:10.1016/j.amjmed.2009.05.023.
23. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):22-40. doi:10.1016/j.jceh.2014.12.008.
24. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol.* 2007. doi:10.1186/1471-230X-7-34.
25. Lang SA, Loss M, Wohlgemuth WA, Schlitt HJ. Clinical Management of Acute Portal/Mesenteric Vein Thrombosis. *Viszeralmedizin.* 2014;30(6):394-400. doi:10.1159/000369896.
26. Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al. Thrombolytic Treatment of Portal Thrombosis. *Hepatogastroenterology.* 2003.
27. Loss M, Lang SA, Uller W, Wohlgemuth WA, Schlitt HJ. Combined surgical and interventional therapy of acute portal vein thrombosis without cirrhosis: A new effective hybrid approach for recanalization of the portal venous system. *J Am Coll Surg.* 2014. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.010.
28. Trebicka J, Strassburg CP. Etiology and complications of portal vein thrombosis. *Visz Gastrointest Med Surg.* 2014. doi:10.1159/000369987.
29. Garcia-Pagán JC, Buscarini E, Janssen HLA, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.040.
30. Kumar A, Sharma P, Arora A. Review article: Portal vein obstruction - Epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015. doi:10.1111/apt.13019.
31. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol.* 2012. doi:10.1016/S0168-8278(12)60004-X.

32. Janssen HLA, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: Results of a case-control study. *Blood*. 2000.
33. Koshy A, Jeyakumari M. High FVIII Level Is Associated with Idiopathic Portal Vein Thrombosis in South India. *Am J Med*. 2007. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.016.
34. Saeed M Al. Portal Vein Thrombosis after Splenectomy. *Am J Surg*. 2002;184(July):631-636.
35. Yoshiya S, Shirabe K, Nakagawara H, et al. Portal vein thrombosis after hepatectomy. *World J Surg*. 2014. doi:10.1007/s00268-013-2440-8.
36. Scherthaner RE, Loewe C. Vaskuläre Ursachen eines klinisch unklaren akuten Abdomens Vascular causes of clinically unclear acute abdomen. *Radiologe*. 2019;59(2):133-138. doi:10.1007/s00117-018-0489-y.
37. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis*. 2010. doi:10.1016/j.dld.2009.08.003.
38. Young K, Wong R. Evaluation and management of acute and chronic portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2017;10(6):152-156. doi:10.1002/cld.679.
39. Hidajat N, Stobbe H, Griesshaber V, Felix R, Schroder RJ. Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. *Acta radiol*. 2005. doi:10.1080/02841850510021157.
40. Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani D V. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: Application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2010. doi:10.1148/radiol.09090304.
41. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: Increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000. doi:10.1053/jhep.2000.16597.
42. A.S. H, S. A-E, M.M. D. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol*.

2018. doi:10.1016/j.vph.2018.05.002 LK -
<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=18793649&id=doi:10.1016%2Fj.vph.2018.05.002&atitle=Randomized+controlled+trial+of+rivaroxaban+versus+warfarin+in+the+management+of+acute+non-neoplastic+portal+vein+thrombosis&stitle=Vasc.+Pharmacol.&title=Vascular+Pharmacology&volume=&issue=&spage=&epage=&aulast=Hanafy&aufirst=Amr+Shaaban&aunit=A.S.&aufull=Hanafy+A.S.&coden=VPAHA&isbn=&pages=-&date=2018&auinit1=A&auinitm=S>.
43. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x.
 44. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015. doi:10.3109/10409238.2015.1050550.
 45. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. 1990. doi:10.1172/JCI114723.
 46. Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol*. 2000.
 47. Randi ML, Tezza F, Scapin M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchnic or cerebral Vein thrombosis. *Acta Haematol*. 2010. doi:10.1159/000280466.
 48. Wienbergen H, Zeymer U. Management of acute coronary syndromes with fondaparinux. *Vasc Health Risk Manag*. 2007.
 49. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: Update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2010. doi:10.2147/vhrm.s6099.
 50. Blick SKA, Orman JS, Wagstaff AJ, Scott LJ. Fondaparinux sodium: A review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008. doi:10.2165/0129784-200808020-00005.
 51. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003. doi:10.1001/archinte.163.15.1849.

