

# Leberzirrhose und ihre Komplikationen: Einfluss verschiedener Therapiemaßnahmen auf den Progress von Ösophagusvarizen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Leonie Schwarzer geb. Claßen  
aus Soest

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch
2. Gutachter: Herr PD Dr. med. Marcus Overhaus

Tag der mündlichen Prüfung: 13. September 2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
des Universitätsklinikums Bonn

amtierender Direktor: Herr Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg  
ehemaliger Direktor: Herr Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

meiner Mutter



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Einführung</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Gliederung</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Leberzirrhose und ihre Komplikationen</b>	<b>10</b>
4.1	Epidemiologie der Leberzirrhose . . . . .	10
4.2	Pathophysiologische und diagnostische Grundlagen der Leberzirrhose . . . . .	12
4.3	Rückblick: 100 Jahre Therapieoptionen . . . . .	20
4.4	Aktuelle Behandlungsoptionen der Ösophagusvarizen . . . . .	21
<b>5</b>	<b>Fragestellung der Studie</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>Methoden</b>	<b>29</b>
6.1	Methodik . . . . .	29
6.2	Studiengliederung . . . . .	31
6.2.1	Studienkriterien . . . . .	31
6.2.2	Gesamtkollektiv - Eingangsdaten . . . . .	32
6.2.3	Gesamtkollektiv - Verlaufsdaten . . . . .	33
6.2.4	Ligaturtherapiegruppe - Verlaufsdaten . . . . .	33
6.2.5	Prognostische Parameter . . . . .	34
<b>7</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>35</b>
7.1	Gesamtkollektiv - Eingangsdaten . . . . .	36
7.2	Gesamtkollektiv - Verlaufsdaten . . . . .	39
7.3	Ligaturtherapiegruppe - Verlaufsdaten . . . . .	46
7.4	Prognostische Parameter . . . . .	51
7.4.1	Prognostische Parameter zum Progress von Ösophagusvarizen . . . . .	51
7.4.2	Prognostische Parameter zur Dauer einer Varizeneradikation . . . . .	51
<b>8</b>	<b>Diskussion</b>	<b>54</b>
8.1	Studienvergleiche Varizenprogress . . . . .	54
8.2	Diagnostisch-therapeutische Maßnahmen und ihre klinische Relevanz . . . . .	58
8.3	Korrelation Varizenprogress mit klinischen und laborchemischen Parametern . . . . .	60
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>

**10 Literaturverzeichnis**

**64**

**11 Danksagung**

**74**

# 1 Abkürzungsverzeichnis

## Abkürzungen Erläuterungen

FHVP	Free hepatic venous pressure (deutsch: freier Lebervenenendruck). Messen des Lebervenenendruckes mit einem Ballonkatheter ohne Druckaufbau
HVPG	Hepatic venous pressure gradient. Lebervenenverschlussdruckgradient: Gradient aus WHVP und (F)HVP
MELD-Score	Model for End-Stage Liver Disease. Angabe zum Schweregrad einer Lebererkrankung. Score zur Festlegung der Dringlichkeit für eine Lebertransplantation
INR	International Normalized Ratio. Einheit zur Messung der Blutgerinnung nach weltweitem Standard
PP	Primärprophylaxe: Therapeutisches Vorgehen mit dem Ziel der Verhinderung einer Erstblutung bei Patienten mit Ösophagusvarizen
PPP	Präprimärprophylaxe: Das Verhindern einer Varizenentstehung
SP	Sekundärprophylaxe: Therapeutisches Vorgehen mit dem Ziel der Verhinderung einer Rezidivblutung bei Ösophagusvarizen
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
WHVP	Wedged hepatic venous pressure (deutsch: Lebervenenendruck). Messen des Lebervenenendruckes mit Ballonkatheter nach Blocken des Ballons

## 2 Einführung

Die Entwicklung von Ösophagusvarizen bis hin zum Blutungsereignis stellt eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation der dekompenzierten Leberzirrhose dar. Viele Studien haben sich bereits mit diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten auseinandergesetzt. Es ist bekannt, dass sich auch nach einer endoskopischen Behandlung Ösophagusvarizen neu entwickeln können, sofern der portale Hypertonus nicht unterbrochen wird.

In der vorliegenden retrospektiven Studie ging es unter Berücksichtigung bisher durchgeführter Studien fokussiert darum, den Varizenprogress um genau einen Grad zu analysieren. Fokussiert wurde hierbei zum einen auf die Fragestellung, inwieweit innerhalb therapeutischer Gruppen wie Gummibandligaturtherapie- und/oder Betablockergruppe der Progress von Ösophagusvarizen beeinflusst wird. Weiterhin wurde der durchschnittliche endoskopische Untersuchungsabstand der durchschnittlichen Zeitdauer der Größenzunahme von Varizen um einen Grad gegenübergestellt. Zur Optimierung bisheriger Varizendiagnostik wurden Parameter untersucht, mit deren Hilfe sich eine Prognose zum Varizenprogress bzw. zur Dauer einer Varizeneradikation erhofft wurde.

Die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie veröffentlichten wir 2009 im *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* (Biecker et al., 2009).



### 3 Gliederung

Im Kapitel 4 wird das komplexe Krankheitsbild der Leberzirrhose vorgestellt, eingebettet in einem epidemiologischen Kontext (siehe Unterkapitel 4.1). Weiterhin werden die pathophysiologischen und diagnostischen Grundlagen der Leberzirrhose beschrieben (siehe Unterkapitel 4.2) und ein Überblick der Therapieverfahren seit Beginn des 20. Jahrhunderts bis zur aktuell geltenden Therapieempfehlung gegeben (siehe Unterkapitel 4.3 - 4.4).

Im nachfolgenden Kapitel 5 wird aufgeführt, welchen Fragestellungen die vorliegende retrospektive Studie folgt.

Anschließend wird im Kapitel 6 der Studienaufbau erläutert, unterteilt in die Unterkapitel Methodik und Studiengliederung (siehe Unterkapitel 6.1 - 6.2).

Im Kapitel 7 werden die Studienergebnisse anhand der im vorigen Kapitel erläuterten Gliederung präsentiert (siehe Unterkapitel 7.1 - 7.4).

Das Kapitel 8 setzt sich aus drei Unterkapiteln zusammen, die den Diskussionsteil bilden. Es werden Studienvergleiche zum Varizenprogress (siehe Unterkapitel 8.1) gezogen. Weiterhin wird der Einfluss diagnostisch-therapeutischer Maßnahmen auf den Progress von Varizen (siehe Unterkapitel 8.2) sowie die Korrelation Varizenprogress mit klinischen und biochemischen Parametern diskutiert (siehe Unterkapitel 8.3).

Im Kapitel 9 werden abschließend die wesentlichen Aspekte unserer Studien zusammengefasst.

## 4 Leberzirrhose und ihre Komplikationen

### 4.1 Epidemiologie der Leberzirrhose

Als häufigste Ursache für die Bildung von Ösophagusvarizen gilt die portale Hypertension, zumeist eine Folge der Leberzirrhose.

Die Leberzirrhose steht international auf Rang 5 der unifaktoriellen Todesursachen (Sauerbruch, 2006). In den Industrieländern liegt die Prävalenz bei 250/100.000 Einwohner. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Anzahl an erkrankten Personen in Deutschland wird auf 400.000 geschätzt, mit zunehmender Tendenz. Es ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. 30 % der Todesfälle von Patienten mit Leberzirrhose sind Folge einer akuten Blutung aus Magenfundusvarizen oder Ösophagusvarizen (Yu und Zhao-shen, 2009). Die Genese der Leberzirrhose wird durch unterschiedliche Risikofaktoren geprägt und durch Genetik, Geschlecht und Alter mitbedingt:

In der westlichen Welt dominiert der toxische Einfluss (Alkohol, Medikamente, Chemikalien), gefolgt von infektiös (Virushepatitis), autoimmun (autoimmune Hepatitis), cholestatisch (Atresie, Stenose, sekundäre Cholangitis, primäre sklerosierende Cholangitis) und metabolisch bedingten Erkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose, Alfa-1-Antitrypsin-Mangel, Glykogenose IV, Galaktosämie, Mukoviszidose) sowie Erkrankungen mit venöser Abflussstörung (Budd-Chiari-Syndrom, venookklusives Syndrom). Der Anteil an kryptogenen Zirrhosen wird aufgrund medizinischer Fortschritte zunehmend kleiner (Almdal und Sørensen, 1991; Henrion et al., 2000). In ca. 10 % der Erkrankungen finden sich keine Ursachen. Die Tabelle 1 fasst die Heterogenität der Genese zusammen.

Ätiologie	Krankheit
Toxisch	Alkohol, andere Toxine, Medikamente
Infektiös	Chronische Hepatitis B Chronische Hepatitis C Virale Hepatitiden (allg.) Parasitäre Hepatitiden (allg.)
Autoimmun	Autoimmune Hepatitis Primär Biliäre Zirrhose
Metabolisch	NASH
Cholestatisch	Atresie Stenose Sekundäre Cholangitis Primäre sklerosierende Cholangitis
Venöse Abflussstörungen	Budd-Chiari-Syndrom Sinusoidales Obstruktionssyndrom Rechtsherzinsuffizienz Perikarditis constrictiva
Sonstige	Morbus Wilson Hämochromatose Alfa-1-Antitrypsin-Mangel Glykogenose IV Galaktosämie Mukoviszidose Ca. 10 % unklar

Tab. 1: Ursachen einer Leberzirrhose

Die Tabelle teilt in sechs verschiedene Ätiologien ein: toxisch, infektiös, autoimmun, cholestatisch, venös und sonstige.

Kriterium (Einheit)	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Bilirubin, gesamt (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Serum-Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR	<1,7	1,7 - 2,2	>2,2
Aszites im Ultraschall	0	leicht	mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	0	Stadium I-II	Stadium III-IV

Tab. 2: Child-Pugh-Score

Pro Parameter werden 1-3 Punkte vergeben, die summiert den Child-Pugh-Score bilden. Je kleiner die Summe ist, desto besser ist die Leberfunktion. Eingeteilt wird in Child-Pugh A-C. Bei 5-6 Punkten liegt ein Child-Pugh A, bei 7-9 Punkten ein Child-Pugh B und bei 10-15 Punkten ein Child-Pugh C vor.

## 4.2 Pathophysiologische und diagnostische Grundlagen der Leberzirrhose

### Die Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist definiert als histologischer Nachweis zerstörter Leberläppchen und Gefäßstrukturen mit Faservermehrung und knotiger Regeneration (Rabe et al., 2001).

Die Verdachtsdiagnose Leberzirrhose wird durch klinische, apparative (Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) und laborchemische Diagnostik (Bilirubin, Leberenzyme, Albumin, Gerinnungsfaktoren) sowie ggf. durch ein histologisches Biopsat gesichert.

Als Instrument zur Abschätzung des Schweregrades Leberzirrhose werden der Child-Pugh-Score und der MELD-Score verwendet:

Der Child-Pugh-Score setzt sich aus fünf Parametern zusammen, zu denen das Serum-Gesamt-Bilirubin, das Serum-Albumin, die Blutgerinnungszeit (INR-Wert: international normalized ratio), der Aszites und die hepatische Enzephalopathie zählen (siehe Tabelle 2).

Der MELD-Score setzt sich aus drei Parametern zusammen, zu denen das Serum-Gesamt-

Bilirubin, das Serum-Kreatinin und der INR-Wert zählen. Er wird seit 2002 zunehmend neben dem Child-Pugh-Score bestimmt. Berechnet wird er mit folgender Formel:

$$MELD - Score = 10x(0.957 \ln(S - Krea) + 0.378 \ln(Biliges.) + 1.12 \ln(INR) + 0.643)$$

### **Die portale Hypertension**

Der portale Blutdruck schwankt physiologisch zwischen  $< 5-10$  mmHg und wird lokal durch Faktoren wie z.B. die Körpergröße, die Atmung und die intraabdominelle Anspannung beeinflusst.

Sowohl mechanische als auch dynamische Faktoren üben einen Effekt auf die portalvenöse Zirkulation aus. Während Umbauvorgänge in der Leber mechanisch den portalvenösen Strömungswiderstand beeinflussen, beeinflussen neurovaskuläre und vasoaktive Prozesse dynamisch den portalvenösen Blutfluss. Dies geschieht, indem eine extrasinusoidale, intra- oder extravaskuläre Zellantwort mit konsekutiver Vasokonstriktion bzw. -dilatation stimuliert wird (D'Amico et al., 1999).

Die Diagnostik der portalen Hypertension umfasst qualitative und quantitative Messungen: Zu den qualitativen Messungen zählen die klinischen, endoskopischen und radiologischen Untersuchungen.

Zu den quantitativen Messungen zählen der freie Lebervenenendruck (FHVP) sowie der Lebervenenverschlussdruck (WHVP), der annäherungsweise dem Pfortaderdruck entspricht. Die Differenz aus dem FHVP und dem WHVP ergibt den Lebervenenverschlussdruckgradienten (HVPG), der von den bereits oben genannten Faktoren Körpergröße, Atmung und intraabdomineller Anspannung nahezu nicht beeinflusst wird. Er liegt physiologisch zwischen 1-4. Diese Messmethode stellt eine invasive Diagnostik dar, bei der zunächst über einen zentralen Venenzugang in die Vena jugularis interna eine Gefäßschleuse eingebracht wird. Unter Röntgendurchleuchtung wird anschließend der eigentliche Messkatheter in eine Lebervene vorgeschoben, sodass der FHVP gemessen werden kann. Dieser entspricht dem intraabdominellen Druck. Der WHVP wird an der Spitze des Katheters nach endoluminalem Ballonverschluss mittels Kontrastmittelinjektion (fehlender Kontrastmittelrückfluß in der Wedge Position) gemessen.

## **Ösophagusvarizen**

Ösophagusvarizen sind Krampfadern im Bereich des Ösophagus. Prädilektionsstellen befinden sich im distalen Abschnitt, da hier die dünnwandigen Venen unmittelbar submukös verlaufen. Bei chronisch portaler Hypertension weiten sich die Varizen nach proximal aus. Die Risikofaktoren für eine Blutung stellen die Varizengröße, die Varizenwanddicke sowie die portale Hypertension dar, die im Zusammenwirken die Wandspannung des Gefäßes beeinflussen (Laplace'sches Gesetz).

Die endoskopische Ösophagogastroduodenoskopie ist das Mittel der Wahl bei der Diagnostik von Ösophagusvarizen. Es existieren zahlreiche Klassifikationssysteme zur Einschätzung des Blutungsrisikos von Ösophagusvarizen, die auf endoskopischen Parametern basieren. Hierzu zählen z.B. die Dagradi Klassifikation, die Einteilungen vom Italian Liver Cirrhosis Project, von Palmer und Brick, Conn, Cales et al. sowie Paquet und Oberhammer (siehe Tabellen 3 bis 8). Abhängig von der Art der Klassifikation werden Lokalisation, Verdrängung, Ausdehnung sowie Größe, Farbe und Form von Varizen miteingeschlossen.

