

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer
Abteilung für Hämatologie/Onkologie/Klinische Immunologie

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„Pathogenetische Bedeutung und klinische Assoziation
und Relevanz des sonographischen Phänomens des
„Periportalen Cuffing“ anhand einer retrospektiven
Auswertung von 100 dokumentierten Fällen“**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Theresa Heumann

aus Hildesheim

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 28.03.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. C. Görg
Korreferent: Prof. Dr. V. Klingmüller

Diese Arbeit ist meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7 – 10
2.	Grundlagen	11 – 26
	2.1 Leber- und Gallengangsanatomie	11 – 14
	2.2 Allgemeines zur Leber- und Gallengangssonographie	15 – 17
	2.3 Sonographische Leberstandardschnitte	18 – 24
	2.4 Sonographische Untersuchungstechnik zur Beurteilung der Milzgröße	25 – 26
3.	Patienten und Methodik	27 – 30
	3.1 Patienten	27
	3.1.1 Studienplanung und Studieneingangskriterien	27
	3.1.2 Diagnosesicherung	27
	3.2 Methodik	28 – 30
	3.2.1 Sonographische Untersuchungstechnik	28
	3.2.2 Beurteilung der Ultraschallbilder	28
	3.2.3 Statistik	28 – 29
	3.2.4 Datenerhebung	29 – 30
4.	Ergebnisse	31 – 46
	4.1 Allgemeine Angaben	31 – 32
	4.2 Klinische Angaben	33 – 43
	4.2.1 Verteilung der Echogenität	33 – 34
	4.2.2 Aufschlüsselung nach Diagnosen	34 – 43
	4.2.2.1 Lebererkrankungen	36 – 38
	4.2.2.2 Hämatologische Erkrankungen	38 – 39
	4.2.2.3 Gastrointestinale Erkrankungen	39 – 41
	4.2.2.4 Sonstige Erkrankungen	41 – 42
	4.2.2.5 Rangliste der häufigsten Diagnosen bei n = 100 Patienten	42 – 43

4.3 Leberwerte	44 – 45
4.4 Milzgröße	46
5. Diskussion	47 – 74
5.1 Altersverteilung und BMI	47 – 48
5.2 Echoreiches versus echoarmes periportales Cuffing	48 – 50
5.3 Maligne Erkrankungen und echoarmes periportales Cuffing	50 – 51
5.4 Diagnosevielfalt beim periportalen Cuffing	51 – 52
5.5 Periportales Cuffing und Bilharziose	52 – 55
5.6 Leberwerte	55 – 57
5.7 Hypothesen zur Ätiologie des periportalen Cuffings	57 – 58
5.8 Vergleich zwischen Sonographie und CT/MRT	58 – 60
5.9 Milzgröße	60
5.10 Periportales Cuffing und chronisch entzündliche Darmerkrankungen	60 – 65
5.11 Periportales Cuffing und PSC	65 – 67
5.12 Periportales Cuffing als Hinweis auf Leberbeteiligung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	68 – 69
5.13 Verlaufsbeobachtung	69 – 73
5.14 Enterohepatischer Lymphozytenpathway	73 – 74
6. Deutsche Zusammenfassung	75 – 76
7. Englische Zusammenfassung	77 – 78
8. Literaturverzeichnis	79 – 88
9. Tabellarischer Lebenslauf	89 – 90
10. Verzeichnis der Akademischen Lehrer	91
10. Danksagung	92
11. Ehrenwörtliche Erklärung	93

1. Einleitung

In der Lebersonographie wird in seltenen Fällen ein zum Teil diffuses Enhancement um das portale Gefäßsystem beschrieben. Diese periportale Ummantelung reicht häufig bis in die Leberperipherie und imponiert teils als Doppelstruktur, teils als Ringstruktur. Das sonographische Phänomen wird in der Literatur sehr unterschiedlich bezeichnet. Kedar R. P. et al., 1993 spricht von „periportal cuffing“, während Kurtz A. B. et al., 1993 es als „centrolobular pattern“ beschreibt. Bei Toppet V. et al., 1990 wird dieser Ultraschallbefund als „periportal hyperechogenicity“ bezeichnet, Rettenmaier G. et al., 1990 spricht von einem „Fixsternhimmelphänomen“.

Die periportalen Reflexe treten zusammen mit sehr verschiedenen Erkrankungen auf, zum Beispiel zusammen mit Hepatitis, Leukämie, Lymphomen, Cholangitis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Schistosomiasis, hepatozellulären Karzinomen, Sarkoidose, Lebertransplantationen, Mukoviszidose und auch bei Gesunden (Kurtz A. B. et al., 1993; Toppet V. et al., 1990; Rettenmaier G. et al., 1990; Giorgio A. et al., 1986; Defalque D. et al., 1989; Wetton C. W. et al., 1993; De Fazio C. et al., 1992; Nafeh M. A. et al., 1992; Kathrein H. et al., 1990; Quillin S. P. et al., 1993; Needleman L. et al., 1986).

Das periportale Cuffing muss in eine echoreiche und eine echoarme Form unterschieden werden. 1993 beschrieb Kedar R. P. et al. als Erster die echoarme Form bei vier Fällen mit malignen Grunderkrankungen. Eine weitere Fallserie mit vier hepatobiliären Erkrankungen (Primär sklerosierende Cholangitis, Primär biliäre Zirrhose (2x) und Leberzirrhose) von Worthy S. A. et al., 1993 stellte ebenfalls die echoarme Variante dar.

Als mögliche Ätiologien für das echoarme periportale Cuffing werden einerseits ein Lymphödem, andererseits eine direkte periportale Infiltration von malignen Zellen oder Entzündungszellen diskutiert (Kapoor M. D. et al., 1998).

Hingegen ist die Pathogenese des echoreichen periportalen Cuffings noch komplett unbekannt, auch in der Literatur finden sich keine Ergebnisse aus histologischen Untersuchungen. Eine Studie von Ringler M. et al., 1997 untersuchte retrospektiv Ultraschalluntersuchungen von 1853 Patienten und fand eine „periportale Akzentuierung“ in 12 Fällen (0,65 %). Die klinische Auswertung erbrachte aber keine

verwertbaren Ergebnisse, so dass die klinische Signifikanz ihrer Ultraschallbefunde fragwürdig blieb.

Wichtig ist es, diesen Ultraschallbefund differentialdiagnostisch von anderen Erkrankungen zu unterscheiden, die ebenfalls verstärkte periportale Wandreflexe zeigen können.

Das periportale Cuffing muss von der unspezifisch auftretenden Periportalfibrose abgegrenzt werden. Rettenmaier G. et al., 1990 beschreibt diese u.a. postoperativ nach Gastrektomie, bei Diabetes mellitus Typ I und Zustand nach Hepatitis Non A-Non B oder auch bei metastasiertem Mammakarzinom. In allen drei Fällen beeinträchtigt die Periportalfibrose nicht die Gefäßlumina und die Ursache ist ungeklärt. Der Krankheitswert bleibt fraglich. Hingegen kann auch kardiogen verursacht eine Periportalfibrose entstehen (Schuler A. et al., 2008). Durch Rechtsherzinsuffizienz staut sich das Blut im großen Kreislauf zurück. Diese Einflusstauung führt zur so genannten Stauungsleber mit Hepatomegalie und Aszites. In der Folge kommt es nicht nur zu gestauten Lebervenen, auch um die Periportalfelder bildet sich eine fibrotische Zone. Diese fibrotische Ummantelung folgt den Gefäßverläufen und beeinträchtigt dabei durch narbige Deformationen auch das Lumen der Gefäße (Rettenmaier G. et al., 1990). Weitere Erkrankungen die sonographisch mit dem periportalen Cuffing verwechselt werden können, sind die intrahepatische Gallengangsdilatation infolge eines Aufstaus (Swobodnik W. et al., 1990). Die Ursachen die zur Erweiterung der Gallenwege führen, sind sehr vielfältig. Proximal kann ein Cholangiokarzinom, ein Lebertumor, ein Leberabzess uvm. zu einer Cholestase führen. Distal sind eine Cholelithiasis, eine Choledocholithiasis, Choledochusmetastasen uvm. als Ursachen möglich (Seitz K. et al., 2008). Sonographisch sind die dilatierten Gallenwege durch das „Doppelflintenphänomen“ nachweisbar. Dabei ist intrahepatisch der erweiterte Gallengang parallel neben dem Pfortaderast erkennbar (Gross M. et al., 2006; Seitz K. et al., 2008). Bei einem erheblich erweiterten Gallengang besteht die Gefahr, den Gallengang mit der Pfortader zu verwechseln. Um dies zu verhindern, sollte die Doppler/Duplex-Sonographie zur sicheren Identifizierung beider Strukturen eingesetzt werden (Gross M. et al., 2006).

Die Portalvenenthrombose ist dem periportalen Cuffing sonographisch ebenfalls ähnlich. Neben dem thrombotischen Material in der Pfortader können die Wandreflexe

der Portalgefäße verstärkt sein (Seitz K. et al., 1990). Ist der Thrombus im Ultraschall nicht sofort sichtbar, hilft die farbkodierte Doppler/Duplex-Sonographie den fehlenden Fluss in den portalen Ästen zu beweisen (Büchsel R. et al., 2006).

Auch Formen der Leberverfettung müssen vom periportal Cuffing abgegrenzt werden. Neben der diffusen gleichmäßigen Verfettung, kann diese auch ungleichmäßig scheckig sein. Dabei tritt sie u.a. vorzugsweise ventral der Portalaufzweigung auf, folgt aber nur teilweise den Gefäßen (Rettenmaier G., 1990).

Weitere Differentialdiagnosen zum periportal Cuffing sind eine Aerobilie oder auch intrahepatische Kalzifikationen. Bei der Aerobilie kommt es zu Luftansammlungen in den intrahepatischen Gallenwegen. Diese Veränderungen sind häufig linear angeordnet und liegen streng neben den Portalvenen. Die Abgrenzung zum periportal Cuffing erfolgt zum einen durch bei der Aerobilie sonographisch darstellbare Kometenschweifartefakte, zum anderen durch eine im bewegten Bild darstellbare Bewegung der Luftbläschen in den Gallenwegen (Gross M. et al., 2006; Becker D. et al., 2008).

Intrahepatische Kalzifikationen ohne umgebende Strukturen sind meist Restzustände anderer abgelaufener Erkrankungen. Oft handelt es sich um eingeblutete Zysten oder abgelaufene Infektionen. Häufig zeigen sie „Steinschatten“ und sind damit vom periportal Cuffing differenzierbar (Becker D. et al., 2008; Rettenmaier G. et al., 1990).

Mit Blick auf die Literatur wird deutlich, wie selten das periportale Cuffing im Ultraschall zu finden ist. Eine genaue Prävalenz ist noch nicht erhoben worden. Lediglich Ringler M. et al., 1997 versuchte in einer kleineren Studie die Häufigkeit des Phänomens zu erfassen. Die Prävalenz in dieser Studie lag bei 0,65 %.

Valide klinische Daten mit ausreichenden Fallzahlen liegen jedoch nicht vor. Daher besitzt das periportale Cuffing im Ultraschall bisher keine klinische Aussagekraft. Auch die Verteilung der echoreichen und echoarmen Form und deren Unterschiede sind bisher noch nicht systematisch verglichen worden.