52. Ju C, Li X, Gadani S, Kapoor B, Partovi S. Portal Vein Thrombosis: Diagnosis and Endovascular Management. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2022. doi:10.1055/a-1642-0990.
53. Handa P, Crowther M, Douketis JD. Portal vein thrombosis: A clinician-oriented and practical review. *Clin Appl Thromb*. 2014. doi:10.1177/1076029612473515.
54. Deleve LD, Valla D-C, Garcia-tsao G. AASLD PRACTICE GUIDELINES Vascular Disorders of the Liver. *Hepatology*. 2009. doi:10.1002/hep.22772.
55. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A Meta-analysis Comparing Low-Molecular-Weight Heparins With Unfractionated Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2000. doi:10.1001/archinte.160.2.181.
56. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2017. doi:10.1111/liv.13285.
57. Lenz K, Dieplinger B, Buder R, Piringer P, Rauch M, Voglmayr M. Successful treatment of partial portal vein thrombosis (PVT) with low dose rivaroxaban. *Z Gastroenterol*. 2014. doi:10.1055/s-0034-1385171.
58. Priyanka P, Kupec JT, Krafft M, Shah NA, Reynolds GJ. Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2018. doi:10.1155/2018/8432781.
59. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol*. 2007. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01477.x.
60. Schultheiß M, Bettinger D, Thimme R. Nonsurgical therapeutic options in portal vein thrombosis. *Visz Gastrointest Med Surg*. 2014. doi:10.1159/000369848.
61. Tateishi A, Mitsui H, Oki T, et al. Extensive mesenteric vein and portal vein thrombosis successfully treated by thrombolysis and anticoagulation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001. doi:10.1046/j.1440-1746.2001.02557.x.
62. Kuetting D, Wolter K, Luetkens J, et al. Angiojet-assisted transvenous-transhepatic

- mechanical thrombectomy in the portal vein. *Polish J Radiol.* 2018. doi:10.5114/pjr.2018.81380.
63. Liu FY, Wang MQ, Fan QS, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2009. doi:10.3748/wjg.15.5028.
 64. Steib C, Guba M, Seidensticker M. Portal vein thrombosis—treatment options. *Gastroenterologe.* 2021. doi:10.1007/s11377-021-00507-5.
 65. Mansour N, Öcal O, Gerwing M, et al. Interventional recanalization therapy in patients with non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis: comparison between transjugular versus transhepatic access. *Abdom Radiol.* 2022. doi:10.1007/s00261-022-03411-w.
 66. Gadani S, Partovi S, Levitin A, et al. Narrative review of portal vein thrombosis in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis, and management from an interventional radiology perspective. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2022. doi:10.21037/cdt-21-98.
 67. Jun KW, Kim MH, Park KM, et al. Mechanical thrombectomy-assisted thrombolysis for acute symptomatic portal and superior mesenteric venous thrombosis. *Ann Surg Treat Res.* 2014. doi:10.4174/astr.2014.86.6.334.
 68. Tesdal IK. IR management of acute and chronic portomesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013.
 69. Wolter K, Decker G, Kuetting D, et al. Interventional Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2018. doi:10.1055/a-0631-9265.
 70. A.K. A-A, I.B. E, M.F. H, et al. Endovascular treatment of acute portal vein thrombosis using ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg.* 2014.
 71. Henao EA, Bohannon WT, Silva MB. Treatment of portal venous thrombosis with selective superior mesenteric artery infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *J Vasc Surg.* 2003. doi:10.1016/S0741-5214(03)01052-8.
 72. Rosen MP, Sheiman R. Transhepatic mechanical thrombectomy followed by infusion of