Varizengrade	Bedingungen
Varizengrad I	<p>Varizen mit <math>\leq 2</math> mm Durchmesser</p> <p>Varizen bei Kompression sichtbar</p> <p>Varizen nicht über Oberfläche des relaxierten Ösophagus ragend</p> <p>Varizen blau oder rot</p> <p>Varizen mit i.d.R: linearem Verlauf</p>
Varizengrad II	<p>Varizen mit <math>\leq 2</math> mm Durchmesser</p> <p>Varizen ohne Kompression sichtbar</p> <p>Varizen über Oberfläche des relaxierten Ösophagus ragend</p> <p>Varizen bläulich</p> <p>Varizen mit leicht gewundenem oder geraden Verlauf</p>
Varizengrad III	<p>Varizen mit 3-4 mm Durchmesser</p> <p>Varizen prominent bläulich erhoben</p> <p>Varizen mit leicht gewundenem oder geraden Verlauf</p> <p>Varizen in isoliertem Areal um die Wand des Ösophagus</p> <p>Varizen mit guter Schleimhautbedeckung</p>
Varizengrad IV	<p>Varizen mit <math>&gt; 4</math> mm Durchmesser</p> <p>Varizen gewunden, prominent bläulich erhoben</p> <p>Varizen umgeben vollständig das Ösophaguslumen</p> <p>Varizen fast bis in Lumenmitte ragend</p> <p>Varizen mit und ohne gutem Schleimhautüberzug</p>
Varizengrad V	<p>Varizen mit gräulichem Aussehen</p> <p>„Varices on top of varices“</p>

Tab. 3: Ösophagusvarizenklassifikation nach Dagradi (Dagradi et al., 1966)

Aspekte	Bedingungen
Varizengröße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 30 % der maximal möglichen Größe</li> <li>• 30 %-60 % der maximal möglichen Größe</li> <li>• &gt; 60 % der maximal möglichen Größe</li> </ul>
Varizenlokalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longitudinale Ausdehnung im unteren Drittel des Ösophagus</li> <li>• Longitudinale Ausdehnung im mittleren Drittel des Ösophagus</li> <li>• Longitudinale Ausdehnung im oberen Drittel des Ösophagus</li> </ul>
Verdrängung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 30 % des Ösophaguslumens</li> <li>• 30 %-60 % des Ösophaguslumens</li> <li>• &gt; 60 % des Ösophaguslumens</li> </ul>
Verfärbung, z.B. „blue colour“ „red colour“	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 30 % der maximalen Varizenwandfläche</li> <li>• 30 %-60 % der maximalen Varizenwandfläche</li> <li>• &gt; 60 % der maximalen Varizenwandfläche</li> </ul>

Tab. 4: Ösophagusvarizenklassifikation nach dem Italian Liver Cirrhosis Project ( G. D'Amico und Pagliaro, 1987)



Aspekte	Bedingungen
Varizengröße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 3 mm Durchmesser</li> <li>• 3-6 mm Durchmesser</li> <li>• &gt; 6 mm Durchmesser</li> </ul>
Varizenausdehnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1/6 % des Ösophagus</li> <li>• 1/4 % des Ösophagus</li> <li>• 1/3 % des Ösophagus</li> <li>• 1/2 % des Ösophagus</li> <li>• 2/3 % des Ösophagus</li> <li>• 100 % des Ösophagus</li> </ul>
Portaler Druck	In fünfziger Schritten (mmH <sub>2</sub> O)

Tab. 5: Ösophagusvarizenklassifikation nach Palmer und Brick (Palmer und Brick, 1956)

Aspekte	Bedingungen	Bewertung
Varizengröße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchmesser klein, nur bei Valsalva Manöver sichtbar</li> <li>• 1-3 mm Durchmesser, ohne Valsalva Manöver sichtbar</li> <li>• 3-6 mm Durchmesser</li> <li>• &gt; 6 mm Durchmesser</li> </ul>	<p>1+</p> <p>2+</p> <p>3+</p> <p>4+</p>
Varizenanzahl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfache Varizen</li> <li>• 2-3 Varizen</li> <li>• 4-6 Varizen</li> <li>• &gt; 6 Varizen</li> </ul>	<p>1+</p> <p>2+</p> <p>3+</p> <p>4+</p>
Varizenausdehnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terminal 3 cm</li> <li>• Terminal 6 cm</li> <li>• Terminal 9 cm</li> <li>• Terminal &gt; 9 cm</li> </ul>	<p>1+</p> <p>2+</p> <p>3+</p> <p>4+</p>

Tab. 6: Ösophagusvarizenklassifikation nach Conn (Conn, 1967)

Die Einteilung erfolgt nach aufgerundetem Mittelwert der o.g. Bewertungen.

Varizengrade	Bedingungen
Varizengrad 0	Keine Varizen
Varizengrad I	Varizen bei Luftinsufflation abflachend
Varizengrad II	Varizen bei Luftinsufflation nicht abflachend Varizen von normaler Mukosa getrennt
Varizengrad III	Konfluierende Varizen Varizen bei Luftinsufflation nicht abflachend

Tab. 7: Ösophagusvarizenklassifikation nach Cales et al. (Cales et al., 1990)

Varizengrade	Bedingungen
Varizengrad I	Varizen wenig prominent, gestreckt, ektatisch Varizen bei Luftinsufflation kollabierbar, keine „red signs“
Varizengrad II	Einzelne Varizen, Ösophaguslumen wenig einengend Kräftiger Schleimhautüberzug, keine „red signs“
Varizengrad III	Das Ösophaguslumen deutlich einengende Varizen Varizen geschlängelt, geringe Epithelveränderungen
Varizengrad IV	Varizen dünnwandig, sehr kräftig Das Ösophaguslumen fast vollständig verlegend Sicht nur unter kräftiger Luftinsufflation Epithelverdünnung, „red signs“

Tab. 8: Ösophagusvarizenklassifikation, modifiziert nach Paquet und Oberhammer (Caspary et al., 2004)

### 4.3 Rückblick: 100 Jahre Therapieoptionen

Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts galt die Behandlung der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen als Domäne der Chirurgie. Aufgrund pharmazeutischer und technischer Fortschritte hat die Innere Medizin jedoch einen zunehmenden Stellenwert erlangt und ist jetzt die dominierende Fachrichtung.

1903 operierte der Humanmediziner Vidal zur Portaldrucksenkung den ersten chirurgischen Shunt, eine portocavale Anastomose. Dieses Verfahren wurde nach 42 Jahren durch Whipple aufgegriffen und modifiziert.

1930 entwickelte Westphal die erste Ballonsonde, die durch die Entwicklung der Sengstaken- bzw. Blakemoresonden 1950 optimiert wurde.

1939 erfolgte der erste Sklerosierungsversuch in der endoskopischen Therapie mit einem starren Rohr, ein Verfahren, das seit 1973 weiterentwickelt wurde.

In den sechziger Jahren führte der amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl erstmalig in der Humanmedizin eine Lebertransplantation durch.

Seit 1956 werden vasoaktive Substanzen zur Blutstillung und Blutdruckmodulation eingesetzt. Lebrec et al. veröffentlichten 1982 die erste Studie über die Therapie mit nicht selektiven Betablockern zur Pfortaderdrucksenkung (Lebrec et al., 1982).

Anfang der achtziger Jahre berichtete Abecassis über erste portaldrucksenkende Effekte durch den transjugulären intrahepatischen portosystemischen (Stent-) Shunt (TIPS), einem minimal invasiven Verfahren (Abecassis et al., 1985).

1988 berichteten Stiegmann und Goff über den ersten Einsatz einer endoskopischen Gummibandligatur, ein Verfahren, das in der heutigen Zeit in optimierter Form nicht mehr wegzudenken ist (Stiegmann und Goff, 1988).

## 4.4 Aktuelle Behandlungsoptionen der Ösophagusvarizen

Trotz zahlreicher Therapieoptionen stellt die Behandlung von Ösophagusvarizen noch immer eine Herausforderung dar.

Seit 1986 finden internationale Treffen statt, in denen Empfehlungen für die Behandlung der portalen Hypertonie und ihrer Komplikationen regelmäßig überarbeitet werden (Baveno Konsensuskonferenz). Eine erste Konferenz fand in den Niederlanden (Groningen) im Jahr 1986 statt. Weitere folgten in Italien und in den USA. Insgesamt wurden vier Schwerpunkte gesetzt, die jeweils als Basis nachfolgender Konferenzen dienen sollten (Definition der Schlüsselereignisse bei Blutungsepisoden, diagnostische Evaluation der Patienten, therapeutische Optionen bei portaler Hypertension und zukunftsorientierte methodische Anforderungen). Die von Roberto de Franchis zusammengefassten Therapieempfehlungen aus Baveno IV, gegliedert in Präprimär-, Primär-, Sekundärprophylaxe und die akute Blutstillung, werden im Folgenden erläutert und mit publizierten Studienergebnissen untermauert (Franchis, 2005).

### **Präprimärprophylaxe**

Die Präprimärprophylaxe dient als endoskopisches Screeningverfahren varizenfreier, aber varizengefährdeter Patienten (Patienten mit Leberzirrhose).

Im internationalen Konsens werden große Intervalle endoskopischer Verlaufskontrollen empfohlen (24 - 36 monatig), da bei nur 5 % der Patienten innerhalb eines Jahres eine Ösophagusvarizenbildung beobachtet wird (Merli et al., 2003). Der Nutzen von Betablockern konnte im Rahmen der Präprimärprophylaxe nicht nachgewiesen werden (Groszman et al., 2005). Erst ab einer Erstmanifestation von Ösophagusvarizen gelten die therapeutischen Maßnahmen zur Primärprophylaxe (s.u.).

### **Primärprophylaxe**

Die Primärprophylaxe ist definiert als therapeutisches Vorgehen mit dem Ziel der aktiven Verhinderung einer Erstblutung bei bestehenden Varizen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Leberzirrhose weist nahezu die Hälfte aller Patienten Ösophagusvarizen auf (Kovalak et al., 2007; Rabe et al., 2001). Für kleine Varizen mit niedrigem Risiko, das heißt ohne Nachweis von Dünnstellen („red wale markings“, „red weal markings“, „cherry red spots“, „hemocystic spots“) und mit guter Leberfunktion, gibt es derzeit keine

überzeugenden Studienempfehlungen, die den Nutzen therapeutischer Maßnahmen belegen (Franchis, 2005).

Verschiedene Studien beschreiben übereinstimmend das Wachstumsverhalten von Varizen als linear: Zoli z.B. untersuchte hierfür Patienten mit initial kleinen Varizen und ohne Blutungsereignis in der Anamnese. Nach sechs Monaten zeigte sich eine durchschnittliche Größenzunahme der Varizen bei 21 %, nach weiteren 6 Monaten bei 45 % und nach weiteren 6 Monaten bei 67 % der Studienteilnehmer (Zoli et al., 2000).

Bei kleinen Varizen mit hohem Blutungsrisiko (Varizen mit „red signs“ und/oder bei Patienten mit Child-Pugh Score > A) sowie mittleren und großen Varizen liegt das spontane Blutungsrisiko innerhalb von 24 Monaten zwischen 30-35 %. Dieses kann nachweislich durch eine adäquate Therapie halbiert werden (Garcia-Tsao, 2001). Empfohlen wird eine Therapie mit nicht selektiven Betablockern und im Fall einer Medikamentenunverträglichkeit die endoskopische Gummibandligatur.

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Varizenblutung werden neben der Varizengröße ein erhöhter Varizendruck und eine schlechte Leberfunktion beschrieben (D'Amico und Luca, 1997). Ab einem HVPG > 12 mmHg ist innerhalb eines Jahres von einer durchschnittlichen Blutungsinzidenz von 10 % auszugehen (D'Amico und Luca, 1997).

Aufgrund heutiger Erkenntnisse, dass nach Senkung eines erhöhten Lebervenenverschlussdruckgradienten um 20 % des Ausgangswertes die Blutungswahrscheinlichkeit von Varizen deutlich abnimmt und dass bei einer Reduktion des portalvenösen Druckgradienten unter 12 mmHg kein weiteres Blutungsereignis eintritt, gilt die Empfehlung der höchstmöglichen Dosierung nicht selektiver Betablocker (Abralles et al., 2003). Die individuelle Dosierung erfolgt hierbei unter Berücksichtigung von Kontraindikationen bzw. Nebenwirkungen und bedarf zu Beginn der Einstellung engmaschiger Kontrollen des Blutdruckes sowie der Herzfrequenz. Studien beschreiben Blutdrucksenkungen im Portalsystem um 15 % (Groszmann et al., 1990; Hillon et al., 1982; Lebrec et al., 1982; Garcia-Tsao et al., 1986; Garcia-Pagan et al., 1991; Vorobioff et al., 1993).

Eine Kombinationstherapie aus Mononitraten und Betablockern wird im Rahmen der Primärprophylaxe derzeit von der Baveno Konsensuskonferenz nicht befürwortet, da bisher durchgeführte Studien keine überzeugenden Ergebnisse präsentieren konnten, zumal als Nebenwirkung eine ausgeprägte systemisch-arterielle Blutdrucksenkung einkalkuliert werden muss

(García-Pagán et al., 2003; Merkel et al., 1996; Villanueva et al., 1996, 2001).

Während die Shunttherapie und die endoskopische Sklerosierungstherapie in der Primärprophylaxe heutzutage obsolet sind, nimmt die Bedeutung endoskopischer Ligaturtherapie zu. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005 bestätigte, dass die endoskopische Ligaturtherapie im Vergleich zur Therapie mit nicht selektiven Betablockern zum einen mit weniger Nebenwirkungen und zum anderen mit einer effektiveren Senkung des Risikos für eine Ösophagusvarizenblutung einhergeht (Khuroo et al., 2005). Mangelnde Langzeitstudien, hohe Therapiekosten und das Fehlen eines zusätzlich mortalitätssenkenden Effektes tragen jedoch dazu bei, dass zum derzeitigen Zeitpunkt im Rahmen der Primärprophylaxe der Einsatz nicht selektiver Betablocker üblich ist. Die endoskopische Gummibandligaturtherapie wird jedoch bei mangelndem Ansprechen auf Betablocker (40 % der Patienten), Kontraindikationen (schwere COPD, Asthma, Depressionen, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie etc.) oder ausgeprägten Nebenwirkungen (20 % der Patienten) der medikamentösen Therapie vorgezogen.

### **Die Sekundärprophylaxe**

Die Sekundärprophylaxe ist definiert als ein therapeutisches Vorgehen mit dem Ziel der Verhinderung einer erneuten Varizenblutung.

Ohne Therapie tritt ein erneutes Blutungsereignis in 55-67 % der Fälle ein. In 23-54 % der Fälle wird in diesem Zusammenhang ein letaler Ausgang beschrieben (Bosch und Garcia-Pagan, 2003).

Viele Studien belegen einen positiven Effekt nicht selektiver Betablocker auf Varizenblutung und Mortalität (Hayes et al., 1990; Rössle et al., 1997; Lebrec et al., 1984; Villeneuve et al., 1986; Garden et al., 1990; Burroughs et al., 1983).

Eine Effektsteigerung durch die Hinzunahme von Nitraten wird ebenfalls beschrieben (Garcia-Pagan et al., 1991; Merkel et al., 1997).

Auch hat sich die endoskopische Gummibandligatur im Rahmen der Sekundärprophylaxe etabliert. Da die Ligaturtherapie nur selten mit Nebenwirkungen wie Fieber und Brustschmerzen, Dysphagie sowie tieferen Ulzerationen assoziiert ist, wird sie zunehmend eingesetzt. Ziel hierbei ist die Eliminierung von Varizen mittels Gummibandligatur (Varizeneradikation), die in 1 - 2 wöchigen Sitzungsintervallen durchgeführt wird. Nach der Eradikation erfolgt eine erste Kontrolle innerhalb der ersten 1 bis 3 Monate und weitere Kontrollen in 6 bis 12

monatigen Intervallabständen.

Einige Studien haben medikamentöse Möglichkeiten mit dem Einsatz der endoskopischen Ligaturtherapie verglichen. Während eine Studie die Überlegenheit der Ligaturtherapie aufgrund geringerer Blutungsereignisse, Therapiefehler und Komplikationen herausarbeitete (Lo et al., 2002), hob eine andere die Überlegenheit der medikamentösen Therapie hervor (Villanueva et al., 2001).

Die Ergebnisse einer weiteren Studie belegten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Einsatz beider Verfahren (Patch et al., 2002).

In der bereits vorher genannten Metaanalyse aus dem Jahr 2005 wurde zusammengefasst, dass bei der endoskopischen Ligaturtherapie eine niedrigere Blutungsinzidenz als bei der Therapie mit nicht selektiven Betablockern vorliegt, ohne hierbei jedoch eine Reduktion der Mortalität zu erreichen (Khuroo et al., 2005).

Studien aus den Jahren 2000, 2005, 2008 und 2009 erzielten durch die Kombination aus endoskopischen und medikamentösen Verfahren (nicht selektive Betablocker und/oder Nitrate) eine Reduktion der Rezidivblutungsrate. Ein Überlebensvorteil zeigte sich jedoch nicht (Lo et al., 2003; la Peña et al., 2005; Garcia-Pagan et al., 2009; Gonzales et al., 2008).

Bei Patienten mit therapieresistenten Rezidivblutungen bietet ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) eine Alternative.