Zu berücksichtigen ist, dass bisher keine Standardkriterien für die sonographische Diagnose des periportal Cuffing festgelegt wurden. Daher bereitet es Ärzten oft Schwierigkeiten diesen sonographischen Befund korrekt zu stellen. Gerade die Ähnlichkeit zu anderen Erkrankungen mit verstärkten periportal Reflexen erschwert

nochmals die exakte Diagnoseerhebung. Aus diesem Grund werteten wir nur die Ergebnisse eines Ultraschallexperten in unserer Studie aus.

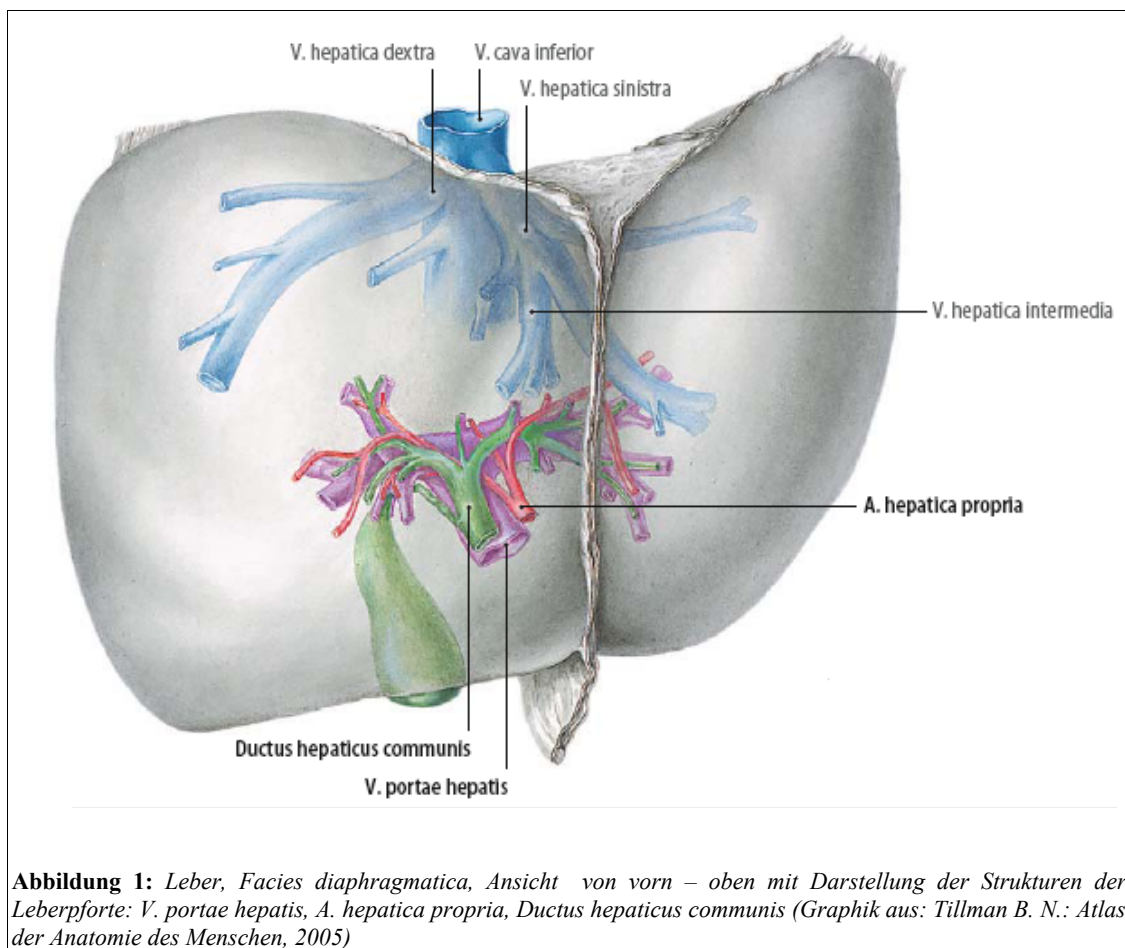
Ziele dieser Arbeit:

1. Bei 100 von insgesamt 10500 Patienten, die in einem Zeitraum von sechs Jahren untersucht wurden, wurde während einer abdominalen Ultraschalluntersuchung ein periportales Cuffing entdeckt. Diese Arbeit wertet retrospektiv die Diagnosen und die Laborwerte dieser 100 Patienten aus.
2. Anschließend soll die Prävalenz und Verteilung des echoreichen und echoarmen periportalen Cuffings bestimmt werden. Die Korrelation klinischer Daten mit den Ultraschallbefunden soll eine genauere Eingrenzung der klinischen Relevanz dieses seltenen Ultraschallphänomens erlauben.

2. Grundlagen

2.1 Leber- und Gallengangsanatomie

Die Leber liegt intraperitoneal. Bis auf ein kleines, dem Zwerchfell anliegendes Areal in der Leberkuppel ist sie größtenteils von Peritoneum bedeckt. Sie hat eine duale Blutversorgung: Aus der Pfortader kommen zwei Drittel, aus der Leberarterie ein Drittel (Abb. 1).

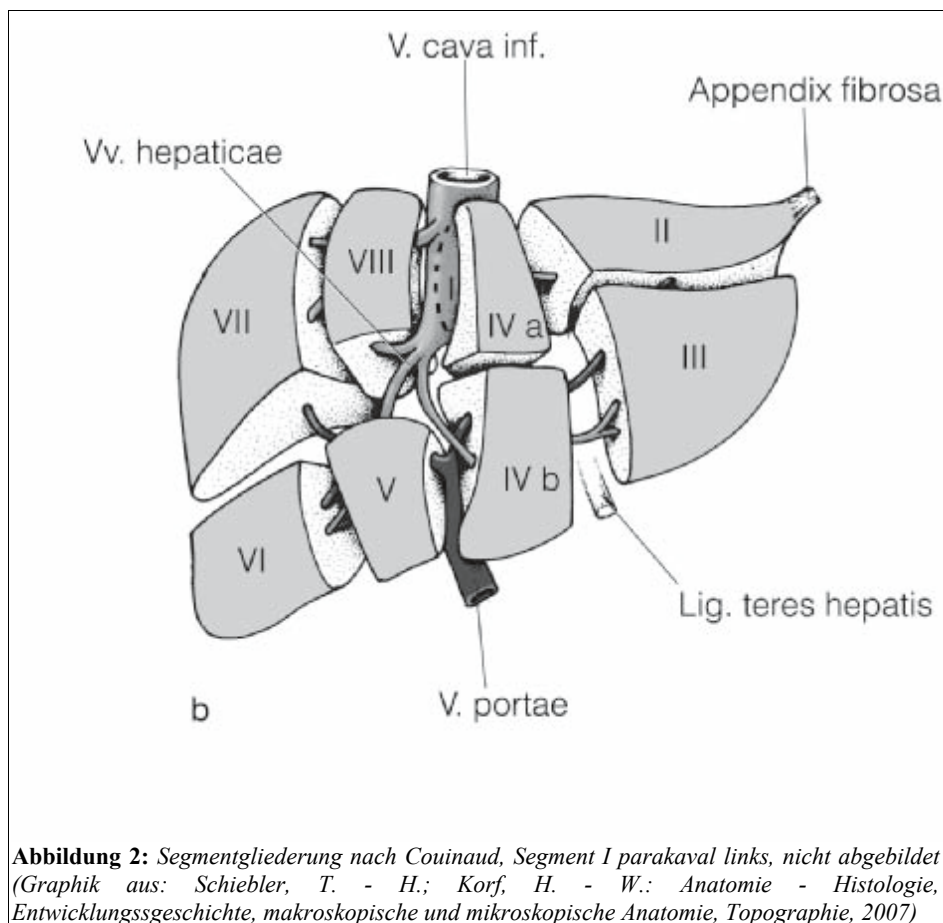


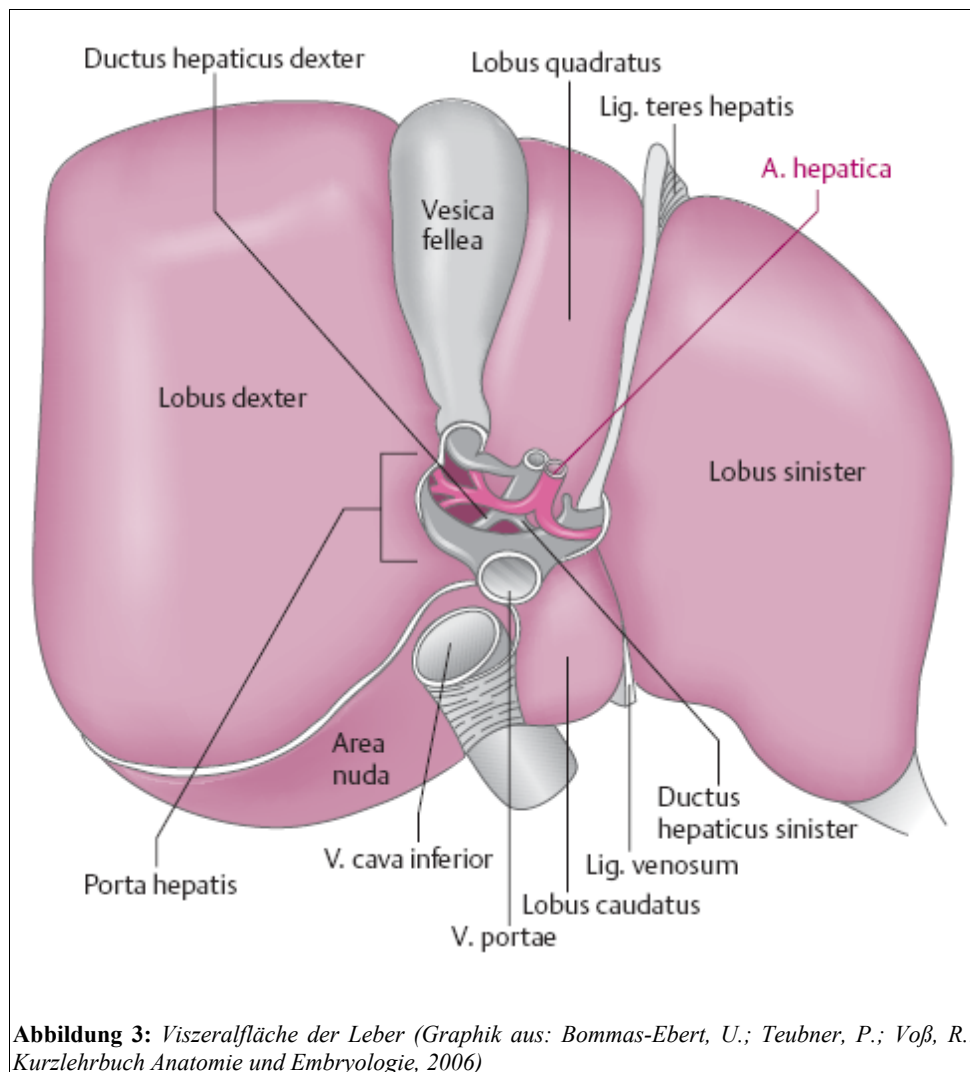
Die Äste von Pfortader, Leberarterie und Gallengang verzweigen sich gemeinsam und legen die Lappen- und Segmentaufteilung der Leber fest. Die Äste der Lebervenen verlaufen separat, sie liegen jeweils an der Grenze zwischen zwei Lappen bzw. Segmenten. Insgesamt vereinigen sich die Lebervenenäste zu drei, evtl. vier