- TPA into the superior mesenteric artery to treat acute mesenteric vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2000. doi:10.1016/S1051-0443(07)61464-X.
73. Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2012. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x.
 74. Horhat A, Bureau C, Thabut D, Rudler M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: Indications and posttransjugular intrahepatic portosystemic shunt complications in 2020. *United Eur Gastroenterol J*. 2021. doi:10.1177/2050640620952637.
 75. Rodrigues SG, Sixt S, Abraldes JG, et al. Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):20-30. doi:10.1111/apt.15044.
 76. Rosenqvist K, Eriksson LG, Rorsman F, Sangfelt P, Nyman R. Endovascular treatment of acute and chronic portal vein thrombosis in patients with cirrhotic and non-cirrhotic liver. *Acta radiol*. 2016. doi:10.1177/0284185115595060.
 77. W. G. Current Endovascular Treatments for Venous Thrombosis. *Venous Thromb - Princ Pract*. 2012. doi:10.5772/29240.
 78. Thompson JS. Short bowel syndrome and malabsorption-causes and prevention. *Visz Gastrointest Med Surg*. 2014. doi:10.1159/000363276.
 79. Klempnauer J, Grothues F, Bektas H, Pichlmayr R. Results of portal thrombectomy and splanchnic thrombolysis for the surgical management of acute mesentericoportal thrombosis. *Br J Surg*. 1997. doi:10.1002/bjs.1800840146.
 80. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001. doi:10.1056/NEJMr010076.
 81. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001. doi:10.1053/gast.2001.21209.
 82. Janssen HLA, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: Aetiology and determinants of survival. *Gut*. 2001. doi:10.1136/gut.49.5.720.

83. Linnemann B. Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Vasomed*. 2019;31(5):218-219.
84. Klinger C, Riecken B, Schmidt A, et al. Transjugular local thrombolysis with/without TIPS in patients with acute non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis. *Dig Liver Dis*. 2017. doi:10.1016/j.dld.2017.05.020.
85. Lemma A, Åberg F, Mäkisalo H, et al. Predictors of insufficient recanalization and portal hypertensive complications after treatment of non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis—a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2020. doi:10.1080/00365521.2020.1823465.
86. Rössle M, Bettinger D, Trebicka J, et al. A prospective, multicentre study in acute non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis: comparison of medical and interventional treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. doi:10.1111/apt.15811.
87. Quarrie R, Stawicki S. Portal vein thrombosis: What surgeons need to know. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2018. doi:10.4103/IJCIIS.IJCIIS_71_17.
88. Turnes J, García-Pagán JC, González M, et al. Portal Hypertension-Related Complications After Acute Portal Vein Thrombosis: Impact of Early Anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008. doi:10.1016/j.cgh.2008.07.031.
89. Seijo S, Plessier A. Noncirrhotic nontumoral portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis*. 2014. doi:10.1002/cld.336.
90. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021. doi:10.1002/hep.31646.
91. Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: A systematic review. *World J Surg*. 2011. doi:10.1007/s00268-011-1198-0.
92. Grisham A, Lohr J, Guenther JM, Engel AM. Deciphering mesenteric venous thrombosis: Imaging and treatment. *Vasc Endovascular Surg*. 2005. doi:10.1177/153857440503900603.
93. Wang CY, Wei LQ, Niu HZ, Gao WQ, Wang T, Chen SJ. Retrospective Study: Agitation

- thrombolysis combined with catheter-directed thrombolysis for the treatment of non-cirrhotic acute portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2018. doi:10.3748/wjg.v24.i39.4482.
94. Gerwing M, Wilms C, Heinzow H, et al. Escalating interventional recanalization therapy in non-cirrhotic, non-malignant acute portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi:10.1097/MEG.0000000000001559.
 95. Wang MQ, Lin HY, Guo LP, Liu FY, Duan F, Wang ZJ. Acute extensive portal and mesenteric venous thrombosis after splenectomy: Treated by interventional thrombolysis with transjugular approach. *World J Gastroenterol*. 2009. doi:10.3748/wjg.15.3038.
 96. Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane M, Centanaro M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007. doi:10.1007/s00270-007-9137-z.
 97. Llop E, Seijo S. Treatment of non-cirrhotic, non-tumoural portal vein thrombosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2016. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.09.007.
 98. Rosenqvist K, Ebeling Barbier C, Rorsman F, Sangfelt P, Nyman R. Treatment of acute portomesenteric venous thrombosis with thrombectomy through a transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a single-center experience. *Acta radiol*. 2018. doi:10.1177/0284185117742683.
 99. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006. doi:10.1038/ncpgasthep0577.
 100. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2005. doi:10.1097/01.RVI.0000156265.79960.86.
 101. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022.
 102. De Gaetano AM, Lafortune M, Patriquin H, De Franco A, Aubin B, Paradis K. Cavernous transformation of the portal vein: Patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. *Am J Roentgenol*. 1995.

doi:10.2214/ajr.165.5.7572494.