In 1999 wurde eine Metaanalyse mit den Schwerpunkten Rezidivblutungen, Enzephalopathie und Mortalität publiziert, in der die Effektivität einer TIPS-Anlage mit der einer endoskopischen Gummibandligatur mit oder ohne Propranolol verglichen wurde. Durch den TIPS konnten Rezidivblutungen um 31 % und die Letalität um 5 % gesenkt werden. Dagegen nahm die Encephalopathie um 16 % zu (Papatheodoridis et al., 1999; Luca et al., 1999). Komplikationen eines TIPS waren ein Shuntverschluss und eine erhöhte Enzephalopathie (Rosemurgy et al., 2000).

Durch den Einsatz beschichteter Stents nahm die Okklusionsrate ab (Bureau et al., 2004). Chirurgische Shunts sind spezialisierten Zentren vorbehalten und sollten aufgrund ihrer Invasivität erst bei medikamentösem, endoskopischem oder radiologisch interventionellem Therapieversagen in Erwägung gezogen werden.



## **Akute Blutstillung**

Als Ösophagusvarizenblutung wird eine zum Zeitpunkt der endoskopischen Untersuchung blutende Varize aus Ösophagus oder Magen oder, falls sich keine andere Blutungsquelle finden lässt, das Vorhandensein großer Varizen mit frischem Blut im Magen bezeichnet (Jalan und Hayes, 2000).

Die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung ist definiert als ein therapeutisches Vorgehen mit dem Ziel der hämodynamischen und respiratorischen Stabilisierung: Diese umfasst neben einer sofortigen Blutstillung eine Sicherung der Vitalparameter, eine Infektionsprophylaxe sowie im Fall agitierter oder somnolenter Patienten einen Aspirationsschutz.

Zur aktiven Blutstillung werden vasoaktive Medikamente, Ballontamponaden, endoskopische, interventionelle sowie chirurgische Maßnahmen (Shunts, Lebertransplantation etc.) einzeln, kombiniert und/oder sequenziert eingesetzt.

Bereits bei Verdacht auf Ösophagusvarizenblutung wird eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen (z.B. Terlipressin oder Vasopressin) empfohlen.

Mit einer ausgewogenen Kombinationstherapie aus Plasma- und Erythrozytenkonzentraten sollte ein Hb von 8g/dl angestrebt, jedoch nicht überschritten werden. Komorbidität, Alter und hämodynamischer Verlauf sind zu berücksichtigen (Franchis, 2005).

Der sofortige Einsatz einer Antibiotikatherapie mit z.B. Norfloxacin, Ciprofloxacin oder im Fall einer Chinolonresistenz mit Ceftriaxon, einem Cephalosporin, wird über fünf bis sieben Tage empfohlen, um das Risiko einer Infektion (insbesondere die spontane bakterielle Peritonitis) und somit das Mortalitätsrisiko sowie die Rezidivblutungswahrscheinlichkeit zu senken (Bernard et al., 1999; Blaise et al., 1994; Soares-Weiser et al., 2003; Hou et al., 2004; Bernard et al., 1995; Goulis et al., 1998; Soares-Weiser et al., 2002).

Durch endoskopische Verfahren (Ligatur, Histoacryl) kann in 80-90 % aller Akutblutungen eine sofortige Blutstillung erreicht werden (Westaby et al., 1989; Burroughs et al., 1989; Lo et al., 1992). Die Histoacryltherapie, deren Wirkprinzip in der Sofortobliteration bzw. in der Thrombosierung des behandelten Gefäßes liegt, wird von einer Cochrane Metaanalyse aus dem Jahr 2003 aufgrund ihrer Nebenwirkungen jedoch nur bei Versagen anderer Therapieoptionen empfohlen (D'Amico et al., 2003).

Die Ligaturtherapie ist gegenüber der Sklerosierungstherapie mit weniger lokalen Komplikationen (wie Perforation, Ulzeration und Strikturen) sowie einer verminderten Rezidivblutung

und einer reduzierten Mortalität bei ähnlichem blutstillenden Effekt vergesellschaftet (Laine und Cook, 1995).

Ballontamponaden (Senkstaken und Minnesota) kontrollieren sehr effektiv aktive Blutungen (Avgerinos und Armonis, 1994). Ihr Einsatz sollte jedoch zurückhaltend und nur bei therapieresistenter Blutung erfolgen, da hierbei ernsthafte Komplikationen wie Schleimhauterosion mit Nekrosebildung, Ösophagusruptur und Aspirationspneumonie gehäuft auftreten (Cook und Laine, 1992). Zudem ist die Anwendung im Akutfall technisch nicht immer möglich bzw. wird vom Patienten nicht immer toleriert.

Eine endoskopisch nicht stillbare akute Blutung sowie das Auftreten eines Blutungsrezidives, in 10-20 % der Fälle zu beobachten, gelten als Therapieversagen (Moitinho et al., 1999). In diesem Fall stellt die notfallmäßige Anlage eines TIPS eine Option dar. Der TIPS wird minimal-invasiv zwischen Pfortader und Lebervene eingesetzt und verbindet somit das portale mit dem systemischen Kreislaufsystem. Bei nahezu allen Patienten kann hierdurch eine Blutungsstillung erzielt werden (Walker et al., 1996; Jalan et al., 1995; Sanyal et al., 1996). Die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung nach TIPS Anlage innerhalb eines Jahres liegt zwischen 8-18 % (Jalan et al., 1997; Sanyal et al., 1997; Rössle et al., 1997). Je nach Studienergebnissen wird die Überlebensrate nach einem Jahr zwischen 29-77 % und nach zwei Jahren zwischen 26-59 % angegeben (Lebrec et al., 1996; Rössle et al., 2000; Gines et al., 2002; Dominique und Bernard-Chabert, 2007; Garcia-Tsao und Bosch, 2010; Franchis et al., 2008). Mögliche Komplikationen sind eine akute Rechtsherzinsuffizienz, eine Verschlechterung der Leberfunktion sowie das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (Freedman et al., 1993; Sanyal et al., 1992). Während der Einsatz beschichteter Stents signifikant die Dysfunktionsrate senkt, wird die Mortalitätsrate nicht reduziert.

Chirurgische Verfahren als portocavale, mesenterico-cavale und splenorenale Shunts oder als Devaskularisationstherapie stehen als Therapieoption letzter Wahl zur Verfügung.

### **Therapeutische Grenzen**

Trotz der o.g. aktuellen Behandlungsoptionen sind Rezidive von Ösophagusvarizen zu beobachten.

Dies veranlasste uns zur Durchführung der vorliegenden Studie mit der Suche nach Optimierungsansätzen. Hierbei setzten wir uns mit folgenden Schwerpunkten auseinander:

Wird durch die Möglichkeit endoskopischer (Gummibandligatur) und/oder medikamentöser Maßnahmen (nicht-selektive Betablocker) ein direkter Einfluss auf den Progress von Varizen ausgeübt?

Sind die Abstände endoskopischer Kontrollen adäquat auf das durchschnittliche Varizenwachstum abgestimmt, um eine Größenzunahme rechtzeitig zu diagnostizieren?

Ist es möglich, klinische, endoskopische und/oder laborchemische Parameter zu verifizieren, die mit Varizenveränderungen korrelieren?

Das nachfolgende Kapitel 5, „Fragestellung der Studie“, liefert eine Einführung in die Thematik unserer Studie.

## 5 Fragestellung der Studie

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn mittels eines elektronischen Systems sämtliche Patienten, die in einem Zeitraum von November 1999 - März 2006 Varizen entwickelten oder bereits entwickelt hatten, selektiert.

Untersucht wurden vier therapeutische Gruppen (Patienten mit Betablocker und/oder Gummibandligatur bzw. ohne entsprechende therapeutische Maßnahmen [Erläuterung siehe nachfolgendes Kapitel]). Vorherige endoskopische oder medikamentöse Therapiemaßnahmen wurden bei den Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Voraussetzung für unsere Analysen war, dass die Patienten in mindestens einer endoskopischen Untersuchung im o.g. Zeitraum Ösophagusvarizen aufwiesen.

Insgesamt setzten wir uns mit drei Fragenkomplexen auseinander:

Die ersten zwei Fragestellungen galten den o.g. vier therapeutischen Gruppen:

Wie groß ist das durchschnittliche Progressintervall von Ösophagusvarizen um genau einen Grad?

Waren die endoskopischen Untersuchungsintervalle adäquat auf den Progress von Varizen abgestimmt?

Die dritte Fragestellung bestand darin herauszuarbeiten, inwieweit eine Korrelation zwischen klinischen, endoskopischen sowie biochemischen Parametern und Veränderungen von Ösophagusvarizen (Progress um einen Grad, Dauer einer Eradikation) bestand.

## 6 Methoden

Dieses Kapitel ist in die nachfolgenden Unterkapitel Methodik (siehe Unterkapitel 6.1) und Studiengliederung (siehe Unterkapitel 6.2) unterteilt.

### 6.1 Methodik

Bei der Wahl der endoskopischen Intervalle wurden die Empfehlungen des internationalen Baveno Konsenses berücksichtigt: Patienten mit Varizengrad I wurden im Durchschnitt alle 12 und mit Varizengrad II bzw. III alle 6 bis 8 Monate endoskopierte (Erläuterung der Varizengradeinteilung siehe Tabelle 9).

Jeder Eingriff wurde von einem Endoskopiker mit Erfahrungen in über 100 endoskopischen Untersuchungen an Patienten mit Ösophagusvarizen durchgeführt und elektronisch aufgezeichnet. Bei unklaren Befunden wurde eine Zweitmeinung eingeholt.

Als therapeutisches Verfahren nahm die endoskopische Gummibandligatur einen bedeutenden Stellenwert ein mit dem Ziel einer Varizeneradikation in 2-3 wöchigen Sitzungsintervallen. Nach abgeschlossener Eradikation wurde eine sechsmonatige Verlaufskontrolle angestrebt.

#### **Die Varizengradeinteilung**

Die Varizengrade wurden modifiziert nach Dagradi eingeteilt (Schepke et al., 2004): Varizen mit einem Durchmesser von 1 – 3 mm, sichtbar sowohl bei Ein- als auch Ausatmung, wurden in Grad I, Varizen mit einem Durchmesser von > 3 – 5 mm wurden in Grad II und Varizen mit einem Durchmesser von > 5 mm wurden in Grad III eingestuft (siehe Tabelle 9).

#### **Medikation**

Zur Primär- und Sekundärblutungsprophylaxe wurden nicht selektive Betablocker (z.B. Propranolol) eingesetzt, deren Dosis in Abhängigkeit von Parametern wie Herzfrequenz und Blutdruck individuell gesteigert wurde.

#### **Geräte**

Die endoskopische Diagnostik erfolgte mit flexiblen Videogastroskopen der Firma Olympus,

Varizengrade	Bedingungen
Varizengrad I	Varizendurchmesser von 1 – 3 mm, sichtbar bei Ein- und Ausatmung
Varizengrad II	Varizendurchmesser > 3 – 5 mm
Varizengrad III	Varizendurchmesser > 5 mm

Tab. 9: Ösophagusvarizenklassifikation modifiziert nach Dagradi (Schepke et al., 2004)

z.B. Typ „GIF-Q 145“ . Endoskopisch ligiert wurde mit Mehrbandligaturverfahren z.B. dem „Sixshooter“ - Wilson Cook, Winston Salem NC, USA . Die entscheidenden Vorteile gegenüber den Einbandligaturverfahren liegen in der Minimierung iatrogenen Schleimhautschäden, einer damit verbundenen Mortalitätssenkung sowie Verbesserung des Zeit- und Finanzmanagements.

### **Datenerfassung**

Sowohl Patienten- als auch Untersuchungsdaten wurden mit dem Datenbanksystem PIA der Firma ViewPoint verwaltet. Dieses bietet die Möglichkeit, Suchfilterfunktionen über bestimmte Eigenschaften von Untersuchungsergebnissen anzulegen. Über die Suchfilterfunktion „Mindestens einmaliger endoskopischer Nachweis von Ösophagusvarizen“ selektierten wir chronologisch 200 Patienten und erfassten jede endoskopische Untersuchung dieser Patienten.

### **Statistische Angaben**

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms „Statview version 5.0 software (SAS Institute, Cary, NC, USA)“ durchgeführt. Die demographischen Patientendaten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardwert angegeben (mean  $\pm$  SD).

## 6.2 Studiengliederung

Unter Berücksichtigung der im Unterkapitel 6.2.1 aufgezählten Studienkriterien wurden Eingangs- und Verlaufsdaten (siehe Unterkapitel 6.2.2 bis 6.2.4) sowie endoskopische, klinische und biochemische Prognoseparameter (siehe Unterkapitel 6.2.5) des Studienkollektives analysiert.

### 6.2.1 Studienkriterien

Von den initial 200 erfassten Patienten wurden diejenigen in die Studie aufgenommen, die die nachfolgenden Studieneinschlusskriterien erfüllten. Eine medikamentöse Begleittherapie (z.B. mit Betablockern oder Nitratpräparaten) galt nicht als Ausschlusskriterium.

<b>Studieneinschlusskriterien</b>
Manifeste Leberzirrhose -klinisch, laborchemisch, sonographisch, ggf. histologisch  Nachweis von Ösophagusvarizen -mindestens einmalig innerhalb des Studienzeitraumes

Tab. 10: Studieneinschlusskriterien

<b>Studienausschlusskriterien</b>
Portaler Hochdruck unklarer Genese  Pfortaderthrombose (vor Studienbeginn)  TIPS oder chirurgischer Shunt (vor Studienbeginn)  Lebertransplantation (vor Studienbeginn)

Tab. 11: Studienausschlusskriterien

### 6.2.2 Gesamtkollektiv - Eingangsdaten

Die in der Tabelle 12 aufgelisteten klinischen, endoskopischen sowie laborchemischen Parameter wurden bei Studieneintritt jedes Teilnehmers erfasst.

<b>Klinische, endoskopische und laborchemische Parameter</b>
Geschlecht
Ätiologie der Leberzirrhose
Initialer Varizengrad
Serum-Gesamt-Bilirubin
Serum-Albumin
Serum-Kreatinin
Serum-Natrium
INR-Wert
Child-Pugh-Score
MELD-Score

Tab. 12: Klinische, endoskopische und laborchemische Parameter bei Studieneintritt

Jeder Studienteilnehmer wurde in Abhängigkeit der therapeutischen Maßnahmen in eine Gruppe A-D eingeteilt: Die Gruppe A bestand aus Patienten ohne Betablocker- oder Gummibandligaturtherapie. In der Gruppe B waren Patienten, die eine Monotherapie mit Betablockern erhielten. Die Gruppe C bestand aus Patienten mit Monotherapie Gummibandligatur. Die Gruppe D umfasste Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Betablockern und Gummibandligatur (siehe Tabelle 13).



Gruppe	Therapiemaßnahmen
A	Keine Therapie
B	Nicht selektive Betablocker
C	Endoskopische Ligatur
D	Kombinationstherapie: Betablocker und endoskopische Ligatur

Tab. 13: Therapeutische Gruppeneinteilung

### 6.2.3 Gesamtkollektiv - Verlaufsdaten

Das Gesamtkollektiv sowie die einzelnen therapeutischen Gruppen A-D wurden mit der Fragestellung untersucht, inwieweit die gewählten Untersuchungsabstände adäquat zum Progress von Varizen gewählt worden waren. Als Voraussetzung hierfür musste zunächst geklärt werden, inwieweit ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Varizenprogress und initial definiertem Varizengrad bestand. Für diesen Zweck wurden die Studienteilnehmer in die folgenden zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe X mit den initialen Varizengraden 0 und I
- Gruppe Y mit einem initialen Varizengrad II

### 6.2.4 Ligaturtherapiegruppe - Verlaufsdaten

Eine gesonderte Analyse galt den Patienten der Ligaturtherapiegruppe (Gruppe C). Folgende zwei Untergruppen wurden erstellt:

- Primärprophylaxe (= Gruppe PP) und
- Sekundärprophylaxe (= Gruppe SP)

Es galt, das Verhältnis zwischen therapeutischer Intervention und Varizengradprogress in beiden Gruppen zu analysieren. Als Datengrundlage diente der durchschnittliche Abstand der endoskopischen Kontrollintervalle und die durchschnittliche Anzahl an Sitzungen und Ringen, die es für eine Eradikation bedurfte. Anschließend erfolgte der Gruppenvergleich.