Lebervenen, die in die V. cava inferior fließen, welche auf der Rückseite der Leber verläuft. Heute gültig ist die Segmenteinteilung nach Couinauld (Abb. 2). Danach wird die Grenze zwischen linkem und rechtem Leberlappen ventral durch das Gallenblasenbett, dorsal durch den Sulcus venae cavae markiert. Für die Segmentgliederung gilt:

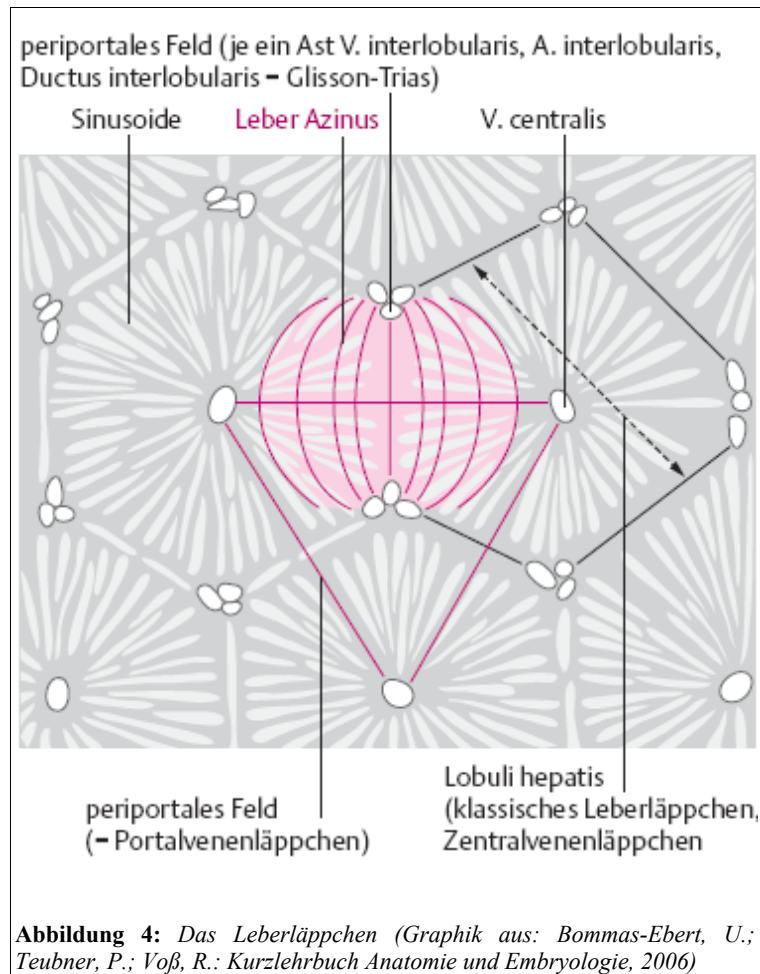
- ◆ Die Grenze zwischen kranialen und kaudalen Segmenten wird durch eine horizontale Ebene durch die beiden Pfortaderhauptäste gebildet.
- ◆ Die vertikalen Segment- bzw. Lappengrenzen richten sich nach dem Verlauf der Lebervenen, am Lig. falciforme und am Gallenblasenbett.

Dorsal, auf der Viszeralfläche der Leber, liegt zwischen V. cava inferior und Lig. venosum der Lobus caudatus. Dieser zählt zum linken Leberlappen (Abb. 3).





Die kleinste anatomische Einheit der Leber ist das Leberläppchen (Abb. 4). Im Zentrum dieser liegt die Zentralvene, die Ecken werden von einer Bindegewebe-ummantelten Trias aus Pfortader-, Leberarterien- und Gallengangsast (Periportalfeld) gebildet. Sternförmig um die Zentralvene herum liegen die Hepatozyten, die von Sinusoiden umgeben sind. Das Mischblut in den Sinusoiden stammt aus Ästen der Leberarterie und der Pfortader, welches sich in der Zentralvene sammelt und von dieser in die Lebervene gelangt. In entgegengesetzter Richtung wird die Gallenflüssigkeit in die Gallengänge drainiert. Bei der Leberzirrhose kommt es zu einer schwerwiegenden Störung dieser Architektur, was zu Funktionseinbußen führt, auch wenn die Hepatozyten intakt sind (Delorme St., Debus J., 2005).



2.2 Allgemeines zur Leber- und Gallengangssonographie

Als größtes parenchymatöses Organ der Bauchhöhle bietet die Leber gute Voraussetzungen für die sonographische Diagnostik. Mit wenigen Ausnahmen ermöglicht die Topographie eine vollständige Darstellung des Organs, welches mit Blick auf diffuse oder umschriebene Veränderungen untersucht wird. Die Sonographie wird in der Diagnostik sowohl in der Primär- und Akutdiagnostik als auch in der Verlaufskontrolle chronischer Lebererkrankungen eingesetzt. In der Erfassung direkter oder indirekter Zeichen von Parenchymveränderungen ist die Sensitivität hoch. Hingegen ist bei diffusen oder auch fokalen Prozessen mit einigen Ausnahmen aufgrund geringer Spezifität der gezielte Einsatz komplementärer bildgebender Verfahren oder eine histologische Diagnostik zur Klärung der Ätiologie erforderlich (Clement Th., 1992).

Das Leberparenchym zeigt einen feingeweblichen Aufbau und ist arm an reflektierenden Grenzflächen. Somit erscheint es im Ultraschall bis auf die reflexiven Strukturen der Periportalfelder homogen echoarm und ist geringfügig echodichter als die Niere (Abb. 5).



Abbildung 5: Normales Leberparenchym

Kranial der Leber zeigt sich sonographisch das Zwerchfell als kräftige helle Linie. Die Portalgefäße sind echoleer, ihre Wand ist aufgrund der bindegewebigen Einfassung kräftig und echodicht („Uferbefestigung“). Längs getroffen erscheinen die Pfortaderäste als Paar echodichter Linien, im Querschnitt als heller Ring. Die Gallenwege verzweigen

sich intrahepatisch parallel zu den Pfortaderästen. Beim Gesunden sind sie in der Regel nicht erkennbar. Aber in der Leberpforte, die die Pfortader, den Ductus hepatocholedochus und die Leberarterie enthält, kann der Ductus hepatocholedochus als ventral der Pfortader gelegene tubuläre Struktur dargestellt werden.

Die Lebervenen erscheinen wie aus dem Parenchym ausgeschnitten, ihre Wand ist im Ultraschallbild nicht erkennbar, da sie zu dünn ist. Nur wenn eine Vene quer zur Einschallrichtung verläuft, hat auch sie ein Ein- und Austrittsecho in Form einer dünnen hellen Linie. Die Lebervenen ziehen sternförmig in die Vena cava inferior (Delorme St., Debus J., 2005; Clement Th., 1992) (Abb. 6 & 7). Um die Lebervenen von den Pfortaderästen zu unterscheiden, helfen einige wesentliche Unterscheidungskriterien (Tabelle 1).



Abbildung 6: Normalbefund der Lebervenen in der B-Bild-Sonographie



Kriterium	Lebervenen	Pfortaderäste
Größe Lumenweite	Nahe der V. cava inferior	An der Leberpforte
Verlauf intrahepatisch	Gestreckt, zur V. cava inferior ziehend: Lebervenenstern	Astartige Aufzweigung von der Leberpforte aus
Wandreflexe	schwach	stark
Atemmodulation	deutlich	fehlend

Tabelle 1: Wesentliche sonographische Unterscheidungskriterien von Lebervenen und Pfortaderästen

2.3 Sonographische Leberstandardschnitte

Im Rahmen der Erhebung eines sonographischen Oberbauchstatus wird zunächst die Leber beurteilt.

Für die Lebersonographie wird der Patient generell in Rückenlage gelagert. Reicht dies für eine überlagerungsfreie Darstellung nicht aus, können das Tiefertreten des Organs in Inspiration, eine leichte Linksseitenlagerung, mit hinter den Kopf geführtem rechten Arm oder in Einzelfällen auch die Untersuchung am stehenden Patienten weiterhelfen.

Bei der Untersuchung der Leber müssen folgende Kriterien berücksichtigt werden: Organgröße und -kontur, das Echomuster und die Echogenität, Schallabschwächung, umschriebene Strukturveränderungen, Veränderungen der Lebergefäße (Clement Th., 1992).

Aufgrund ihrer Größe kann die Leber sonographisch nur abschnittsweise untersucht werden. Hierzu empfiehlt sich das Vorgehen nach den vier Leberstandardschnitten (Abb.8):

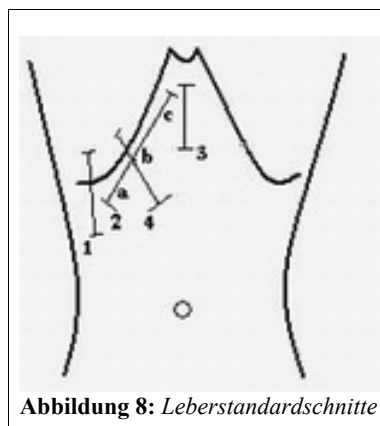


Abbildung 8: Leberstandardschnitte

1. Längsschnitte: Flankenschnitt und Interkostalschnitt rechts
2. Subkostalschnitte rechts: a,b,c
3. Oberbauch medianer Längsschnitt
4. Leberhilusschnitt, Verlängerter Interkostalschnitt, Schulter-Nabelschnitt

1. Längsschnitte: Flankenschnitt und Interkostalschnitt rechts

Die Schallkopflängsachse wird dem Verlauf der Interkostalräume angepasst, um Schallschatten, die durch die Rippen erzeugt werden, zu verhindern. Durch stufenweises Umsetzen und Kippen des Schallkopfes sieht man laterale Querschnitte des rechten Leberlappens, der rechten Niere und Anschnitte der Leberkuppel. Auf diese Weise kann auch die Größe des rechten Leberlappens bestimmt werden (Lembcke B. et al., 1992). Vom kaudalen Leberrand bis zum Scheitel der Leberkuppel liegt das Normalmaß bei 12 bis 14 cm, pathologisch wird es bei > 15 cm (Schuler A., Rettenmaier G., 2008) (Abb. 9).