103. Manzano-Robleda M del C, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: What is new? *Ann Hepatol*. 2015. doi:10.1016/s1665-2681(19)30797-5.
104. Harris M, Thachil J. Portal vein thrombosis - A primer for the general physician. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017. doi:10.7861/clinmedicine.17-3-212.
105. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno v consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. In: *Journal of Hepatology*. ; 2010. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004.
106. Qi X, Han G, Bai M, Fan D. Stage of portal vein thrombosis. *J Hepatol*. 2011. doi:10.1016/j.jhep.2010.10.034.
107. Ma J, Yan Z, Luo J, Liu Q, Wang J, Qiu S. Rational classification of portal vein thrombosis and its clinical significance. *PLoS One*. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0112501.
108. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: Risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000. doi:10.1097/00007890-200005150-00023.
109. Teng F, Sun KY, Fu ZR. Tailored classification of portal vein thrombosis for liver transplantation: Focus on strategies for portal vein inflow reconstruction. *World J Gastroenterol*. 2020. doi:10.3748/WJG.V26.I21.2691.
110. Majid Z, Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J. Chronic Non-cirrhotic Portal Vein Thrombosis with Cavernous Transformation Secondary to Protein C and S Deficiency. *Cureus*. 2020. doi:10.7759/cureus.7142.
111. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015. doi:10.1016/j.jceh.2014.12.008.
112. Samant H, Kohli K, Patel K, et al. Clinical presentation of hepatocellular carcinoma in african americans vs. Caucasians: A retrospective analysis. *Pathophysiology*. 2021. doi:10.3390/PATHOPHYSIOLOGY28030026.
113. Reiberger T, Püspök A, Schoder M, et al. Austrian consensus guidelines on the

- management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wien Klin Wochenschr*. 2017. doi:10.1007/s00508-017-1262-3.
114. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010. doi:10.3748/wjg.v16.i2.143.
 115. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, et al. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):53-62. doi:10.1111/ejh.13177.
 116. Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2017. doi:10.1177/1358863X17734057.
 117. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*. 2012. doi:10.1002/ajh.23128.
 118. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010. doi:10.1016/S0140-6736(10)60962-2.
 119. López JA, Kearon C, Lee AYY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004. doi:10.1182/asheducation-2004.1.439.
 120. Sundquist K, Sundquist J, Svensson PJ, Zöller B, Memon AA. Role of family history of venous thromboembolism and thrombophilia as predictors of recurrence: A prospective follow-up study. *J Thromb Haemost*. 2015. doi:10.1111/jth.13154.
 121. Rosendaal FR. Causes of venous thrombosis. *Thromb J*. 2016. doi:10.1186/s12959-016-0108-y.
 122. Palareti G. Recurrent Venous Thromboembolism: What Is the Risk and How to Prevent It. *Scientifica (Cairo)*. 2012. doi:10.6064/2012/391734.
 123. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019. doi:10.1136/bmj.l4363.
 124. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after

- stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011. doi:10.1136/bmj.d3036.
125. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007. doi:10.3324/haematol.10516.
126. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004. doi:10.1016/j.jhep.2004.01.001.
127. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol*. 2019. doi:10.1016/j.vph.2018.05.002.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Christina Hackl für die ausgezeichnete Betreuung, mehrfache Durchsicht dieser Arbeit und ihre Geduld während der Verfassung dieser Dissertation. Des Weiteren danke ich insbesondere meiner Schwester, die mich mit produktiven Gesprächen und stets motivierenden Worten unterstützt hat.