### 6.2.5 Prognostische Parameter

Untersucht wurde, ob die in der Tabelle 12 aufgeführten klinischen, laborchemischen und biochemischen Parameter mit dem Progress von Varizen sowie der Dauer einer Eradikationstherapie korrelierten. Hierfür wurden diejenigen Studienteilnehmer selektiert, für die eine vollständige Erfassung der zu untersuchenden Parameter gewährleistet war.

Die Analysen erfolgten mit Hilfe des Cox-Regressionsmodelles, der Kaplan-Meier-Schätzung sowie des Log-Rang-Testes. Berechnet wurde das relative Risiko (der Hazard-Wert), das 95 %-ige Konfidenzintervall und das Signifikanzniveau (p-Wert). Nach Bestätigung der Signifikanz durch den p-Wert ( $p < 0,1$ ) galt es, den unabhängigen Prognosefaktor mit Hilfe der Multivariaten Cox-Regressionsanalyse zu identifizieren.

## 7 Ergebnis

189 der initial 200 chronologisch erfassten Studienteilnehmer erfüllten die Voraussetzungen der oben definierten Kriterien.

Insgesamt verstarben 16 Studienteilnehmer: Ein Patient erlag den Folgen eines akuten Blutungsereignisses, ein weiterer den Folgen eines hepatozellulären Karzinoms. Vier Patienten erlagen den Folgen eines Leberversagens, vier weitere den Folgen einer Sepsis. Bei sechs Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden.

Die Anzahl an endoskopischen Untersuchungen pro Person lag zwischen 3 und 34 Mal. Insgesamt wurden 1639 endoskopische Einträge erfasst. Im Durchschnitt wurde jeder Teilnehmer  $8,2 \pm 5,46$  Mal endoskopiert bei einer mittleren Beobachtungsdauer von  $31,1 \pm 22$  Monaten. Das Histogramm in Abbildung 1 stellt diese Werte graphisch dar: Auf der X-Achse ist die Anzahl an Patienten und auf der Y-Achse die Anzahl an endoskopischen Untersuchungen aufgetragen.

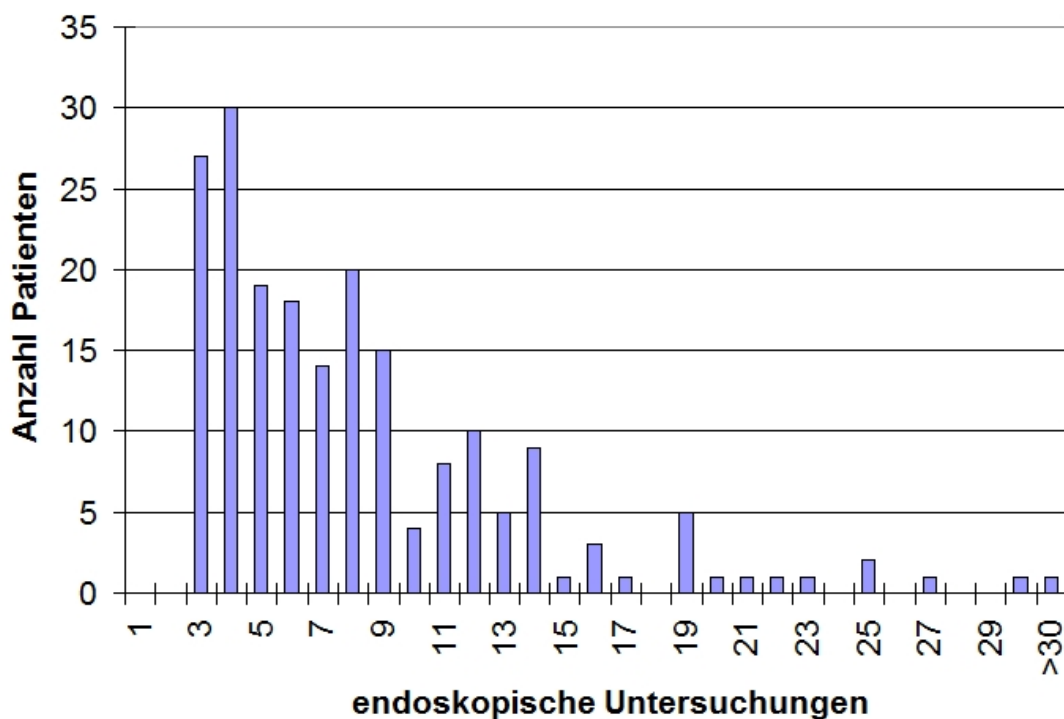


Abb. 1: Durchschnittliche Anzahl endoskopischer Untersuchungen innerhalb des Studienkollektives

## **Gliederung**

In den Unterkapiteln 7.1 - 7.3 werden die Untersuchungsergebnisse der Studieneingangs- und Studienverlaufsdaten vom Gesamtkollektiv sowie der Ligaturtherapiegruppe vorgestellt.

Im Unterkapitel 7.4 werden die Untersuchungsergebnisse o.g. klinischer, biochemischer und laborchemischer Parameter präsentiert.

## **7.1 Gesamtkollektiv - Eingangsdaten**

Die Tabelle 14 fasst die Studieneingangsdaten für das Gesamtkollektiv zusammen.

### **Alter, Geschlecht**

Der Altersdurchschnitt der Teilnehmer lag zum ersterfassten Zeitpunkt bei  $61 \pm 13,78$  Jahren. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung überwog das männliche Geschlecht mit 120 (63,5 %) versus 69 (36,5 %) weiblichen Studienteilnehmern.

### **Ätiologie der Leberzirrhose aller Studienteilnehmer**

Bei 98 Patienten galt ein langjähriger Alkoholabusus als Ursache der Leberzirrhose (51,9 %). Weitere 54 Patienten (28,6 %) wiesen eine viral bedingte Leberzirrhose auf. Von ihnen litten 15 % unter einer chronischen Hepatitis B (4 % aller Studienteilnehmer) und 85 % unter einer chronischen Hepatitis C Infektion (24 % aller Studienteilnehmer). Bei 10 Patienten (5,3 % aller Studienteilnehmer) lag eine cholestatisch bedingte Genese vor. 27 Patienten (14,3 % aller Studienteilnehmer) wurden unter dem Begriff „multifaktoriell erworbene Leberzirrhose“ subsummiert.

### **Laborchemische Parameter**

Das durchschnittliche Serum-Gesamt-Bilirubin lag initial mit 2,6 mg/dl ( $\pm 7,5$  mg/dl) über dem Referenzbereich. Referenzwertig im Durchschnitt waren hingegen das Serum-Albumin mit 3,5 g/dl ( $\pm 0,9$  g/dl), das Serum-Kreatinin mit 1,0 mg/dl  $\pm 0,6$ , das Serum-Natrium mit 134,7 mmol/l ( $\pm 4,6$  mmol/l) und der INR-Wert mit 1,2 ( $\pm 0,9$ ).

### **Gruppeneinteilung**

74 Patienten wurden bei Studieneintritt der Gruppe A, 26 der Gruppe B, 52 der Gruppe C und 37 der Gruppe D zugeordnet.

Charakteristika	
Patienten, n (Anzahl)	189
Alter, n (Jahre)	61, 3 ± 13, 78
Geschlecht, n (%)	
männlich	120(63, 5)
weiblich	69(36, 5)
Ätiologie, n (%)	
Alkohol	98(51, 9)
Viral*	54(28, 6)
Cholestatisch	10(5, 3)
Multifaktoriell	27(14, 3)
Schweregrad Leberzirrhose	
MELD-Score gesamt	9, 9 ± 6, 1
Child-Pugh gesamt	7, 6 ± 2, 0
Child-Pugh A	105(55, 6)
Child-Pugh B	69(36, 5)
Child-Pugh C	15(7, 9)
Initialer Varizen Grad, n (%)	
keine Varizen	15(7, 9)
Grad I	73(38, 6)
Grad II	68(36, 0)
Grad III	33(17, 5)
Laborchemische Parameter	
Bilirubin [ <i>mg/dl</i> ]	2, 6 ± 7, 5
Albumin [ <i>g/l</i> ]	3, 5 ± 0, 9
Kreatinin [ <i>mg/dl</i> ]	1, 0 ± 0, 6
Natrium [ <i>mmol/l</i> ]	134, 7 ± 4, 6
INR	1, 2 ± 0, 9

Tab. 14: Studieneingangsdaten des Gesamtkollektives

\* 8 Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion

\* 46 Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion

### **Schweregradeinteilungen**

Der durchschnittliche Child-Pugh-Score der Teilnehmer lag bei Studieneintritt bei  $7,6 \pm 2,0$  Punkten (durchschnittlicher MELD-Score bei  $9,9 \pm 6,1$  Punkten). 105 Patienten wiesen das Stadium Child-Pugh A (55,6 %), 69 Patienten das Stadium Child-Pugh B (36,5 %) und 15 Patienten das Stadium Child-Pugh C (7,9 %) auf.

### **Initialer Varizengrad**

Der durchschnittliche Varizengrad bei Ersterfassung der Studienteilnehmer lag bei  $1,7 \pm 0,9$ . 15 Patienten wiesen keine Varizen (7,9 %), 73 Patienten Varizengrad I (38,6 %), 68 Patienten Varizengrad II (36,0 %) und 33 Patienten Varizengrad III (17,5 %) auf.

Abhängig von der ersterfassten endoskopischen Untersuchung jedes Teilnehmers während des Studienzeitraumes erfolgte die Unterteilung in die vier therapeutischen Gruppen A-D. Die Häufigkeitsverteilung der Varizengrade innerhalb der vier Gruppen ist in Tabelle 15 aufgelistet.

In der Gruppe ohne Therapie (Gruppe A) lag folgende Verteilung vor:

54 % der Patienten wiesen Ösophagusvarizen Grad I auf.

21 % der Patienten wiesen Ösophagusvarizen Grad II und

weniger als 10 % der Patienten Ösophagusvarizen Grad III auf.

15 % der Patienten waren varizenfrei.

In den übrigen drei Gruppen (Gruppen B-D) wies die Mehrheit der Patienten Ösophagusvarizen Grad II auf:

42 % in der Gruppe mit nicht selektiven Betablockern (Gruppe B),

44 % in der Ligaturtherapiegruppe (Gruppe C) und

48 % in der Kombinationsgruppe (Gruppe D).

Am zweithäufigsten wurden Ösophagusvarizen Grad I in den Gruppen B (nicht selektive Betablocker) und D (Kombination aus Betablockern und Ligatur) nachgewiesen.

In der Gruppe C (Ligaturtherapiegruppe) wurden am zweithäufigsten Ösophagusvarizen Grad III nachgewiesen.

Weniger als 4 % aller Patienten mit Ligaturtherapie und/oder Betablockertherapie wiesen keine Varizen auf.

Gruppe	gesamt	ohne Varizentherapie Gruppe A	Betablocker Gruppe B	Ligatur Gruppe C	Ligatur und Betablocker Gruppe D
Patienten, n	189	74	26	52	37
Varizengrad 0	15	11	1	2	1
Varizengrad I	73	40	9	11	13
Varizengrad II	68	16	11	23	18
Varizengrad III	33	7	5	16	5

Tab. 15: Initialer Varizengrad des Gesamtkollektivs und der einzelnen therapeutischen Gruppen

## 7.2 Gesamtkollektiv - Verlaufsdaten

### Verhältnis Varizenschweregrad und Varizenprogress

Für die Analyse des Abhängigkeitsverhältnisses zwischen initialem Varizenschweregrad und Progressverhalten war das Studiengesamtkollektiv (189 Patienten) zunächst in die Gruppen X (88 Patienten mit den initialen Varizengraden 0-I) und Y (68 Patienten mit dem initialen Varizengrad II) eingeteilt worden (siehe Unterkapitel 6.2.3).

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied im Progress beider Gruppen. In Abbildung 2 ist das Ergebnis graphisch dargestellt: Auf der X-Achse ist die Zeitspanne in Tagen und auf der Y-Achse das kumulative Risiko des Varizengradprogresses um einen Grad aufgetragen. Die Kurvenverläufe beider Gruppen sind nahezu identisch.

In Zusammenschau der statistischen Auswertungen bestätigte sich folglich kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Varizengradprogress und Varizenschweregrad. Somit konnte in weiterführenden Analysen zum Varizenprogress der Varizenschweregrad vernachlässigt werden.

Parameter	Wert
Erfassungszeitraum, Gesamtkollektiv in Monaten	77
Patienten	189
Untersuchungen	$8,3 \pm 5,44$
Untersuchungsintervall (in Tagen)	$144,8 \pm 112$
Beobachtungsdauer (in Monaten)	$31,1 \pm 22$
Progress um einen Varizengrad (in Tagen)	$384 \pm 364$
Eradikationstherapie (in Tagen)	$44 \pm 74$
Sitzungen (Gesamtanzahl)	$2,2 \pm 1,5$
Ringanzahl (1. Sitzung)	$6,1 \pm 2,5$
Ringanzahl (Gesamtanzahl)	$11,5 \pm 8,9$

Tab. 16: Durchschnittswerte endoskopischer Verlaufsdaten des Gesamtkollektivs



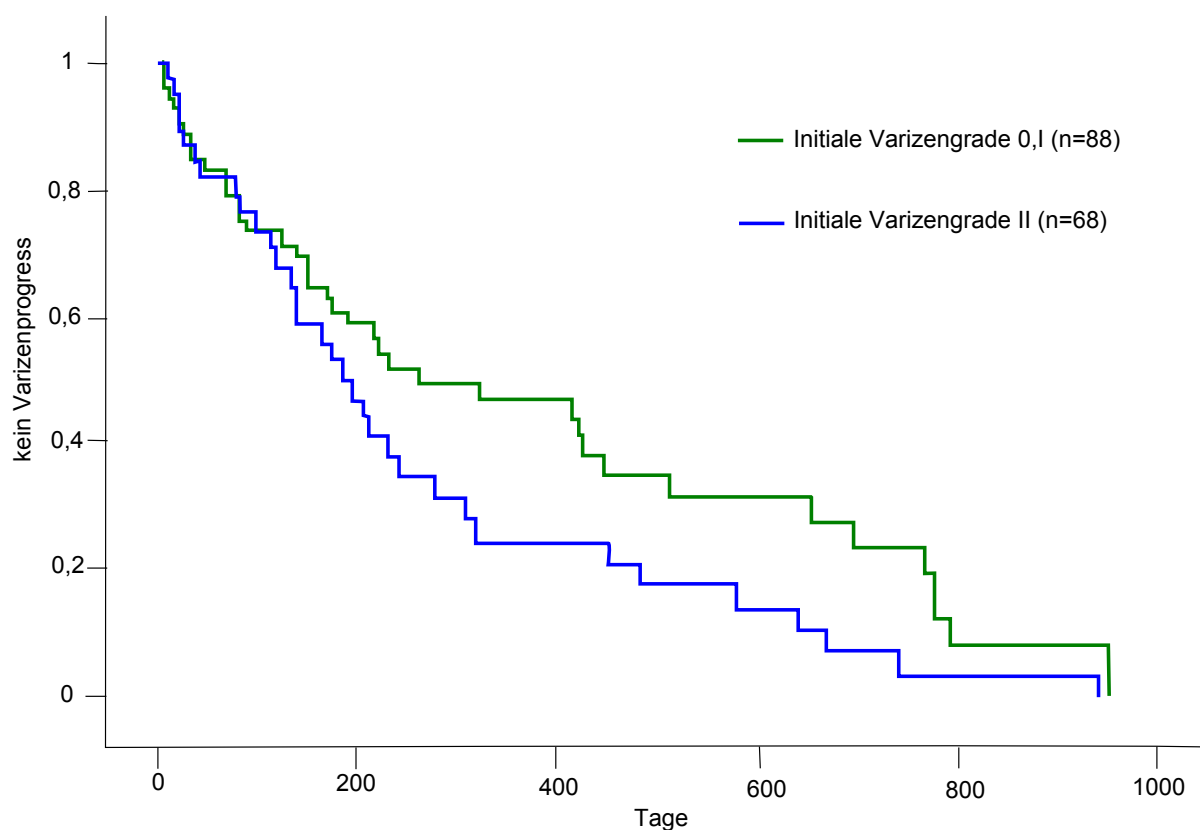


Abb. 2: Kaplan-Meier-Diagramm: Progress um einen Varizengrad in Abhängigkeit der Zeit (in Tagen); X-Achse: Progress in Tagen, Y-Achse: kumulatives Risiko für Varizenprogress.