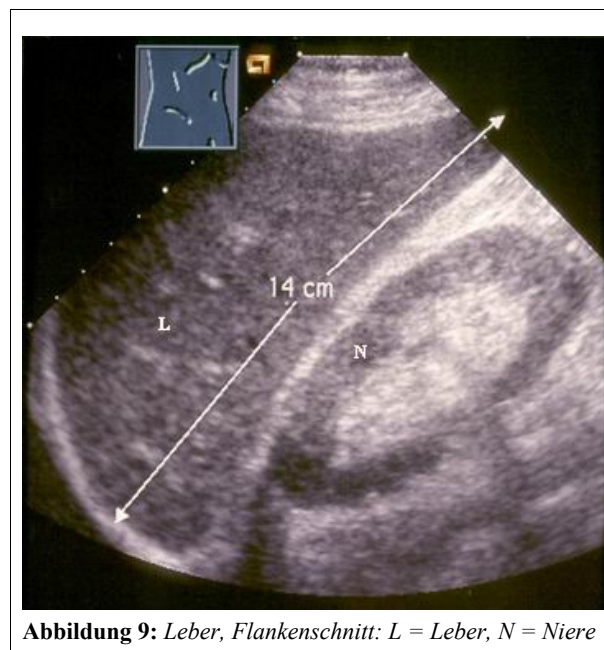


Abbildung 9: Leber, Flankenschnitt: L = Leber, N = Niere

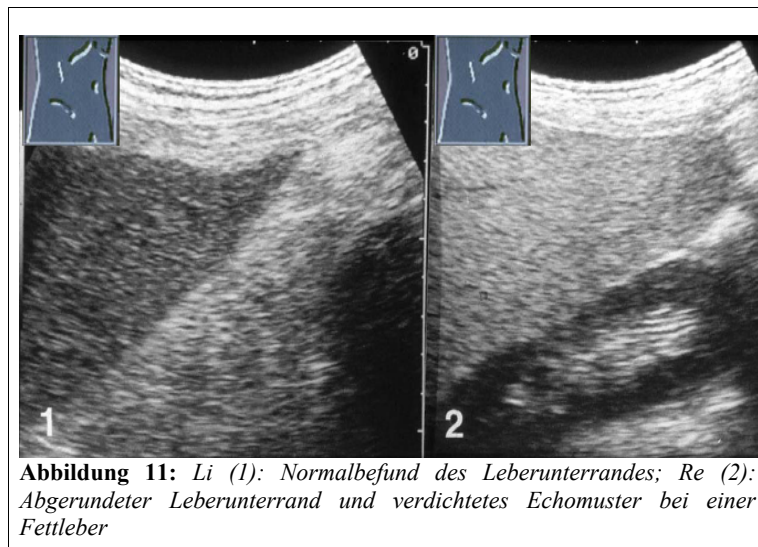
Dorsal der Leber liegt die Niere. Im Vergleich zu dieser kann die Parenchymstruktur (Echostruktur) der Leber beurteilt werden. Kennzeichen einer normalen Echogenität ist ein feinkörniges, eher echoarmes Muster, welches nur wenig heller als das der Nieren ist (Abb. 5). Ein sehr häufiger Befund in der Sonographie ist ein verdichtetes Echomuster bei einer Fettleber (Abb. 11). Erscheint die Leber hingegen echoärmer als

die Niere, muss an einen krankhaften Prozess in der Niere gedacht werden (Abb. 10) (Block. B., 2005).



Bei der Beurteilung des Parenchymmusters muss gleichzeitig auf umschriebene Veränderungen und fokale Läsionen geachtet werden, wie z.B. primäre Lebertumore oder Lebermetastasen. Generell muss davon ausgegangen werden, dass nur Läsionen von mehr als 1 cm Durchmesser in der B-Bild Sonographie erkennbar sind (Delorme S. et al., 2005).

Ebenfalls kann bei diesen Schnitten die Form der Leber beurteilt werden. Dabei wird zum einen die Oberfläche auf Unregelmäßigkeiten und umschriebene Vorwölbungen betrachtet, zum anderen der kaudale Rand. Der Leberunterrand hat im sonographischen Normalbefund annähernd die Form eines Dreiecks. Die der Bauchwand anliegende Ventralfläche ist flach und glatt, die Dorsalfläche hingegen leicht konkavbogig, kranial dann leicht konvex. Dabei entsteht ein Winkel zwischen ventraler und dorsaler Leberoberfläche, der links 30° bis 40°, rechts 45° bis 70° beträgt. Bei einer Fettleber kommt es hingegen neben einer Verdichtung des Echomusters zu einer Aufspreizung des Leberwinkels und zu einer Abrundung des Leberunterrandes (Block, B., 2005) (Abb. 11).

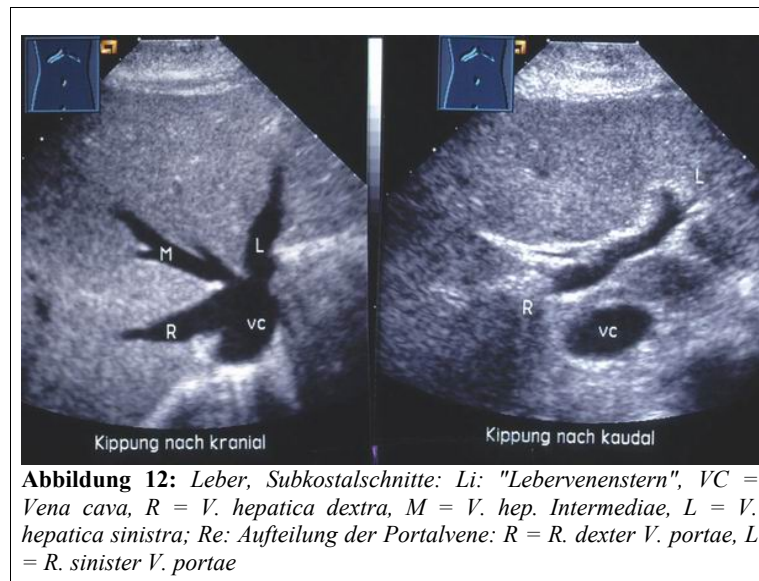


2. Subkostalschnitte rechts (a,b,c):

Für den Subkostalschnitt wird der Schallkopf unter den rechten Rippenbogen aufgesetzt. Durch Kippen werden fächerförmig angelegte Querschnitte hergestellt, die neben der topographischen Einordnung fokaler Leberherde auch eine Beurteilung der Lebergefäße ermöglichen.

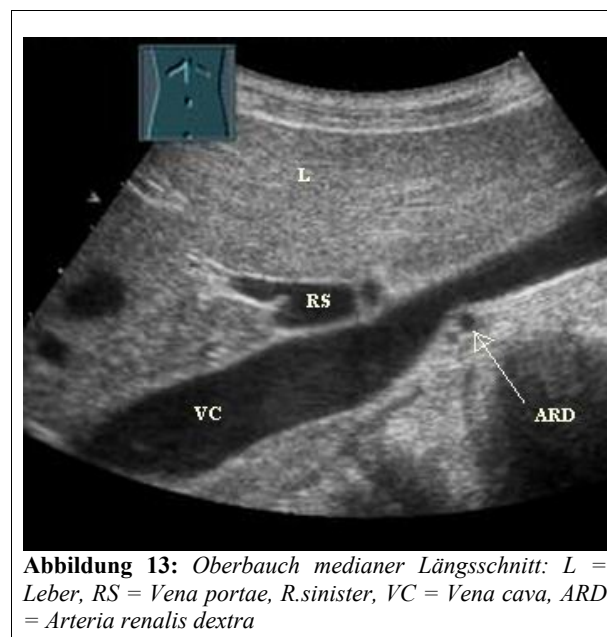
Wird der Schallkopf nach kranial gekippt, stellen sich die Lebervenen mit ihrer Einmündung in die V. cava inferior da („Lebervenenstern“) (Lembcke B. et al., 1992). Bei pathologischen Veränderungen zeigen sich Kaliberunregelmäßigkeiten, rarefizierte oder auch erweiterte Gefäße (Block, B., 2005).

Wird der Schallkopf nach kaudal gekippt, zeigt sich die Aufteilung der Portalvene in den rechten und linken Ast. Intrahepatisch lassen sich die Pfortadergefäße durch ihre echodichten Wandreflexe gut erkennen. Beim Normalbefund liegt ihr Durchmesser bei $1,2 \pm 0,2$ cm, ab $>1,4$ cm ist es pathologisch (Seitz K., Schuler A., 2008). Die die Portalgefäße begleitenden Gallengänge sind vor allem hilusnah identifizierbar, intrahepatisch weniger (Lembcke B. et al., 1992) (Abb. 12).



3. Oberbauch medianer Längsschnitt:

Für den Oberbauchlängsschnitt wird der Schallkopf im Epigastrium longitudinal aufgesetzt. Mit diesem Schnitt ist eine Beurteilung der V. cava inferior (Abb. 13), des Ligamentum teres, des Lobus caudatus und des Lobus quadratus möglich.



Das Ligamentum teres, eine obliterierte Nabelvene, bildet die anatomische Grenzmarkierung zwischen linkem Leberlappen und Lobus quadratus. Es zieht vom linken Pfortaderhauptast zum Leberunterrand.

Der Lobus caudatus liegt anatomisch zwischen Lig. venosum und V. cava inferior. Dabei trennt das Lig. venosum den Lobus caudatus vom linken Leberlappen. Wird der Schallkopf im Längsschnitt etwas nach rechts versetzt, vergrößert sich der Anschnitt des Lobus caudatus.

Der Lobus quadratus stellt sich im Längsschnitt nur dar, wenn der Schallkopf leicht nach rechts versetzt wird. Anatomisch liegt er zwischen Lig. teres und der Gallenblase. Je mehr der Schallkopf nach rechts versetzt wird, desto stärker wird die Gallenblase längs angeschnitten, der Lobus quadratus ist immer weniger einsehbar (Block B., 2005)

4. Leberhilusschnitt, Verlängerter Interkostalschnitt, Schulter-Nabelschnitt:

Für den Leberhilusschnitt wird der Schallkopf ausgehend vom Subkostalschnitt solange nach mediokaudal geschwenkt und gekippt, bis seine Längsachse in einem Winkel von ca. 90° zum rechten Rippenbogen verläuft. Mit diesem Schnitt ist eine Beurteilung des Ductus hepatocholedochus, der A. hepatica propria, der V. cava inferior und der V. portae möglich. Dabei wird die V. cava inferior in einem Winkel von ungefähr 45° von den anderen drei Gefäßstrukturen überkreuzt. Der Ductus hepatocholedochus liegt im Leberhilus als feine tubuläre Struktur immer ventral der V. portae. (Lembcke B. et al., 1992) (Abb. 14 & 15).