Die Grafik vergleicht den Progress um einen Varizengrad zwischen der Gruppe X (= 88 Patienten mit den initialen Varizengraden 0-I (grün)) und der Gruppe Y (= 68 Patienten mit einem initialen Varizengrad II (blau)).

## Varizengradprogress

Die durchschnittliche Zeit, in der ein Varizenprogress um einen Grad im Gesamtkollektiv auftrat, betrug  $384 \pm 364$  Tage.

Das Kaplan-Meier-Diagramm in Abbildung 3 stellt das Ergebnis graphisch dar:

Auf der X-Achse ist die Zeit in Tagen aufgetragen. Die Y-Achse gibt das kumulative Risiko eines Varizenprogresses um einen Grad an.

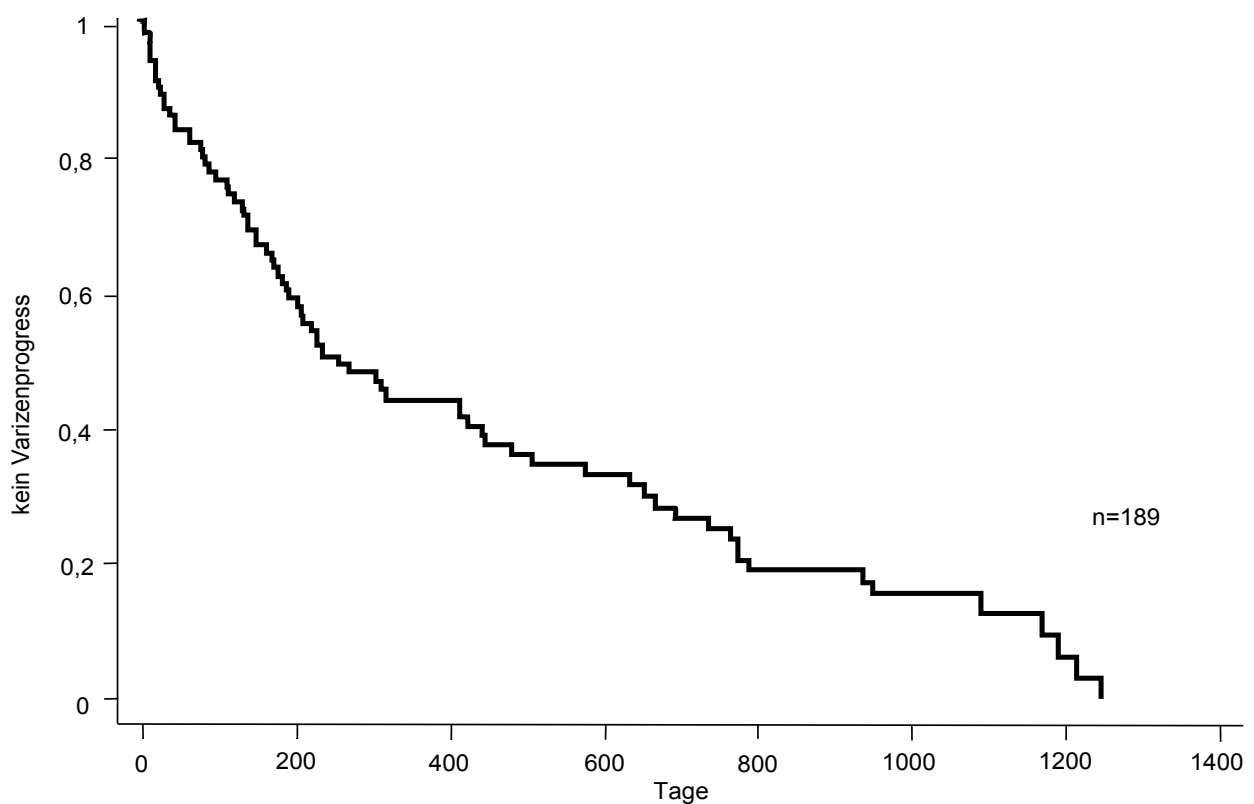


Abb. 3: Kaplan-Meier-Diagramm: Progress um einen Varizengrad in Abhängigkeit der Zeit (in Tagen); X-Achse: Progress in Tagen, Y-Achse: kumulatives Risiko für Varizenprogress

Die Grafik veranschaulicht den durchschnittlichen Progress um einen Varizengrad in Abhängigkeit der Zeit für das Gesamtkollektiv (189 Studienteilnehmer).

Nachdem die Patienten in die vier therapeutischen Gruppen A-D eingeteilt worden waren, konnte gezeigt werden, dass bei der Gruppe ohne Therapie (Gruppe A) der Progress um einen Varizengrad nach  $355 \pm 302$  Tagen eintrat.

Bei der Gruppe mit nicht selektiven Betablockern (Gruppe B) trat der Progress um einen Varizengrad nach  $415 \pm 318$  Tagen ein.

Das längste Progressintervall wurde bei der Gruppe mit endoskopischer Gummibandligatur (Gruppe C) nach  $431 \pm 427$  Tagen beobachtet.

Die Kombination von nicht selektiven Betablockern und Ligatur (Gruppe D) führte mit  $366 \pm 404$  Tagen zu keinem verlängerten Progressintervall.

Einen Überblick verschafft die Tabelle 18. Das Kaplan-Meier-Diagramm in Abbildung 4 liefert eine graphische Darstellung:

Auf der X-Achse ist die Zeit in Tagen und auf der Y-Achse das kumulative Risiko eines Varizenprogresses um einen Grad aufgetragen. Die Kurven der Gruppen verlaufen nahezu identisch.

Der Log-Rang-Test bestätigte letztlich keinen statistisch signifikanten Unterschied im Varizenprogress zwischen den vier Gruppen A-D.

### **Endoskopisches Untersuchungsintervall**

Das durchschnittliche Untersuchungsintervall lag bei  $144,8 \pm 112$  Tagen.

Das kürzeste endoskopische Untersuchungsintervall ergab sich mit  $86,1 \pm 75,9$  Tagen für die Ligaturtherapiegruppe (Gruppe C).

Das längste Untersuchungsintervall wurde mit  $223,7 \pm 95,0$  Tagen für die Betablockertherapiegruppe (Gruppe B) registriert.

Bei den Patienten in der Kombinationsgruppe aus Ligatur und Betablocker (Gruppe D) lag das Untersuchungsintervall im Durchschnitt bei  $116,4 \pm 88,7$  Tagen.

Bei den Patienten ohne Therapie (Gruppe A) lag das Untersuchungsintervall im Durchschnitt bei  $178,2 \pm 126,0$  Tagen (siehe Tabelle 17).

### **Verhältnis Untersuchungsintervall und Varizengradprogress**

In allen vier therapeutischen Gruppen A-D wurde das durchschnittliche endoskopische Untersuchungsintervall mit der Dauer eines Varizenprogresses verglichen.

Das Balkendiagramm 5 gibt hierüber einen graphischen Überblick:

Auf der X-Achse ist das durchschnittliche endoskopische Untersuchungsintervall (grau) dem durchschnittlichen Varizengradprogress (rot) für jede der vier Gruppen A-D gegenübergestellt. Auf der Y-Achse ist die Zeit in Tagen aufgelistet.

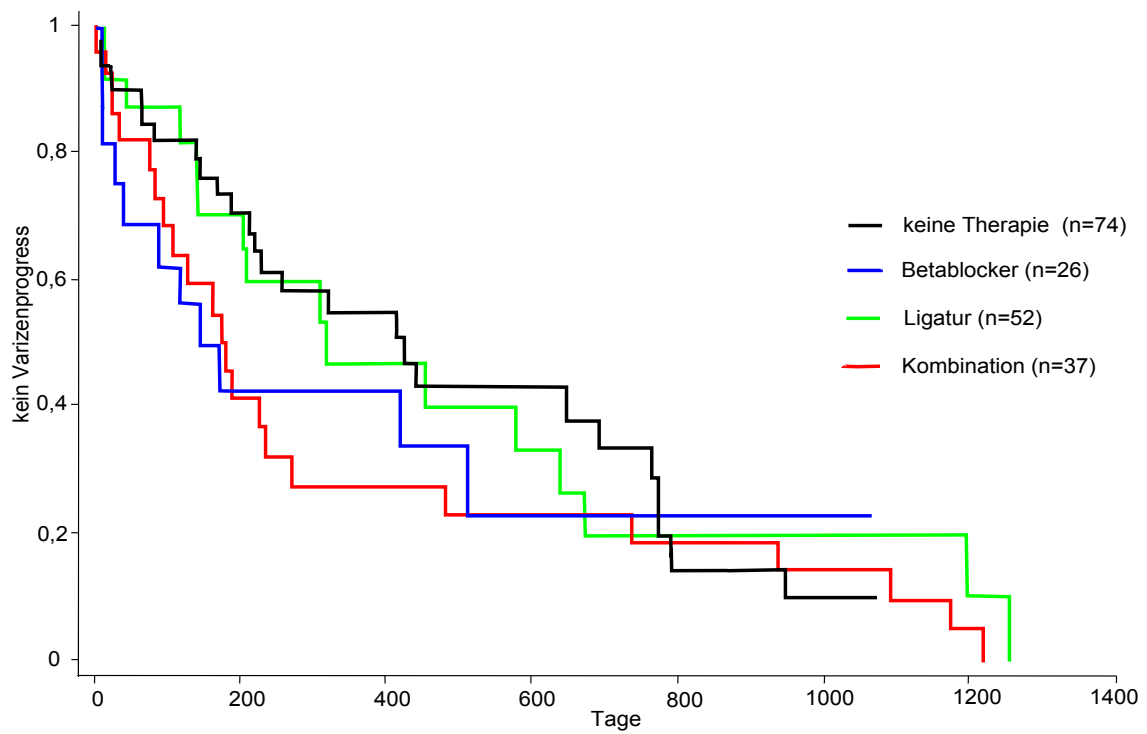


Abb. 4: Kaplan-Meier-Diagramm: Progress um einen Varizengrad in Abhängigkeit der Zeit (in Tagen); X-Achse: Progress in Tagen, Y-Achse: kumulatives Risiko für Varizenprogress

Die Grafik vergleicht den Progress um einen Varizengrad in Abhängigkeit der Zeit zwischen den therapeutischen Gruppen A-D (ohne Ligatur, mit Betablockern, mit Ligatur und mit Kombination aus Betablockern und Ligatur).

Gruppe	Untersuchungsintervall(in Tagen)
Gesamtgruppe	144 ± 112
Gruppe ohne Therapie	178,2 ± 126,0
Betablockergruppe	223,7 ± 95,0
Ligaturtherapiegruppe	86,1 ± 75,9
Kombinationstherapiegruppe	116,4 ± 88,7

Tab. 17: Durchschnittliches endoskopisches Untersuchungsintervall für das Gesamtkollektiv und die vier therapeutischen Gruppen A-D

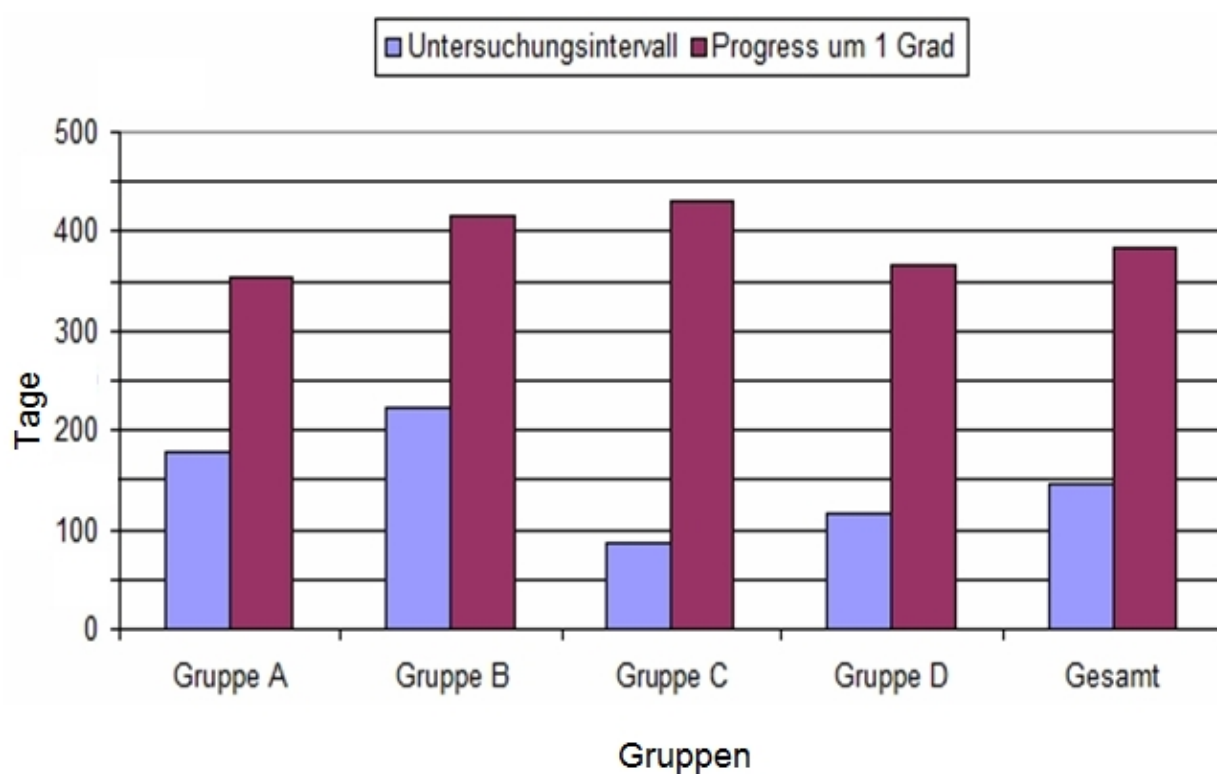


Abb. 5: Vergleich von Untersuchungsintervall und Varizengradprogress zwischen Gesamtkollektiv und den therapeutischen Gruppen A-D

In der Tabelle 18 wird für jede der vier Gruppen die Häufigkeit der endoskopischen Untersuchungen bis zur Verschlechterung um einen Varizengrad dargestellt.

Bei der Kombinationsgruppe Ligatur- und Betablockertherapie (Gruppe D) wurden durchschnittlich 3,2 endoskopische Untersuchungen bis zur Verschlechterung um einen Varizengrad durchgeführt.

Die Patienten aus den Gruppen mit nicht selektiven Betablockern (Gruppe B) und ohne Therapie der Varizen (Gruppe A) wurden durchschnittlich zwei Mal endoskopierte, bis eine Verschlechterung um einen Varizengrad eintrat.

Bei Patienten mit Ligaturtherapie (Gruppe C) lag das Verhältnis Untersuchung zu Progress im Durchschnitt bei 5 zu 1.

Gruppen	Progresszeit in Tagen	Anzahl an Untersuchungen bis zum Varizengradprogress
Gesamtkollektiv (Gruppen A-D)	384 ± 364	3,0
ohne Therapie (Gruppe A)	355 ± 302	2,0
mit Betablocker (Gruppe B)	415 ± 318	1,9
mit Ligatur (Gruppe C)	431 ± 427	5,0
mit Kombination (Gruppe D)	366 ± 404	3,2

Tab. 18: Dauer eines Varizengradprogresses sowie Anzahl an Untersuchungen in den vier therapeutischen Gruppen A-D

### 7.3 Ligaturtherapiegruppe - Verlaufsdaten

Die Analysen ergaben, dass 89 der 189 Gesamtstudienteilnehmer eine endoskopische Gummibandligatur erhielten. Eine Varizeneradikation dauerte im Durchschnitt bei  $2,2 \pm 1,5$  Ligatursitzungen  $44 \pm 74$  Tage. Für die erste Sitzung wurden im Durchschnitt  $6,1 \pm 2,5$  Ringe

appliziert. Bis zu einer abgeschlossenen Eradikationstherapie bedurfte es im Durchschnitt  $11,5 \pm 8,9$  Ringe.

Die weitere Aufteilung ergab, dass 56 der 89 ligierten Patienten primärprophylaktisch und 33 sekundärprophylaktisch behandelt worden waren.

Der Fokus der folgenden Auswertungen galt der Fragestellung, inwieweit Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Primär- und Sekundärprophylaxe) in den Bereichen Varizenprogress, Abstand endoskopischer Untersuchungsintervalle sowie Durchführung einer Varizeneradikation (Tage, Anzahl an Sitzungen, Ringanzahl bei 1. Sitzung) beobachtet wurden.

Gruppe	Untersuchungsintervall (in Tagen)	Eradikation		
		Dauer (in Tagen)	Sitzungen (Anzahl)	Ringe 1. Sitzung (Anzahl)
Patienten mit Ligatur	$98,5 \pm 82,2$	$43,7 \pm 73,6$	$2,2 \pm 1,5$	$6,1 \pm 2,5$
Primärprophylaxe	$114,6 \pm 91,1$	$44,8 \pm 73,7$	$2,2 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,9$
Sekundärprophylaxe	$71,8 \pm 56,7$	$36,1 \pm 66,8$	$2,4 \pm 1,7$	$6,4 \pm 3,1$

Tab. 19: Durchschnittswerte endoskopischer Daten der Patienten mit Ligaturtherapie; Gesamtgruppe und Untergruppen Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe

### Varizenprogress

Aus dem Kaplan-Meier-Diagramm aus der Abbildung 6 geht hervor, dass zwischen den beiden Gruppen Primär- und Sekundärprophylaxe kein relevanter Unterschied im Varizengradprogress beobachtet wurde (nahezu identischer Kurvenverlauf für beide Gruppen). 50 % aller ligierter Patienten wiesen nach ca. einem halben Jahr eine Größenzunahme der Varizen um einen Grad auf.

### Endoskopisches Untersuchungsintervall

Das endoskopische Untersuchungsintervall betrug in der Gruppe mit Primärprophylaxe im Durchschnitt  $114,6 \pm 91,1$  Tage und in der Gruppe mit Sekundärprophylaxe im Durchschnitt  $71,8 \pm 56,7$  Tage (siehe Tabelle 20 und Abbildung 7).

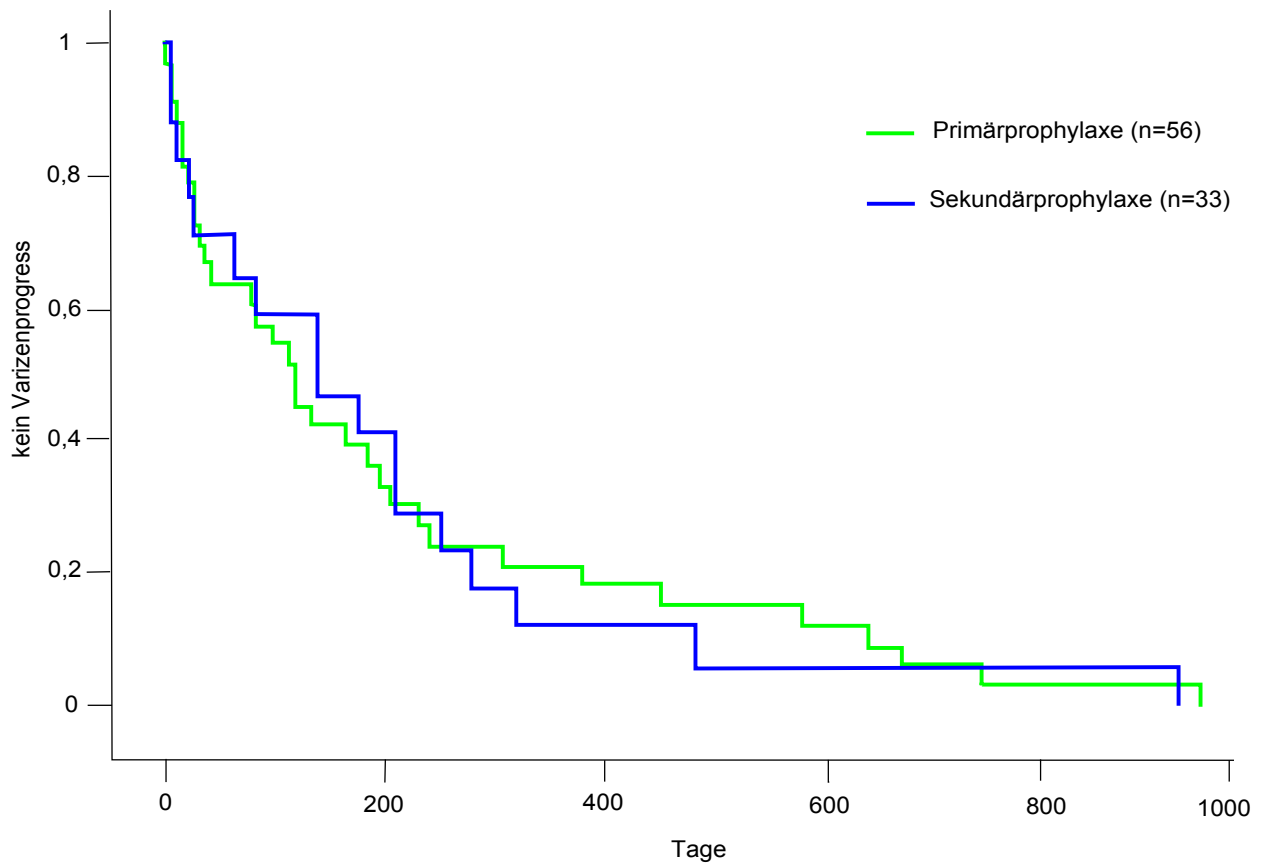


Abb. 6: Kaplan-Meier-Diagramm: Progress um einen Varizengrad in Abhängigkeit der Zeit (in Tagen); X-Achse: Progress in Tagen, Y-Achse: kumulatives Risiko für Varizenprogress

Die Grafik vergleicht innerhalb der Gruppe Ligaturtherapie den Progress um einen Varizengrad zwischen den Patienten der Untergruppen Primärprophylaxe (56 Patienten) und Sekundärprophylaxe (33 Patienten).

Gruppe	Untersuchungsintervall(in Tagen)
Patienten mit Ligatur	$98,5 \pm 82,2$
Primärprophylaxe	$114,6 \pm 91,1$
Sekundärprophylaxe	$71,8 \pm 56,7$

Tab. 20: Durchschnittliches endoskopisches Untersuchungsintervall für die Ligaturtherapiegruppe und ihre Untergruppen



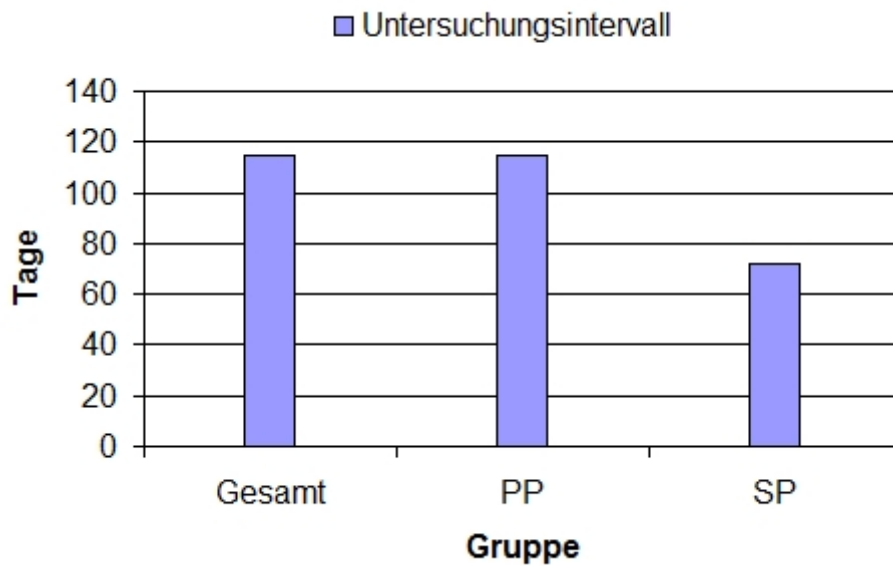


Abb. 7: Vergleich des durchschnittlichen Untersuchungsintervalles zwischen Gesamtligaturgruppe (Gruppe C + D) und ihren Untergruppen Primärprophylaxe (PP) und Sekundärprophylaxe (SP)

### Varizeneradikation

Die Balkendiagramme in den Abbildungen 8 und 9 veranschaulichen die Ergebnisse zur Varizeneradikation in den Gruppen Primär- und Sekundärprophylaxe.

In der Gruppe mit Primärprophylaxe dauerte eine Varizeneradikation im Durchschnitt  $44,8 \pm 73,7$  Tage bei durchschnittlich  $2,2 \pm 1,3$  Sitzungen. Die Anzahl der Ligaturringen während der ersten Sitzung betrug hier im Durchschnitt  $6,0 \pm 1,9$  Ringe.

In der Gruppe mit Sekundärprophylaxe dauerte eine Varizeneradikation im Schnitt  $36,1 \pm 66,8$  Tage bei  $2,4 \pm 1,7$  Sitzungen. Insgesamt wurden im Schnitt  $6,4 \pm 3,1$  Ringe appliziert.

### Fazit: Gruppenvergleich Primärprophylaxe versus Sekundärprophylaxe

Es konnte herausgearbeitet werden, dass der durchschnittliche Untersuchungsabstand der sekundärprophylaktisch behandelten Patienten signifikant kürzer war als bei den primärprophylaktisch behandelten Patienten (Signifikanzwert  $p < 0,03$ ). Im Durchschnitt war das Untersuchungsintervall in der Gruppe mit Sekundärprophylaxe um 60 % kürzer (siehe Abbildung 7). In der primärprophylaktischen Gruppe zeigte sich eine längere Zeitspanne bis zur Varizeneradikation.

Da Sitzungs- und Ringanzahl bei beiden Gruppen nahezu identisch waren, ist als Ursache

für längere Eradikationsdauer der zeitgleich längere endoskopische Untersuchungsabstand in der Gruppe Primärprophylaxe zu sehen. Der Therapiestatus (Primär- versus Sekundärprophylaxe) beeinflusste den Therapieerfolg nicht.

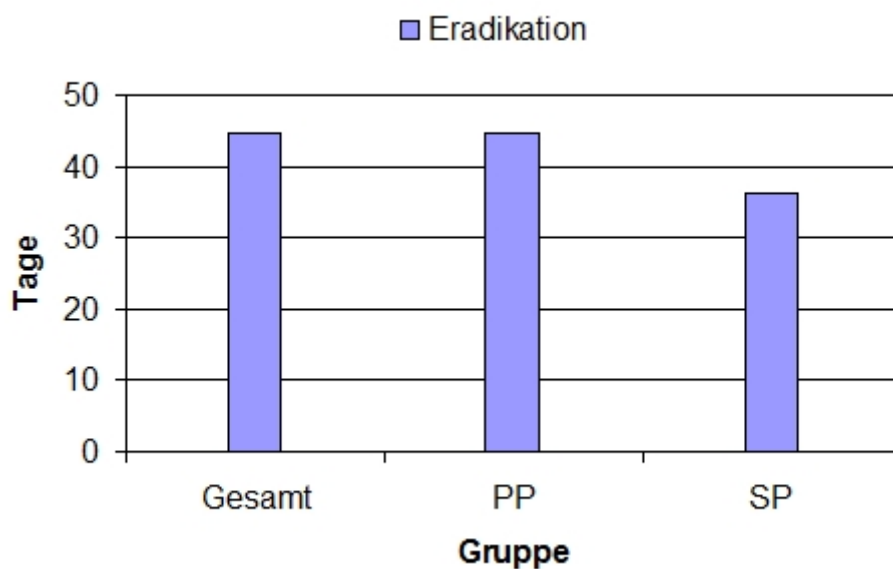


Abb. 8: Vergleich Dauer einer Eradikation zwischen Gesamtligaturgruppe (Gruppe C + D) und ihren Untergruppen PP und SP

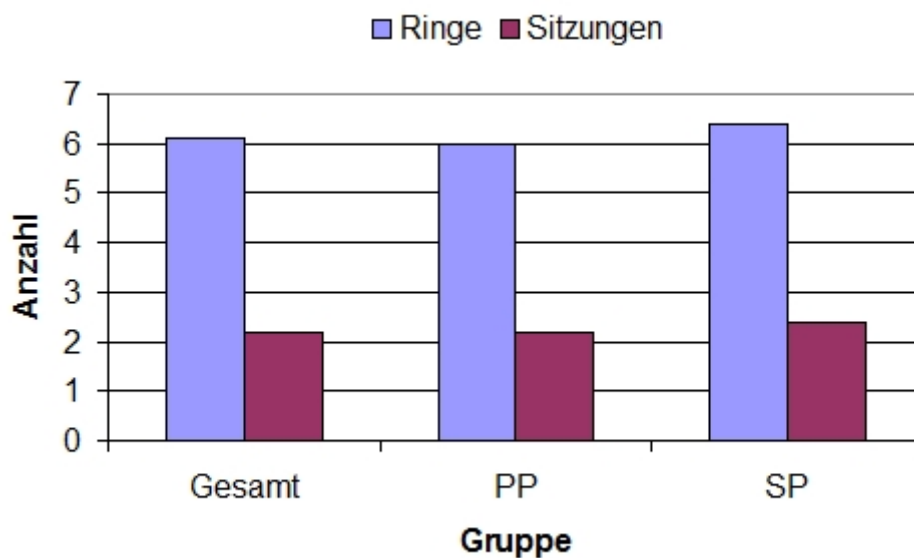


Abb. 9: Vergleich Anzahl applizierter Ringe während erster Sitzung und Anzahl Sitzungen bis zur Eradikation zwischen der Gesamtligaturgruppe und ihren Untergruppen PP und SP

## 7.4 Prognostische Parameter

Untersucht wurde, ob mit klinischen und biochemischen Parametern eine Aussage über den Progress von Varizen gemacht werden kann. Hierfür wurden die im Unterkapitel 6.2.2 vorgestellten klinischen, biochemischen und endoskopischen Parameter von 177 Patienten erfasst und analysiert. Die übrigen 12 Patienten der insgesamt 189 Studienteilnehmer waren zuvor aufgrund fehlender Parameter ausgeschlossen worden.

### 7.4.1 Prognostische Parameter zum Progress von Ösophagusvarizen

Zunächst wurde die Univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um die Parameter zu identifizieren, die mit dem Progress von Varizen assoziiert sind.

Die Tabelle 21 fasst die Ergebnisse zusammen:

Sowohl beim Serum-Kreatinin ( $p < 0,1$ ) als auch beim Serum-Bilirubin ( $p < 0,1$ ) ergab sich mit der Univariaten Cox-Regressionsanalyse eine Korrelation mit dem Varizenprogress. Die Überprüfung der Korrelation auf Unabhängigkeit erfolgte mit Hilfe der Multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Als unabhängiger Parameter bestätigte sich einzig das Serum-Bilirubin (HR: 1,030; 95 % CI: 1,005, 1,056,  $p < 0,03$ ).

### 7.4.2 Prognostische Parameter zur Dauer einer Varizeneradikation

Die Univariate Cox-Regressionsanalyse wurde erneut durchgeführt, um Parameter zu identifizieren, die mit der Dauer einer Varizeneradikation assoziiert sind. Die Tabelle 22 fasst ihre Ergebnisse zusammen:

Für das Serum-Kreatinin ( $p < 0,1$ ), das Serum-Bilirubin ( $p < 0,1$ ) sowie den INR-Wert ( $p < 0,1$ ) zeigte sich mit Hilfe der Univariaten Cox-Regressionsanalyse eine Korrelation mit der Dauer einer Eradikation. Die anschließend durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse bestätigte jedoch letztlich keinen dieser drei Parameter als unabhängige Variable zur Vorhersage einer Eradikation.