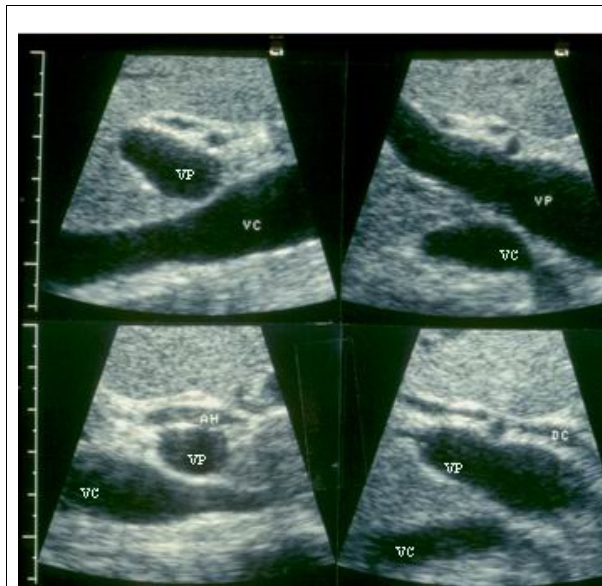


Abbildung 14: Leberhilusschnitte: VP = Vena portae, VC = Vena cava, AH = Arteria hepatica, DC = Ductus choledochus

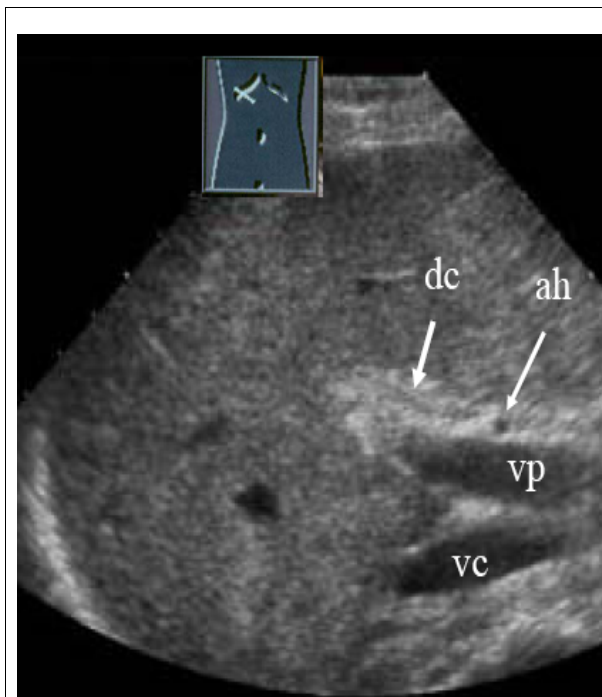


Abbildung 15: Leberhilusschnitt: VP = Vena portae, VC = Vena cava, AH = Arteria hepatica, DC = Ductus choledochus

2.4 Sonographische Untersuchungstechnik zur Beurteilung der Milzgröße

Die Beurteilung der Milzgröße erfolgt sonographisch. Die Ultraschalluntersuchung gilt heute als Standardmethode zur Erfassung der Milzgröße. Die diagnostische Wertigkeit ist ähnlich hoch wie die der Computertomographie (Görg C., 2008). Zur Erleichterung der Untersuchung wird der Patient in die rechte Seitenlage gebracht und der linke Arm über den Kopf geführt, um auf diese Weise die Interkostalräume zu spreizen. Die Milz wird mit einem Flankenschnitt links interkostal untersucht (Abb. 16). Dabei ist auf Größe, Form und Echomuster zu achten:

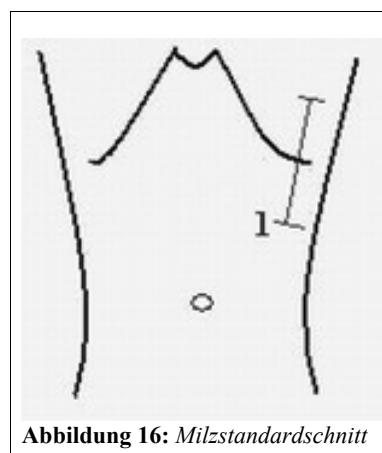


Abbildung 16: Milzstandardschnitt

Die Milzgröße wird am zuverlässigsten im Interkostalschnitt ermittelt. Zunächst ist die größte Distanz zwischen den Polen auszumessen (maximale Pollänge). Der Querdurchmesser wird senkrecht dazu vom Hilus zum Scheitelpunkt der Milzkrümmung erfasst (Görg C., 2008) (Abb 17).

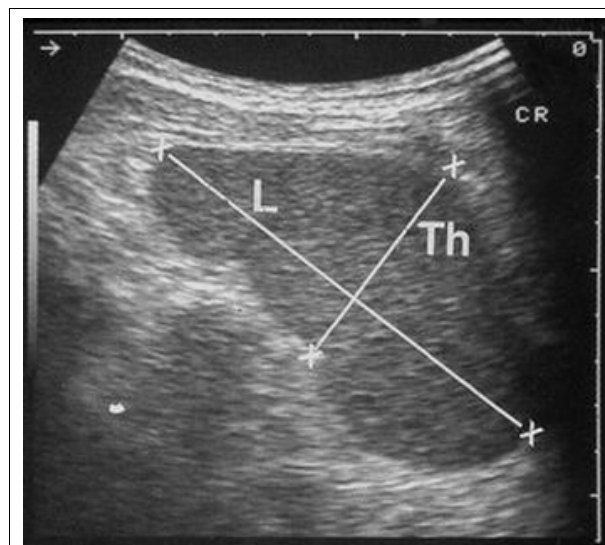


Abbildung 17: Milz, Längsschnitt: Milzgrößenbestimmung

Die Form und Lagevariabilität der Milz erschwert eine genaue Größenbestimmung. Nicht zuletzt aus diesem Grund zeigt sich eine überraschende Diskrepanz der in der Literatur angegebenen Normwerte. Die Größengrenzwerte für die Milzdicke schwanken von 4 cm bis 6 cm, für die Breite von 7 cm bis 10 cm und bezüglich der Länge sogar von 8,7 cm bis 14 cm (Cordes H. J., 1991).

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten

3.1.1 Studienplanung und Studieneingangskriterien

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf das Krankenblattarchiv der Inneren Medizin, speziell auf das des interdisziplinären Ultraschallzentrums der Philipps-Universität Marburg. Das Patientengut setzt sich aus den Patienten mehrerer Kliniken zusammen, den höchsten Anteil stellt jedoch die Abteilung der Inneren Medizin.

In der Zeit von April 2002 bis April 2008 wurden 10.500 abdominelle Ultraschalluntersuchungen im interdisziplinären Ultraschallzentrum der Universität Marburg durch einen Untersucher durchgeführt. In dieser Zeitspanne wurden $n = 100$ Patienten (62 männlich/38 weiblich) mit periportalem Cuffing diagnostiziert. Diese sind in die retrospektive Studie aufgenommen und im Verlauf des Jahres 2008 ausgewertet worden.

Einschlusskriterien für die Studie:

1. Diagnose des periportalen Cuffings in einem oder beiden Leberlappen in der B-Bild-Sonographie
2. Bilddokumentation in der B-Bild-Sonographie

3.1.2 Diagnosesicherung

Für die Diagnose des periportalen Cuffings bestehen in der Sonographie derzeit noch keine Standardkriterien. Daher wurden nur Patienten mit einer deutlichen Ausprägung des Befundes in der Studie berücksichtigt. Die Beurteilung des echogenen Enhancement und die Zuordnung zur echoreichen oder echoarmen Form erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher. Eine Standardisierung des periportalen Cuffings war nur semiquantitativ möglich.

3.2 Methodik

3.2.1 Sonographische Untersuchungstechnik

Die sonographische Darstellung der Leber erfolgte anhand der vier Leberstandardschnitte: Längsschnitt, Subkostalschnitt, Oberbauch medianer Längsschnitt und Leberhilusschnitt (siehe 2.3). Zur Beurteilung der Milzgröße wurde der Interkostalschnitt links verwendet (siehe 2.4).

3.2.2 Beurteilung der Ultraschallbilder

Die sonographischen Untersuchungen wurden im interdisziplinären Ultraschallzentrum der Universität Marburg durchgeführt. Die Bilderstellung erfolgte mit einem Konvexscanner 4C1 und einem Sectorscanner 4V2 des Echtzeit-Ultraschallgerätes Acuson Sequoia 512 der Firma Siemens. Professor Dr. Christian Görg übernahm die sonographische Untersuchung und die Interpretation der Befunde.

3.2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv. Als Kennwerte der vorliegenden Datensätze wurden der Mittelwert +/-Standardabweichung und der Median angegeben. Um die Charakteristik der individuellen Datenverteilungen darzustellen, wurden diese zuvor mit Hilfe von Histogrammen (und Box-Whisker-Plots) analysiert. Die Erstellung der Histogramme (und Box-Whisker-Plots) erfolgte durch das Softwareprogramm Matlab.

Die Signifikanz der Unterschiede zwischen echoreichem und echoarmen periportalen Cuffing und deren Assoziation zu malignen Diagnosen wurde mit dem einseitigen Exakten Fisher-Test verifiziert. Dieser entspricht im Anwendungsgebiet dem Chi-Quadrat-Test und geht auf den britischen Statistiker Ronald Aylmer Fisher (1890-1962) zurück. Der Exakte Fisher-Test kann angewendet werden, wenn die Bedingungen des Chi-Quadrat Tests für $k * l$ Felder nicht erfüllt sind, d.h. die angenommenen Häufigkeiten zu klein sind. „Exakt“ wird der Fisher-Test genannt, weil der p-Wert als

Prüfgröße direkt berechnet werden kann (Weiß C., 2008). Ein Wert von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3.2.4 Datenerhebung

Mittels des Krankenblattarchivs der Inneren Medizin der Philipps-Universität Marburg wurden retrospektiv klinische und sonographische Daten erfasst. Diese wurden mit Hilfe eines vorher festgelegten Erfassungsbogens dokumentiert (Tabelle 2).

3.2.4.1 Identifikationsnummer	
PID-Nr. der Universitätsklinik Marburg	
3.2.4.2 Demographische Daten	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Datum der Abdominalsonographie ◆ Geburtsdatum des Patienten ◆ Geschlecht ◆ Größe und Gewicht: Body mass index = BMI 	
Gewichtsklassifikation (Europa, USA)	BMI (kg/m²)
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Untergewicht	< 18,5
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	> 40
Herold, G., 2010: Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Ernährung und Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin	
3.2.4.3 Klinische Daten	
Diagnose und Einteilung in vier Hauptdiagnosegruppen	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lebererkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ◆ maligne ◆ cholestatisch ◆ infektiös ◆ autoimmun 	

- ◆ Hämatologische Erkrankungen
 - ◆ Leukämie
 - ◆ Lymphome
 - ◆ chronisch myeloproliferative Erkrankungen
 - ◆ Sonstige
- ◆ Gastrointestinale Erkrankungen
 - ◆ oberer GI-Trakt
 - ◆ unterer GI-Trakt
 - ◆ Pankreas
- ◆ Sonstige Erkrankungen

Leberwerte

Leberwerte	Referenzwerte
Aspartat-Aminotransferase (AST)	- 35 U/l
Alanin-Aminotransferase (ALT)	- 45 U/l
Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT)	- 55 U/l
Alkalische Phosphatase (AP)	38 - 126 U/l
Gesamtbilirubin	0,3 - 1,2 mg/dl

Referenzwerte für Frauen und Männer im Zentrallaboratorium der Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Marburg

3.2.4.4 Sonographische Auswertung

Echomorphologie des periportalen Cuffings

- ◆ echoreich
- ◆ echoarm

Milzgröße

- ◆ verkleinert ($< 4 \times 11$ cm)
- ◆ normal (5×11 cm)
- ◆ mäßig bis erheblich vergrößert ($\geq 5 \times 11$ cm - $\leq 8 \times 20$ cm)
- ◆ massiv/extrem vergrößert ($> 10 \times 20$ cm)

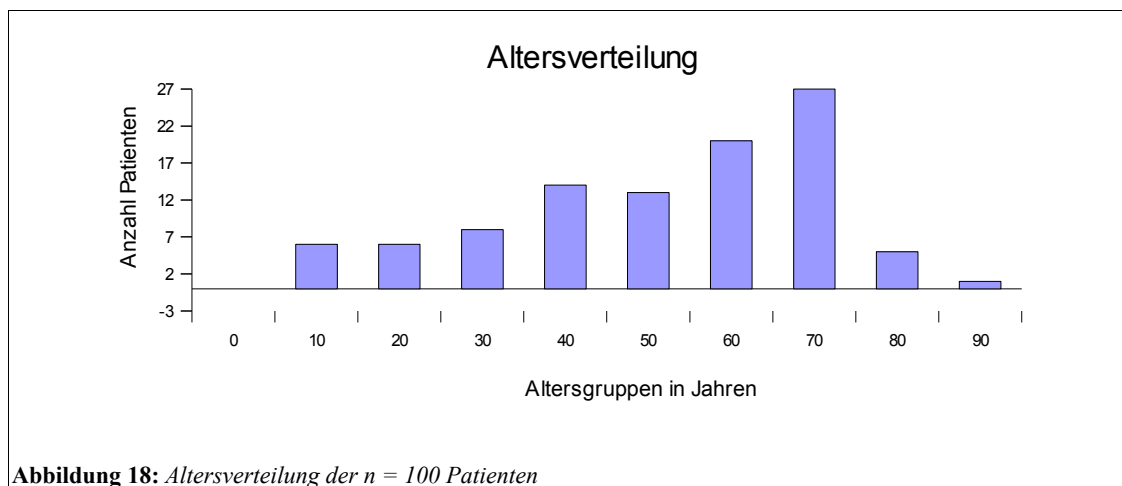
Tabelle 2: Erfassungsbogen

4. Ergebnisse

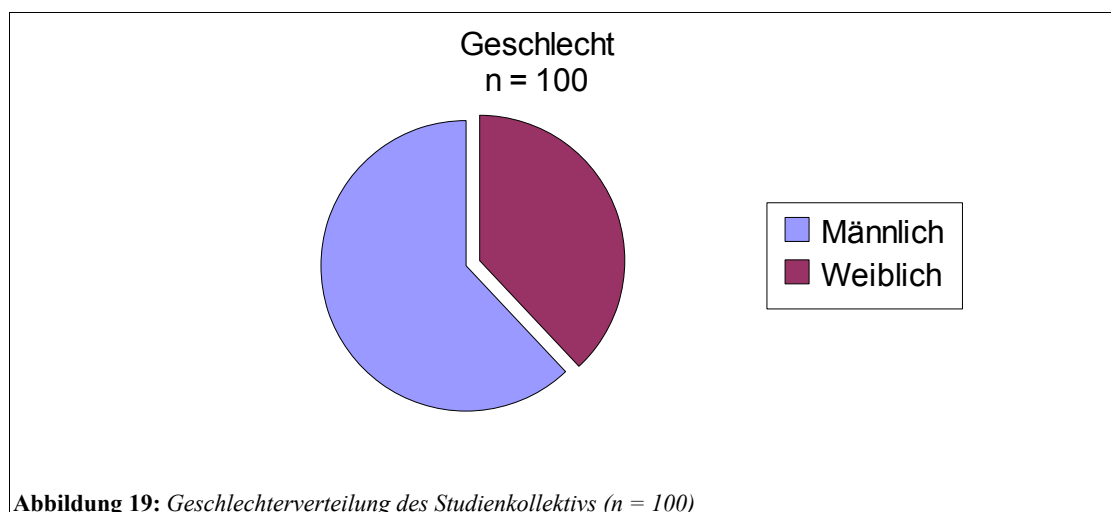
4.1 Allgemeine Angaben

Im Verlauf von sechs Jahren wurden bei 10.500 Patienten Abdominalsonographien durchgeführt. Bei allen Patienten ist die Leber mit den Standardschnitten untersucht und auf ihre Echogenität um das Portalsystem geprüft worden. Bei $n = 100$ Fällen zeigte sich das periportale Cuffing, dies entspricht einer Prävalenz von 0,95 %.

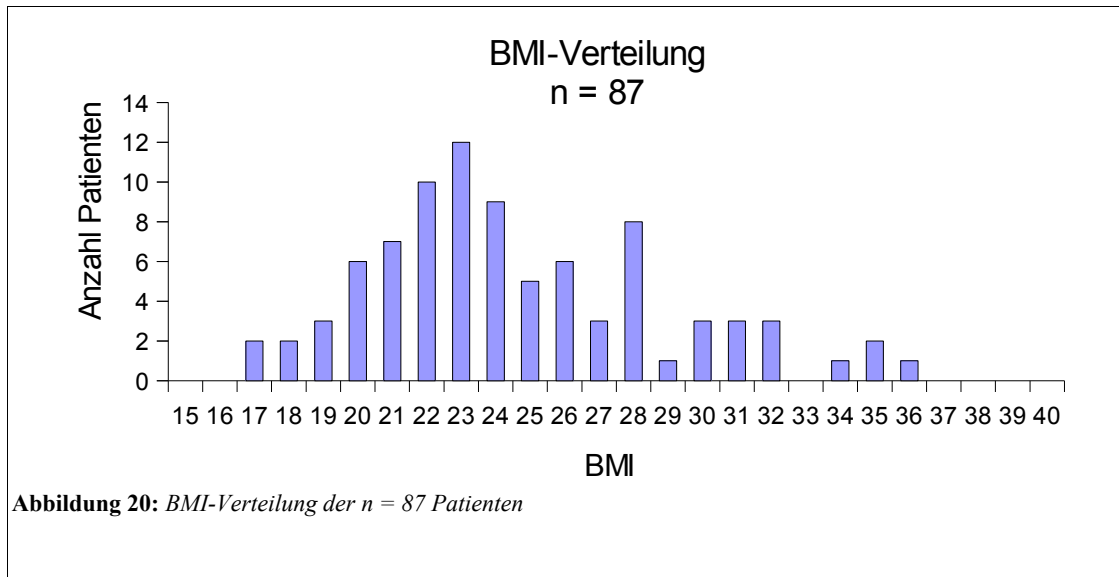
Der jüngste Patient war 12, der älteste 96 Jahre alt. Das mittlere Alter lag bei 57,06 Jahren (Standardabweichung $\pm 19,47$), der Median bei 62,5 Jahren (Abb. 18).



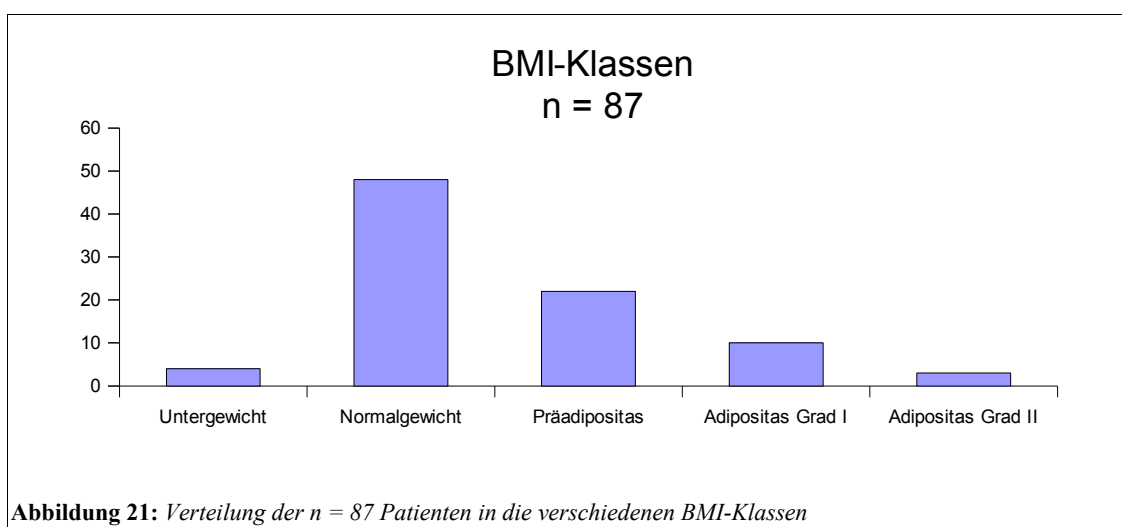
Weiblichen Geschlechts waren $n = 38$ Patienten (38 %) und männlichen Geschlechts $n = 62$ Patienten (62 %) (Abb. 19).



Bei 87 Patienten konnte aus Gewicht und Größe der BMI ermittelt werden. Der niedrigste Wert lag bei $17,0 \text{ kg/m}^2$, der höchste bei $36,6 \text{ kg/m}^2$. Der Mittelwert ergab $24,9 \text{ kg/m}^2$ (Standardabweichung $\pm 4,2$) der Median $23,9 \text{ kg/m}^2$ (Abb. 20).



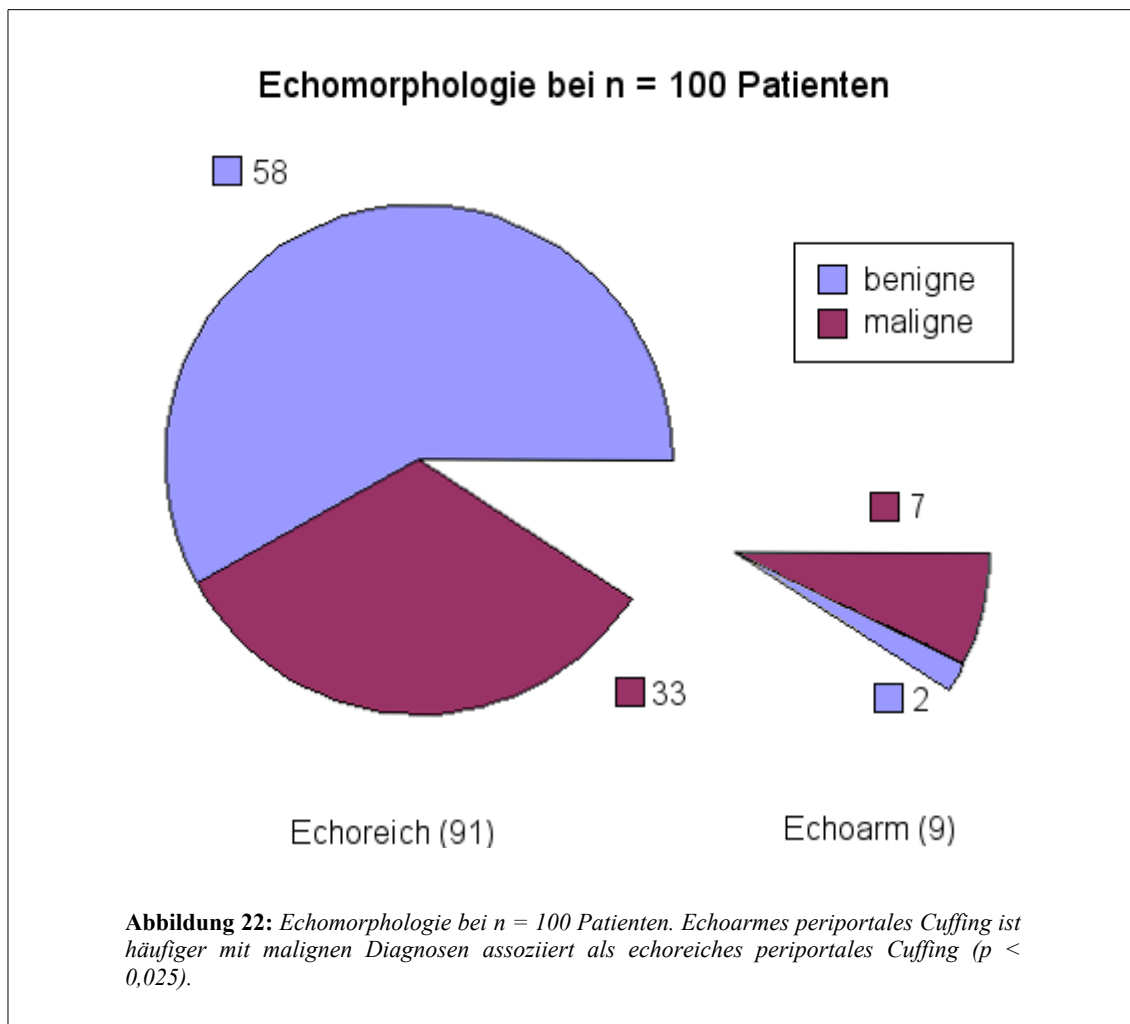
Der BMI-Mittelwert des Patientenkollektivs dieser Studie liegt mit $24,9 \text{ kg/m}^2$ noch im Bereich des Normalgewichts. Insgesamt hatten n = 4 Patienten Untergewicht, n = 48 Patienten Normalgewicht, n = 22 Patienten Präadipositas, n = 10 Patienten Adipositas Grad I und n = 3 Patienten Adipositas Grad II. Eine Adipositas Grad III lag in diesem Patientenkollektiv nicht vor (Abb. 21).