	HR	95 % CI	p
Klinisch/endoskopische Parameter			
Varizenblutung	1,045	0,797 , 1,370	0,7511
Varizengrad	1,093	0,864 , 1,384	0,4585
Ätiologie	1,047	0,932 , 1,177	0,4354
Biochemische Parameter			
Bilirubin	1,030	1,005 , 1,056	0,0204
Kreatinin	1,665	1,018 , 2,724	0,0424
Natrium	0,997	0,982 , 1,012	0,6730
INR	1,130	0,928 , 1,377	0,2237
Albumin	0,815	0,615 , 1,082	0,1569
Scoresysteme			
Child-Pugh	1,097	0,733 , 1,643	0,6530
MELD	1,016	0,977 , 1,057	0,4149

Tab. 21: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Progress von Ösophagusvarizen

	HR	95 % CI	p
Klinisch/endoskopische Parameter			
Alter des Patienten	1,009	0,994 , 1,024	0,2596
Varizenblutung	1,013	0,892 , 1,236	0,9021
initialer Varizengrad	0,907	0,692 , 1,189	0,4183
Biochemische Parameter			
Bilirubin	1,020	0,998 , 1,042	0,0758
Kreatinin	1,303	0,991 , 1,714	0,0584
INR	3,043	0,961 , 9,643	0,0585
Natrium	0,992	0,979 ,1,004	0,1993
Albumin	0,850	0,620 , 1,165	0,3119
Scoresysteme			
Child-Pugh	1,268	0,864 , 1,861	0,2245
MELD	1,023	0,986 , 1,061	0,2327
Therapeutische Behandlung			
Anzahl Ringe (1. Mal)	1,006	0,930 , 1,089	0,8751

Tab. 22: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Eradikationsintervall

## 8 Diskussion

Ein Ziel der Arbeit war es, bei Patienten mit Leberzirrhose, die in einem Zeitraum von November 1999 - März 2006 Ösophagusvarizen entwickelten oder bereits entwickelt hatten, den Einfluss medizinischer Maßnahmen auf den Progress von Ösophagusvarizen zu untersuchen. Hierbei ergaben unsere Analysen, dass der Varizenprogress durch eine Therapie mit Beta-blockern und/oder Ligatur bei den vorliegenden Untersuchungsintervallen nicht wesentlich beeinflusst werden konnte.

Weiterhin legten unsere Analysen nahe, dass die endoskopischen Kontrollintervalle in Relation zum Varizenprogress weiter hätten gewählt werden können (siehe Tabelle 18).

Von den von uns untersuchten klinischen, endoskopischen und laborchemischen Parametern ergab sich selektiv für das Serum-Bilirubin eine signifikante Korrelation mit dem Progress von Ösophagusvarizen.

Im Folgenden werden unsere Ergebnisse diskutiert und in Bezug zu Studien mit ähnlichen Fragestellungen gesetzt.

### Gliederung

Zunächst erfolgt im Unterkapitel 8.1 die Gegenüberstellung verwandter Studien zum Varizenprogress. Anschließend werden im Unterkapitel 8.2 die therapeutischen Einflüsse der endoskopischen Ligatur- und der nicht selektiven Betablockertherapie sowie die Wahl der endoskopischen Intervallabstände bezogen auf den Progress von Varizen diskutiert. Das Kapitel schließt mit einer Diskussion über die Korrelation klinischer, endoskopischer und biochemischer Parameter mit dem Progress von Ösophagusvarizen (Unterkapitel 8.3).

### 8.1 Studienvergleiche Varizenprogress

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit früheren Studien überein, in denen gezeigt wurde, dass Ösophagusvarizen eine stetige Wachstumstendenz zeigen. Die Angaben zum Varizenprogress variieren hierbei jedoch stark, wie die nachfolgende Gegenüberstellung

von Studienbeispielen verdeutlicht. Auf mögliche Ursachen hierfür wird ab dem übernächsten Abschnitt (siehe Abschnitt „Studiendesign“) eingegangen.

### **Varizenprogress**

Dagradi beobachtete 1972 in einer Studie ein im Durchschnitt 50-monatiges Progressintervall bis zur Verschlechterung von kleinen zu großen Varizen bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose (Dagradi, 1972).

Pagliari et al. berichteten 1994 über einen durchschnittlichen Progress von kleinen zu großen Varizen bei 25 % der Patienten während eines 72-monatigen Beobachtungszeitraumes (Pagliari et al., 1994: 72-92).

In der Studie von Cales et al. aus dem Jahr 1990 wurde bei insgesamt 43 % der 84 Studienteilnehmer über 15 Monate ein Progress von kleinen zu großen Varizen beobachtet (Cales et al., 1990).

Zoli et al. berichteten von der Entwicklung kleiner zu mittleren Varizen in einem Zeitraum von durchschnittlich 18 Monaten bei 21 % der Studienteilnehmer. Nach 36 Monaten zeigten 30 %, nach 54 Monaten weitere 40 % der Patienten eine Verschlechterung zu mittelgroßen Varizen (Zoli et al., 2000).

Eine der bisher größten Studien untersuchte insgesamt 206 Patienten mit Leberzirrhose, die entweder keine oder nur kleine Varizen aufwiesen (113 Patienten ohne Varizen und 93 Patienten mit kleinen Varizen). Nach einem Jahr zeigte sich bei 12 % und nach drei Jahren bei 31 % der Studienteilnehmer ein Varizenprogress (Merli et al., 2003).

In unserem Patientenkollektiv wurde der durchschnittliche Varizenprogress um einen Grad innerhalb von 12 Monaten beobachtet. Aufgrund dieses Progresszeitraumes reichte eine Beobachtungszeit von durchschnittlich  $31,1 \pm 22$  Monaten aus, um bei der überwiegenden Anzahl der Patienten eine Varizenvergrößerung um einen Grad beobachten zu können.

### **Studiendesign**

Hinsichtlich der Aussagekraft nimmt das Studiendesign eine zentrale Rolle ein. Bereits das Konzept stellt Weichen für die Beantwortung der Fragestellung. Dies muss bei der Interpretation der o.g. heterogenen Aussagen über den Progress von Varizen berücksichtigt werden: Cales et al. beschränkten ihre Studie auf Patienten mit Varizengrad <II und einer Erstdiagnose von Varizen innerhalb der letzten sechs Monate bei gesicherter Leberzirrhose mit einem

maximalen Child-Pugh-Score von 14 Punkten. Die obere Altersgrenze wurde bei 75 Jahren angesetzt. Als Ausschlusskriterien galten der frühere Nachweis einer oberen gastrointestinalen Blutung sowie das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms. Weiterhin wurden Patienten mit therapeutischen Maßnahmen zur Portaldruckregulation (medikamentös, Shuntverfahren), mit Kontraindikationen gegenüber medikamentöser Therapie mit Betablockern sowie mit Varizennachweis bis zu sechs Monaten vor Studieneintritt ausgeschlossen (Cales et al., 1990).

Zoli setzte als Bedingung fest, dass nur Patienten mit neu diagnostizierter Leberzirrhose in die Studie aufgenommen wurden. Weiterhin wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen erstmalig in der endoskopischen Diagnostik kleine Varizen diagnostiziert worden waren. Die Einteilung orientierte sich an den Kriterien der Japanese Research Gesellschaft. Als Ausschlusskriterien galten der Nachweis einer abgelaufenen oberen gastrointestinalen Blutung und/oder der Nachweis eines hepatozellulären Karzinoms (inkl. AFP Erhöhung) und/oder der Nachweis zuvor erfolgter prophylaktischer Maßnahmen medikamentöser oder apparativer Art. Endoskopische Verlaufskontrollen wurden bei nur 60 % der Patienten durchgeführt (152 von 256 Patienten). Weitere Auswertungen beschränkten sich somit auf ein Restkollektiv von 152 Patienten, was die statistische Aussagekraft einschränkt (Zoli et al., 2000).

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien fassten wir die Studienbedingungen deutlich weiter:

Wir untersuchten Patienten unabhängig von ihrem initialen Varizenstatus, der Dauer einer Varizenerkrankung sowie einer medikamentösen Behandlung. Weiterhin galt der Nachweis einer Ösophagusvarizenblutung zu einem früheren Zeitpunkt nicht als Ausschlusskriterium.

### **Uneindeutige Begrifflichkeit**

Neben heterogenen Studiendesigns mit unterschiedlichen Ein-, Ausschluss- und Durchführungskriterien fallen uneinheitliche Auslegungen gleicher Begriffe auf, die die Aussagekraft im Vergleich weiter schmälern.

Dies wird bei der Betrachtung der Varizengradeinteilungen der oben genannten Studien deutlich (siehe auch tabellarische Varizengradeinteilungen im Abschnitt 4.2).



## Patientenbezogene Faktoren

Es ist davon auszugehen, dass patientenbezogene Faktoren einen Einfluss auf den Progress von Varizen ausüben. Als ein Beispiel hierfür gilt der Alkoholkonsum, dessen Einfluss bereits in mehreren Studien untersucht wurde:

Dagradi beschrieb, dass sich fortgesetzter Alkoholkonsum prognostisch ungünstig auf die Leberfunktion auswirke und in Folge eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zum Varizenprogress bestehe. Alkoholabstinentes Verhalten könne hingegen zu einem Rückgang der Varizen beitragen (Dagradi, 1972).

Während in der Studie von Zoli bei nur 16 % der Studienteilnehmer eine äthyltoxische Leberzirrhose vorlag, lag der Anteil äthyltoxisch bedingter Leberzirrhosen bei unseren Patienten bei 52 %.

Die durchschnittlich stabilere Leberfunktion der Patienten von Zoli im Vergleich zu unseren Studienteilnehmern belegen der Child-Pugh-Score mit 6,4 vs. 7,6 und der Bilirubinwert mit 1,63 vs. 2,6 mg/dl (Zoli et al., 2000). Kritisch anzumerken ist, dass in der Studie von Zoli bei immerhin 104 von insgesamt 256 Studienteilnehmern keine endoskopische Verlaufskontrolle durchgeführt worden ist.

Auch in der Studie von Pagliano, in der ein deutlich langsamerer Varizenprogress beschrieben wurde als in unserer Studie, lag der Anteil der Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose bei nur 22 % (Pagliaro et al., 1994: 72-92).

Das Studienkollektiv von Cales bestand eingangs aus fast 50 % Patienten (41 Patienten) ohne Ösophagusvarizen. Die übrigen 43 Patienten wiesen Varizengrad I auf. Das Durchschnittsalter lag bei 54 Jahren. 51 % der Studienteilnehmer wiesen Child-Pugh-Score A auf. Bei 18 % der Teilnehmer mit äthyltoxischer Leberzirrhose lag zu Beginn der Studie eine vollständige Alkoholabstinenz vor. Diese konnte im Verlauf auf 51 % der Studienteilnehmer erweitert werden (Cales et al., 1990).

In unserer Studie hingegen wurde das aktive Trinkverhalten nicht erfasst. Es muss davon ausgegangen werden, dass der Alkoholkonsum der Patienten während des Studienzeitraumes nicht eingeschränkt wurde und somit als nicht unwesentlicher Faktor für den kürzeren Varizenprogress zu werten ist:

Bei Studienbeginn wiesen über 53 % der Patienten bereits initial Varizengrade II oder III

auf. In 51,9 % der Fälle lag als Ursache der Leberzirrhose eine äthyltoxische Genese vor. Der initiale Child-Pugh-Score lag bei  $7,2 \pm 2,0$ .

## **8.2 Diagnostisch-therapeutische Maßnahmen und ihre klinische Relevanz**

In der vorliegenden retrospektiven Studie untersuchten wir sowohl diagnostische als auch therapeutische Maßnahmen bei Ösophagusvarizen unter dem Aspekt ihrer klinischen Relevanz. Im folgenden Abschnitt wird diskutiert, ob der Abstand endoskopischer Untersuchungen adäquat zum Varizenprogress gewählt worden war.

In den anschließenden Abschnitten werden die Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf den Varizenprogress diskutiert.

### **Endoskopisches Untersuchungsintervall/Gesamtkollektiv**

Unter der Fragestellung, ob die Abstände endoskopischer Untersuchungen adäquat zum klinischen Verlauf gewählt wurden, verglichen wir Untersuchungsabstände und Varizengradprogress. Es zeigte sich, dass in allen therapeutischen Gruppen A-D die Patienten mehrfach endoskopiert worden waren, bevor ein Varizenprogress diagnostiziert wurde.

Gerade innerhalb der Ligaturtherapiegruppen (Gruppen C und D) stellte sich heraus, dass die Patienten im Durchschnitt deutlich häufiger endoskopisch verlaufskontrolliert worden waren als es der Varizenprogress gefordert hätte (Gruppe C: Progress nach 431 Tagen, Gruppe D: Progress nach 366 Tagen). Somit sollte hinterfragt werden, ob die durchschnittlichen Untersuchungsabstände von 86 Tagen in der Gruppe C bzw. 116 Tagen in der Gruppe D nicht hätten größer gewählt werden können.

Doch muss dieses Ergebnis zum einen dadurch relativiert werden, dass bei der Datenanalyse nicht zwischen diagnostischen und therapeutischen Eingriffen unterschieden wurde. Weiterhin lassen hohe Standardabweichungen die Schlussfolgerung zu, dass es Einflussfaktoren auf den Progress von Varizen geben muss, die wir in unserer Studie nicht eruiert haben. Aus früheren Studien wissen wir z.B. bereits, dass sich Alkoholkonsum modulierend auf das Varizenwachstum auswirkt (Dagradi, 1972; Cales et al., 1990; Cales und Pascal, 1988; Zoli et al.,

2000). Weitere Faktoren zu erforschen, könnte Inhalt einer nächsten Arbeit sein.

Trotz dieser Einschränkungen bleibt die tendentielle Bewertung, dass die Abstände der endoskopischen Kontrolluntersuchungen weiter gefasst werden könnten. Diese Empfehlung zielt nicht nur auf die klinische Situation ab, sondern ist auch unter dem Gesichtspunkt zu nennen, dass durch weniger Eingriffe die Compliance des Patienten erhöht werden könnte. Nicht zuletzt entspräche eine Intervalloptimierung auch einem ökonomischerem Vorgehen.

### **Betablocker- und Ligaturtherapie in der Primärprophylaxe**

Ösophagusvarizenblutungen stellen eine lebensbedrohliche Komplikation der portalen Hypertension bei Patienten mit Leberzirrhose dar. Daher sind bei diesen Patienten stets prophylaktische Maßnahmen indiziert, wie anhand der international anerkannten Therapieempfehlungen der Baveno Konsensuskonferenz zur Behandlung von Ösophagusvarizen deutlich wird (siehe Kapitel 4.4; (Garcia-Tsao, 2001; Sharara und Rockey, 2001)).

Bisher haben sich viele Studien mit den Einflüssen der Ligatur- und/oder der Betablockertherapie im Rahmen der Primärprophylaxe bei Ösophagusvarizen auseinandergesetzt. Als gemeinsame Endpunkte wurden eine „akute gastrointestinale Blutung“ sowie das „Eintreten des Todes“ gewertet (Lui et al., 2002; Gluud et al., 2007; Patch et al., 2002; Lay et al., 2005; Schepke et al., 2004; Merkel et al., 2004; Sarin et al., 1996; De et al., 1999; Imperiale und Chalasani, 2001; Khuroo et al., 2005; Levacher et al., 1995; Villanueva et al., 2001; Dagradi, 1972; Sarin et al., 1999; Garcia-Pagan et al., 2009; Lo et al., 1999).

Merkel et al. stellten 2004 heraus, dass durch die Gabe von Nadolol (nicht selektiver Betablocker) im Rahmen der Primärprophylaxe das kumulative Risiko einer Ösophagusvarizenblutung bei Patienten mit kleinen Varizen und kompensierter Leberzirrhose signifikant gesenkt wurde (Merkel et al., 2004). Sowohl der Progress von Varizen als auch der Effekt ligaturtherapeutischer Maßnahmen wurden hierbei nicht untersucht.