4.2 Klinische Angaben

4.2.1 Verteilung der Echogenität

Bei allen 100 Studienpatienten wurde das periportale Cuffing auf seine Echogenität untersucht. Dabei wurde zwischen der echoreichen und der echoarmen Form unterschieden. Das echoreiche periportale Cuffing zeigten n = 91 Patienten (91 %), das echoarme hingegen nur n = 9 Patienten (9 %). Insgesamt litten n = 40 Patienten (40 %) an malignen und n = 60 Patienten (60 %) an benignen Erkrankungen (Abb. 22).

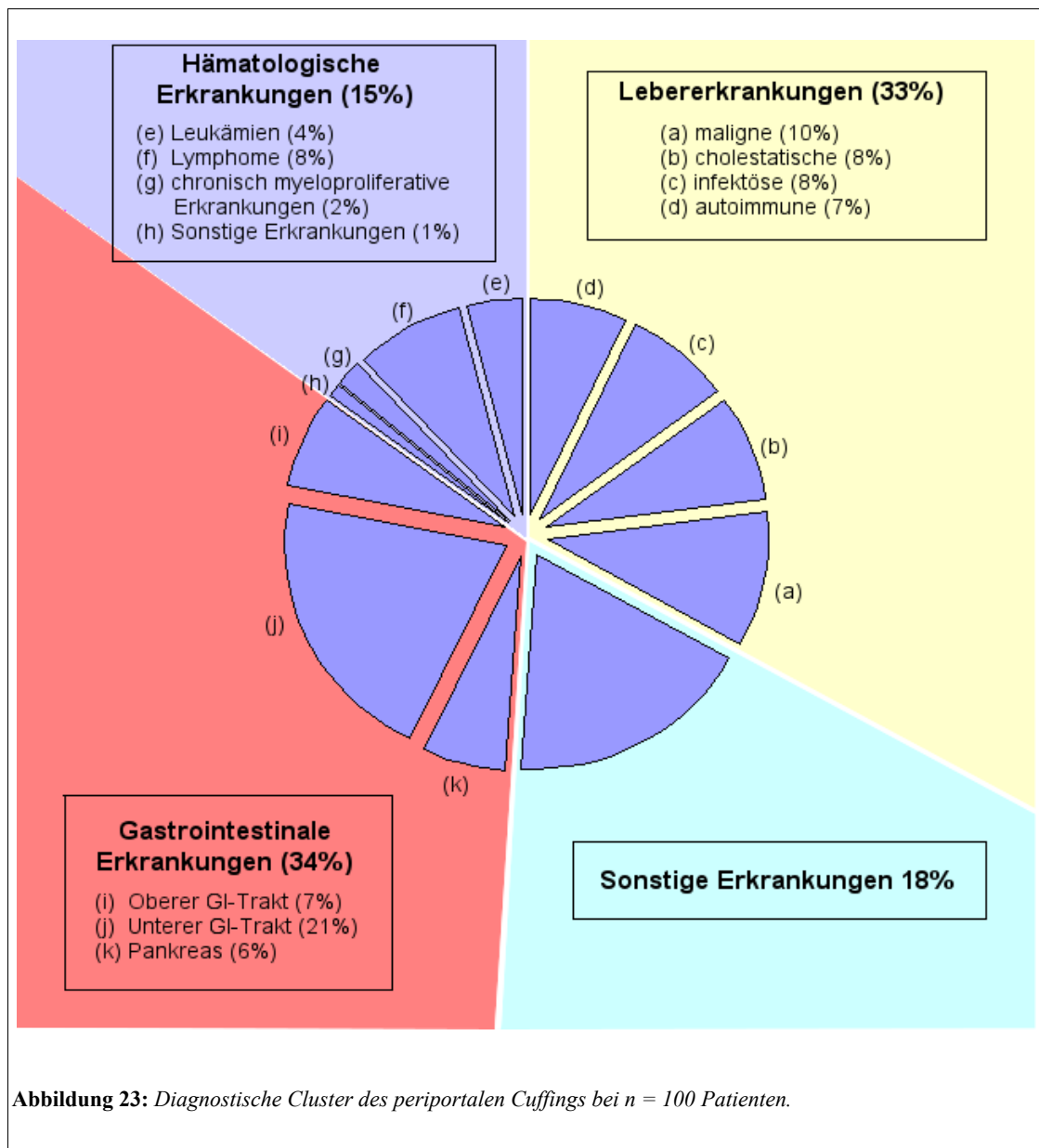


Bei $n = 9$ Patienten mit echoarmem periportalem Cuffing fanden sich $n = 7$ Patienten (78 %) mit malignen Erkrankungen. Nur $n = 2$ Patienten (22 %) hatten benigne Erkrankungen.

Im Unterschied dazu zeigten $n = 58$ Patienten (64 %) unter den echoreichen Fällen benigne Erkrankungen. Nur $n = 33$ Patienten (36 %) litten an malignen Erkrankungen (Abb. 22). Das echoarme und echoreiche periportale Cuffing wurde mit der Malignität und Benignität von Erkrankungen in Beziehung gesetzt. Dabei zeigt sich, dass das echoarme periportale Cuffing stärker als das echoreiche mit malignen Erkrankungen assoziiert ist. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,025$).

4.2.2 Aufschlüsselung nach Diagnosen

Die klinischen Diagnosen des Studienkollektivs wurden in vier große Gruppen unterteilt: Lebererkrankungen, Hämatologische Erkrankungen, Gastrointestinale Erkrankungen, Sonstige Erkrankungen (Abb. 23).



Der größte Teil der Patienten (67 %) zeigte Erkrankungen aus der Gruppe der Lebererkrankungen (33 %) und aus der Gruppe der gastrointestinalen Erkrankungen (34 %). In die Gruppe mit hämatologischen Erkrankungen fielen n = 15 Fälle (15 %). Alle anderen Erkrankungen (18 %) wurden in der Gruppe der Sonstigen Erkrankungen erfasst.

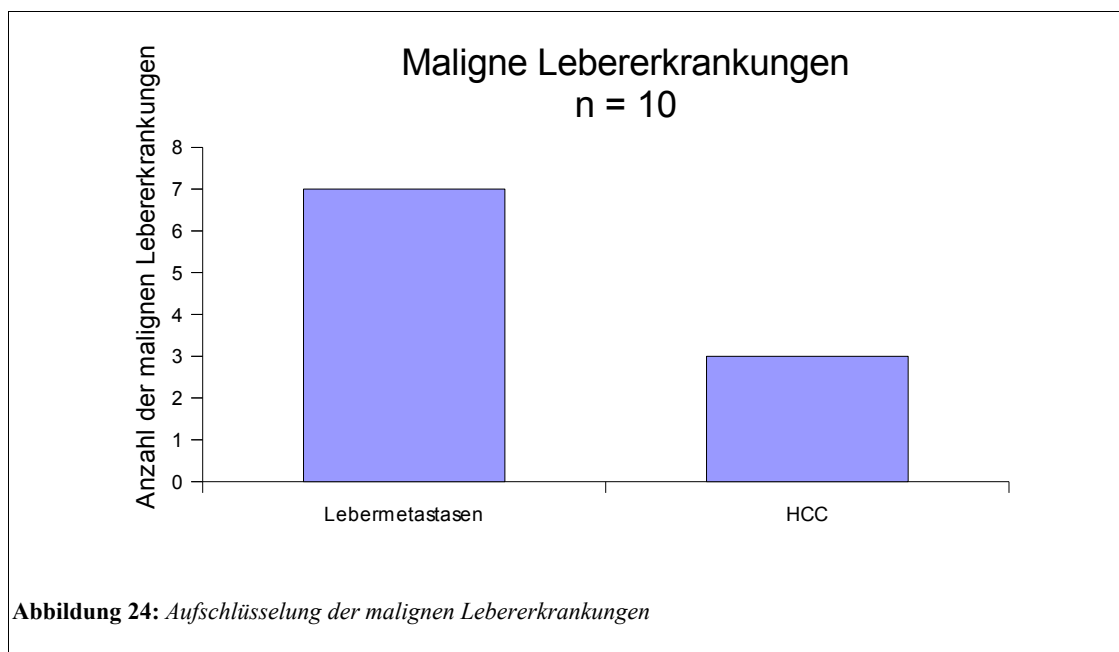
Erwähnenswert ist, dass unter den n = 15 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen n = 5 echoarme Befunde zu finden sind (33 %). Von diesen litten n = 3 Patienten an einem malignen Non-Hodgkin-Lymphom, n = 1 Patient an einer chronisch

myeloproliferativen Erkrankung und $n = 1$ Patient an einer common-B-ALL. Dies zeigt eine gehäufte Assoziation von hämatologischen Erkrankungen mit echoarmen Befunden im Ultraschall.

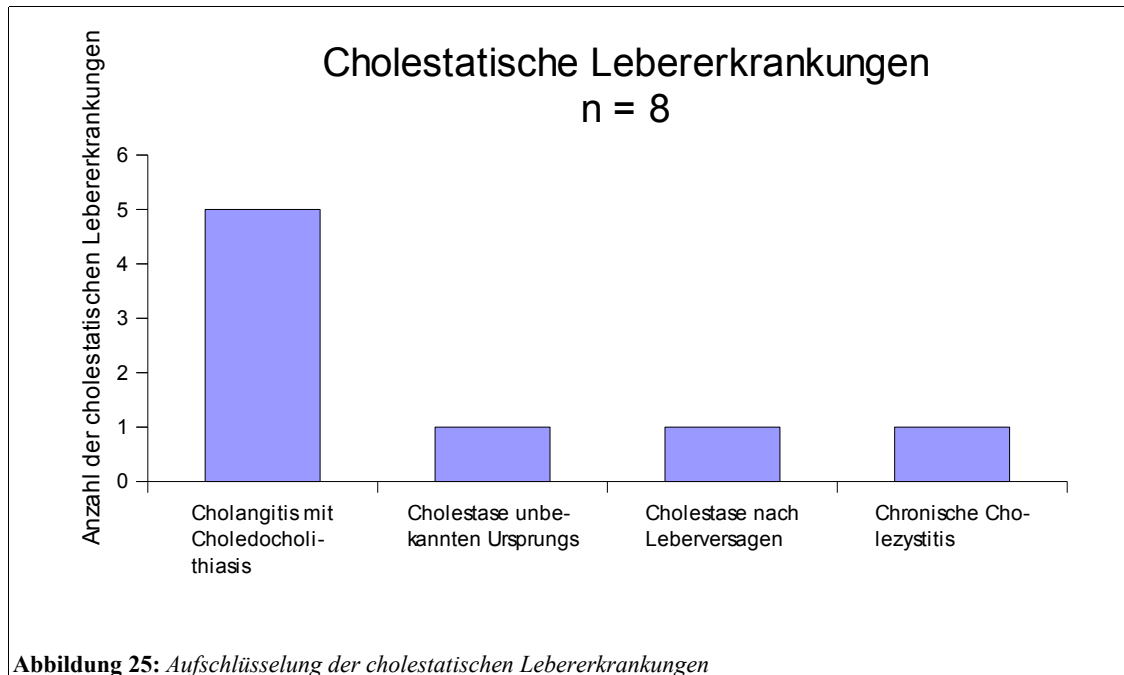
4.2.2.1 Lebererkrankungen

Die vier großen Hauptdiagnosegruppen wurden nochmals in einzelne Untergruppen unterteilt. Die Gruppe der Lebererkrankungen gliedert sich in die malignen ($n = 10$), cholestatischen ($n = 8$), infektiösen ($n = 8$) und autoimmunen ($n = 7$) Lebererkrankungen (Abb. 23).