Schepke zeigte, dass die Therapie mit Ligatur den Betablockern nicht überlegen ist (Schepke et al., 2004). Unter Berücksichtigung fortgeschrittener Varizen mit Kontraindikationen bzw. Nebenwirkungen bei der Anwendung von Betablockern wurde ebenso wie bei Sarin jedoch die Ligaturtherapie befürwortet (Schepke et al., 2004; Sarin et al., 1999).

Fasst man die Erkenntnisse oben genannter Studien zusammen, münden ihre Aussagen letztlich in den bereits erläuterten Therapieempfehlungen der Baveno Konsensuskonferenz zur

Behandlung von Ösophagusvarizen (Kapitel 4.4).

Im Unterschied zu o.g. Studien definierten wir keinen Studienendpunkt wie „akute gastrointestinale Blutung“ und/oder „Eintreten des Todes“. Wir definierten einen Beobachtungszeitraum „Varizenprogress um einen Grad“. Dabei interessierte uns die Fragestellung, ob im Rahmen der therapeutischen Gruppen, Betablocker- und/oder Ligaturgruppe, der Progress von Varizen beeinflusst worden war.

In Zusammenschau bisheriger Studienergebnisse wird deutlich, dass sich der therapeutische Erfolg von Betablockern und/oder endoskopischer Gummibandligatur auf die Reduktion von Blutungsereignissen und Mortalität konzentriert.

### **Eradikationstherapie: Primärprophylaxe versus Sekundärprophylaxe**

Die Aufteilung der Patienten in die Gruppen Primär- und Sekundärprophylaxe erfolgte anhand ihrer Blutungsanamnese (ohne/mit Blutungsanamnese).

Der Gruppenvergleich zum Varizenprogress zeigte keinen signifikanten Unterschied, sodass eine vorausgegangene Blutung als möglicher Einflussfaktor auf den Varizenprogress ausgeschlossen werden konnte.

## **8.3 Korrelation Varizenprogress mit klinischen und laborchemischen Parametern**

Die endoskopische Diagnostik als invasive Maßnahme stellt die derzeit einzige Möglichkeit des Screenings von Ösophagusvarizen dar. Aus vielerlei Hinsicht (technisch-fachliche Voraussetzungen, Compliance, Ökonomie) erscheint es sinnvoll, das Diagnostikspektrum mit Hilfe nicht invasiver Maßnahmen zu erweitern.

Bereits D'Amico bestätigte in einer Zusammenfassung aus 118 Studien, dass der Child-Pugh-Score eine signifikante Aussage zur Analyse der Leberfunktion macht (D'Amico et al., 2005). Berzigotti konkretisierte eine enge Korrelation zwischen Child-Pugh-Score und klinisch relevanter portaler Hypertension ab einem HPVG von 10 mmHg (Berzigotti et al., 2008).

Im Gegensatz zu Cales und Zoli fanden Pagliaro, Zaman und Barcia keine Korrelation zwischen der Höhe des Child-Pugh-Scores und dem Progress von Ösophagusvarizen (Cales

et al., 1990; Zoli et al., 2000; Pagliaro et al., 1994: 72-92; Zaman et al., 2001).

Auch in unserer Studie fanden wir keine Korrelation zwischen der Höhe des Child-Pugh-Score und einem Varizenprogress. Weiterhin bestätigte die von uns durchgeführte Univariate Cox-Regressionsanalyse keine Korrelation zwischen früherem Blutungsereignis und Varizenprogress.

Nach Aufteilung in die einzelnen Parameter des Child-Pugh-Scores bestätigte die Multivariate Cox-Regressionsanalyse einzig das Serum-Bilirubin als unabhängigen Vorhersagewert zum Varizenprogress. Es stellt sich somit die Frage, ob der Bilirubinwert zukünftig als klinisch relevanter Parameter in der Diagnostik von Ösophagusvarizen einzubeziehen ist. Diese Fragestellung zu überprüfen, könnte Aufgabenstellung weiterer Studien zum Thema sein.

## 9 Zusammenfassung

Ösophagusvarizen und insbesondere die Blutung aus Ösophagusvarizen als schwerwiegende Komplikation einer Leberzirrhose stellen ein sehr ernstzunehmendes Krankheitsbild dar. Aus diesem Grund haben wir entschieden, eine Studie mit den Schwerpunkten „diagnostische und therapeutische Interventionen in der Behandlung von Ösophagusvarizen“ durchzuführen. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der laborchemische, klinische und endoskopische Daten über insgesamt 189 von primär 200 erfassten Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 77 Monaten analysiert worden sind (November 1999 - März 2006).

Wir untersuchten folgende drei Fragestellungen:

1. Inwieweit ist bei Patienten im Rahmen von Ösophagusvarizenligatur- und/oder Betablockertherapie der Progress von Ösophagusvarizen beeinflusst worden?
2. Sind endoskopische Kontrollintervalle in Hinblick auf den Progress von Varizen angemessen gewählt worden?
3. Inwieweit haben laborchemische, klinische und endoskopische Parameter mit Veränderungen von Ösophagusvarizen korreliert?

Zusammenfassend lässt sich festhalten:

1. Unabhängig der therapeutischen Gruppeneinteilung (keine Therapie, Ligatur- und/oder Betablockertherapie) zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf den Progress von Varizen.
2. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Varizenradialprogresses nach 384 Tagen könnten die durchschnittlich gewählten Intervalle von 144 Tagen weiter gefasst werden (Differenzierungen siehe Tabellen 18 u. 17).
3. Das Serumbilirubin korreliert nach multivariater Analyse als einziger der untersuchten Parameter signifikant mit einer Varizenradialzunahme. Keine Korrelation findet sich hingegen zwischen den untersuchten laborchemischen, klinischen sowie endoskopischen Parametern und der Dauer einer Varizenradikation.

Unsere retrospektive Studie erlaubt, prospektive Untersuchungen zu planen, in denen die Zeiträume der Intervallendoskopien überprüft werden. Weiterhin sollte sie dazu anregen, die klinische Relevanz von Parametern im Rahmen der Diagnostik bei Ösophagusvarizen weiter zu überprüfen, mit dem gemeinsamen Ziel, eine patientenorientierte Diagnostik und Therapie unter Berücksichtigung kosten- und zeitökonomischer Verfahrensentwicklung weiter zu optimieren.

## 10 Literaturverzeichnis

- Abecassis M, Gordon JD, Colapinto R, Makowka L. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): an alternative for the management of life-threatening variceal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5: 1032 A
- Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902–908
- Almdal TP, Sørensen TIA. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark. *Hepatology* 1991; 13: 650–650
- Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 11–16
- Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828–1834
- Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Hepatology* 1999; 29: 1655–1661
- Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes JG, Nicolau C, Carlos, Bru C, Bosch J, Garcia-Pagan J. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1159–1167
- Biecker E, Claßen L, Sauerbruch T, Schepke M. Does therapy of oesophageal varices influence the progression of varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 751–755
- Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34–38
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952–954



- Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Peron JM, Abraldes JG, Bouchard L, Bilbao JI, Bosch J, Rousseau H, Vinel JP. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS. *Gastroenterology* 2004; 126: 469–475
- Burroughs AK, Hamilton G, Phillips A, Mezzanotte G, McIntyre N, Hobbs K. A comparison of sclerotherapy with staple transection of the esophagus for the emergency control of bleeding from esophageal varices. *NEJM* 1989; 321: 857–862
- Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, Dunk A, Walt RP, Osuafor TOK, Mackie S, Dick R. Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *NEJM* 1983; 309: 1539–1542
- Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, Brouet P, Pascal JP. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31: 1298–1302
- Cales P, Pascal JP. Histoire naturelle des varices oesophagiennes au cours de la cirrhose de la naissance à la rupture. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 245–254
- Caspary F, Mössner J, Stein J. *Therapie Gastroenterologischer Krankheiten*. Springer, 2004
- Conn HO. Ammonia tolerance in the diagnosis of esophageal varices. A comparison of endoscopic, radiologic, and biochemical techniques. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 442–451
- Cook D, Laine L. Indications, technique, and complications of balloon tamponade for variceal gastrointestinal bleeding. *J Intensive Care Med* 1992; 7: 212–218
- Dagradi A. The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1972; 57: 520–540
- Dagradi AE, Stempien SJ, Owens L. Bleeding esophagogastric varices. An endoscopic study of 50 cases. *Arch Surg* 1966; 92: 944–947
- D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 44: 217–231

- D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere Clin Gastroenterol* 1997; 11: 243–256
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological Treatment of Portal Hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 20: 475–505
- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277–1291
- De B, Ghoshal U, Das T, Santra A, Biswas P. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 220–224
- Dominique T, Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 12–29
- Franchis RD. Evolving consensus in portal hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167–176
- Franchis RD, Eisen GM, Laine L, Fernandez-Urien I, Herrerias JM, Brown RD, Laurel F, Vargas HE, Vargo J, Thompson J, Eliakim R. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008; 47: 1595–1603
- Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Shiffmann ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiographics* 1993; 13: 1185–1210
- García-Pagán J, Morillas R, Bañares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, Genescà J, Jimenez M, Rodriguez M, Calleja JL, Balanzó J, García-Durán F, Planas R, Bosch J. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed. *Hepatology* 2003; 37: 1260–1266
- Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodes J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 869–873

- Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Albillos A, Bañares R, Morillas R, Abraldes J, Bosch J. Nadolol plus isosorbid mononitrat alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding. *Gut* 2009; 58: 1144–1150
- Garcia-Tsao G. Current management of the complications of Cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, aszites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726–748
- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *NEJM* 2010; 362: 823–832
- Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszman RJ, Conn HO, Bermann MM, Patrick MJC, Morse SS, Alberts JL. Short-Term Effects of Propranolol on Portal Venous Pressure. *Hepatology* 1986; 6: 101–106
- Garden O, Mills PR, Birnie GG, Murray GD, Carter DC. Propranolol in the prevention of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1990; 98: 185–190
- Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839–1847
- Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2842–2848
- Gonzales R, Zamora J, Gomes-Camarero J, Moninera LM, Bañares R, Albillos A. Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109–122
- Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207–1212
- Groszman RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *NEJM* 2005; 353: 2254–2261

- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterol* 1990; 99: 1401–1407
- Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990; 336: 153–156
- Henrion J, Libon E, DeMaeght S, Ghilain JM, Maisin JM, Heller FR. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 5–9
- Hillon P, Lebrec D, Munoz C, Jungers M, Goldfarb G, Benhamou JP. Comparison of the effects of a cardioselective and a nonselective beta-blocker on portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1982; 2: 528–531
- Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BIT, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 2004; 39: 746–753
- Imperiale T, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802–807
- Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, Redhead DN, Forbes J, Dillon JF, MacGilchrist AJ, Finlayson ND, Hayes PC. A randomized trial comparing hepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 26: 1115–1122
- Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46: 1–15
- Jalan R, John TG, Redhead DN, Garden OJ, Simpson KJ, Finlayson ND, Hayes PC. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1932–1937

- Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347–361
- Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 82–88
- la Peña JD, Brullet E, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia S. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding. *Hepatology* 2005; 41: 572–578
- Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280–287
- Lay C, T, Fa-Yauh L, Yi-Liang L, Cheng-Ju Y, Chin-Bin C, Cheng-Yuan P. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 21: 413–419
- Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C, Benhamou J, Erlinger S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1996; 25: 135–145
- Lebrec D, Hillon P, Mun'oz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1982; 2: 523–527
- Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, Bercoff E, Nouel O, Capron JP, Poupon R, Bouvry M, Rueff B, Benhamou JP. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 355–358
- Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 346: 865–868
- Lo G, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal

ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2003; 32: 461–465

Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, Lai KH. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 123: 728–734

Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI, Chiang HT. Prophylactic banding ligation of high risk esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 31: 451–456

Lo GH, Lai KH, Ng WW, Tam TN, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Injection sclerotherapy preceded by esophageal tamponade versus immediate sclerotherapy in arresting active variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 421–424

Luca A, D'Amico G, LaGalla R, Midiri MM, Morabitoand A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis. *Radiology* 1999; 212: 411–421

Lui H, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, Finlayson NDC, Macgilchrist AJ, Hayes PC. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: A randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002; 123: 735–744

Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, Cavallarin G, Bolognesi M, Donada C, Bellini B, Torboli P, Gatta A. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 476–484

Merkel C, Marin R, Enzo E, Donna C, Cavallarin G, Torboli P, Amodio P, Sebastianelli G, Sacerdoti D, Mazzaro C, Felder M, Beltrame P, Gatta A. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1677–1681

Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Enzo E, Marin R, Bombonato G, Angeli P, Gatta A. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the  $\beta$ -blocker alone. *Hepatology* 1997; 26: 34–39

- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266–272
- Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626–631
- G D'Amico, Pagliaro L. Reliability of endoscopy in the assessment of variceal features. *J Hepatol* 1987; 4: 93–98
- Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, Madonia S, Luca A, Guerrera D, Puleo A, D'Atoni A. Portal hypertension in cirrhosis. *BSP*, 1994: 72-92
- Palmer ED, Brick IB. Correlation between the severity of esophageal varices in portal cirrhosis and their propensity toward hemorrhage. *Gastroenterol* 1956; 30: 85–90
- Papatheodoridis VG, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 1999; 30: 612–622
- Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, Burroughs AK. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013–1019
- Rabe C, Heller J, Sauerbruch T, Caselmann WH. Leberzirrhose-Pathogenese und Diagnostik. *DMW* 2001; 126: 975–977
- Rosemurgy AS, Serafiniand FM, Zweibel BR, Black TJ, Bruce T, Kudryk H, Nord J, Goode SE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 589–597
- Rössle M, Deibert P, Haag K, Ochs A, Olschewski M, Siegerstetter V, Hauenstein KH, Geiger R, Stiepak C, Keller W, Blum HP. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997; 349: 1043–1049

- Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *NEJM* 2000; 342: 1701–1707
- Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, DeMeo J, Cole PE, Tisnado J. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997; 112: 889–898
- Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, Cole PE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 138–146
- Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP. TIPS-associated hemolysis and encephalopathy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 443–444
- Sarin S, Guptan RKC, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 337–342
- Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy A. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *NEJM* 1999; 340: 988–993
- Sauerbruch T. *Therapie innerer Krankheiten*. Springer Berlin Heidelberg, 2006
- Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, Hellerbrand C, Kuth J, Schanz S, Kahl S, Fleig WE, , Sauerbruch T. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 65–72
- Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *NEJM* 2001; 345: 669–681
- Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *The Cochrane Library*, 2002
- Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 193–200



- Stiegmann G, Goff GS. Endoscopic esophageal varix ligation. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 113–117
- Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sáinz S, Torras X, Cussó X, Guarner C, Vilardell F. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *NEJM* 1996; 334: 1624–1629
- Villanueva C, Minana J, Ortíz J. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *NEJM* 2001; 345: 647–655
- Villeneuve JP, Pomier-Layrargues G, Infante-Rivard C, Willems B, Huet PM, Marleau D, Viallet A. Propranolol for the prevention of recurrent variceal haemorrhage. *Hepatology* 1986; 6: 1239–1243
- Vorobioff J, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, Bessone E, Tanno H, Palazzi J, Sarano H, Pozzoli L, Sanchez R, Giordano R. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide dinitrate in portal-hypertensive patients. *Hepatology* 1993; 18: 477–487
- Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin (glypressin) versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1996; 34: 692–698
- Westaby D, Hayes PC, Gimson AE, Polson RJ, Williams R. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. *Hepatology* 1989; 9: 274–277
- Yu B, Zhao-shen L. Management of variceal hemorrhage. *Chin Med J* 2009; 122: 763–765
- Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2564–2570
- Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 72–92

## 11 Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch als meinem Doktorvater. Ein besonderes Dankeschön gilt Herrn Dr. Dr. med. Erwin Biecker für seine fachliche Betreuung. Von Herzen danke ich meinem Ehegatten Simon Schwarzer, der mich in den Jahren der Niederschrift ertrug, mich stets moralisch unterstützte und mir geduldig seine EDV-Kenntnisse zur Verfügung stellte. Allen meinen Freunden, vor allem Sabine Albrecht, Dr. med. Stephan Scholtes und Peter Axtmann, gilt ebenfalls ein herzliches Dankeschön für ihre Begleitung mit kritischen Anmerkungen und Hilfestellungen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie ein großes Dankeschön für ihr unermüdlich offenes Ohr aussprechen und ihr danken, dass sie mir Kraft zum Durchhalten gegeben hat!