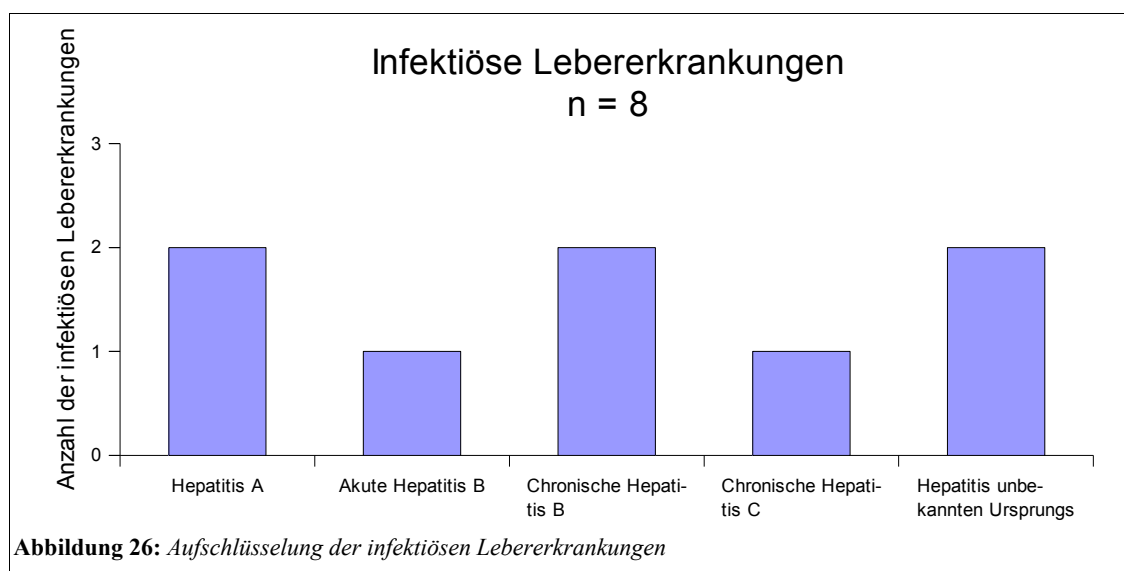
In die Untergruppe maligne Lebererkrankungen fallen $n = 7$ Patienten mit Lebermetastasen und $n = 3$ Patienten mit einem hepatocellulären Karzinom (Abb. 24).



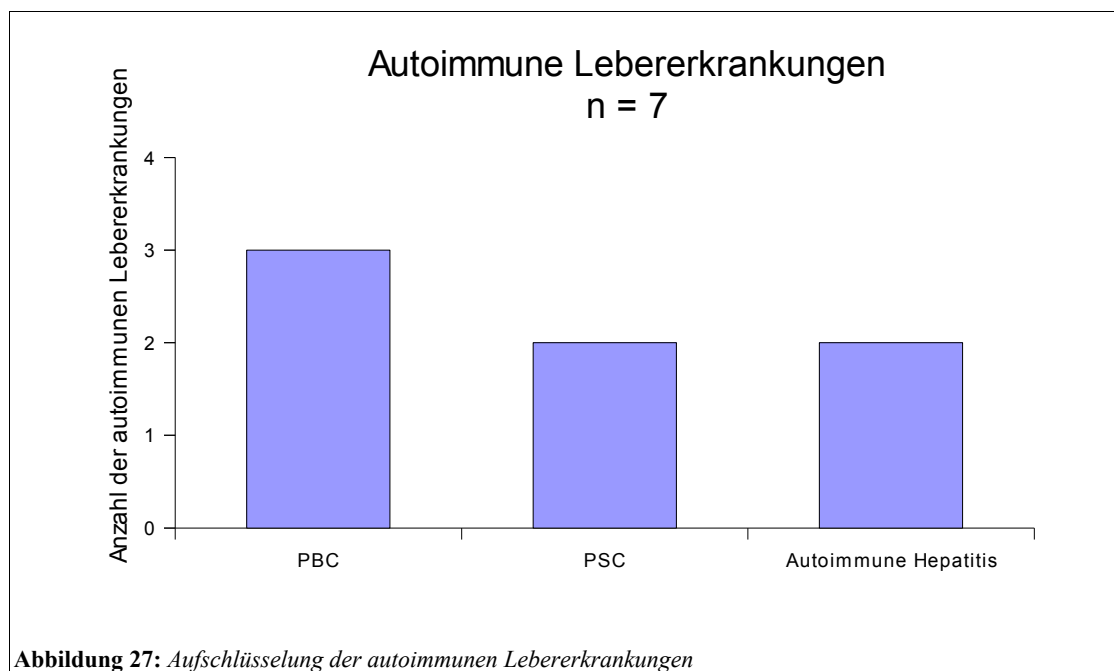
In der Untergruppe cholestatische Lebererkrankungen finden sich $n = 5$ Patienten mit Cholangitis bei Choledocholithiasis, $n = 1$ Patient mit einer Cholestase unbekanntem Ursprungs, $n = 1$ Patient mit einer Cholestase nach Leberversagen und $n = 1$ Patient mit einer chronischen Cholecystitis (Abb. 25).



In der Untergruppe infektiöse Lebererkrankungen sind n = 2 Patienten mit Hepatitis A, n = 1 Patient mit akuter Hepatitis B, n = 2 Patienten mit chronischer Hepatitis B, n = 1 Patient mit chronischer Hepatitis C und n = 2 Patienten mit einer Hepatitis unbekanntem Ursprungs (Abb. 26).



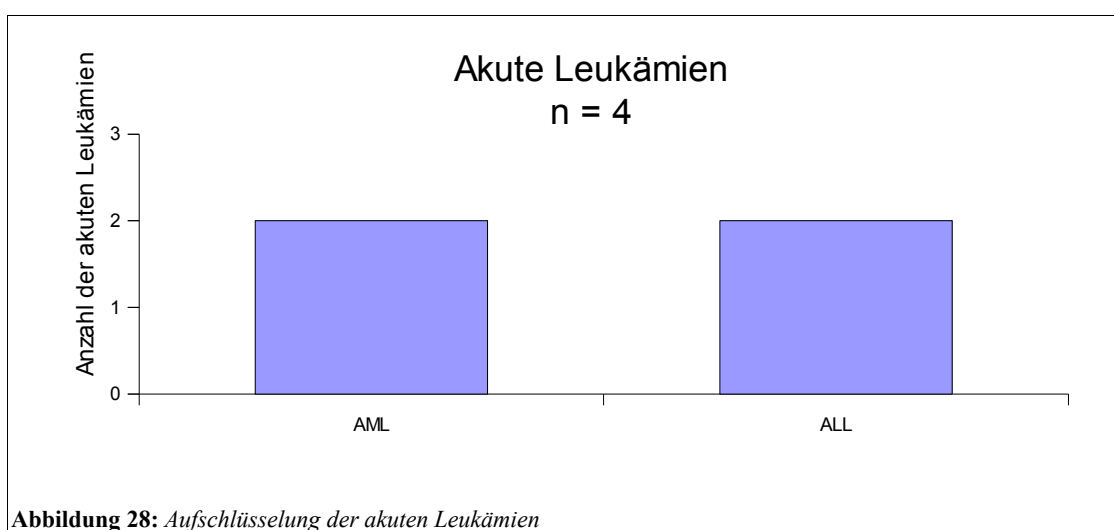
Die Untergruppe autoimmune Lebererkrankungen unterteilt sich in n = 3 Patienten mit primär biliärer Cirrhose, n = 2 Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und n = 2 Patienten mit autoimmuner Hepatitis (Abb. 27).



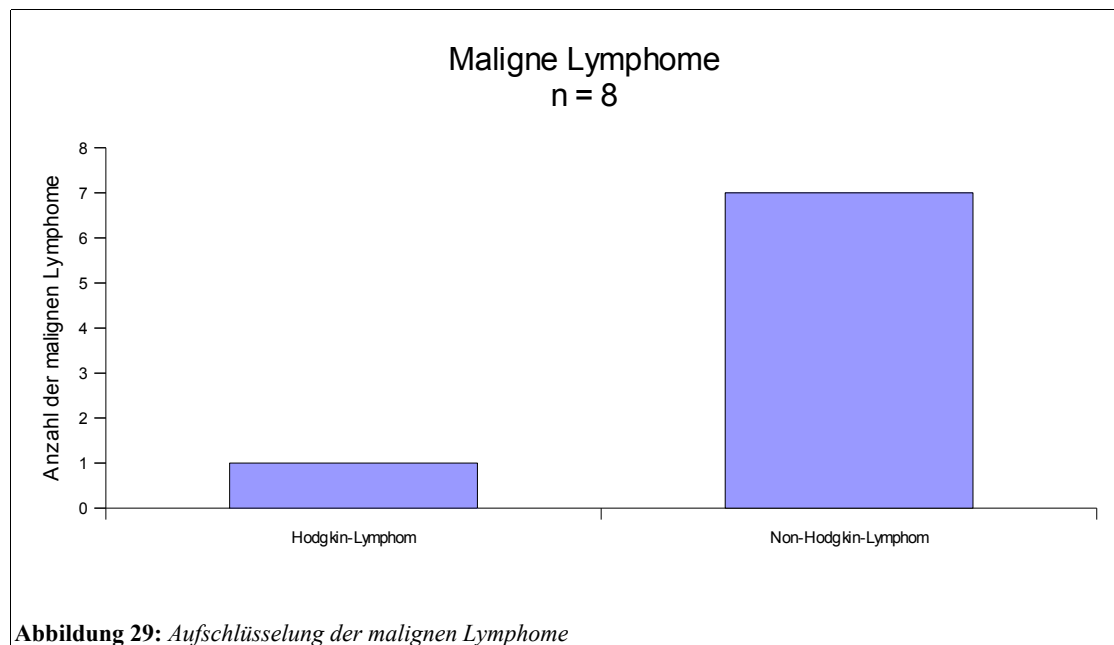
4.2.2.2 Hämatologische Erkrankungen

Die Gruppe der hämatologischen Erkrankungen gliedert sich in die Untergruppen akute Leukämien (n = 4), maligne Lymphome (n = 8), chronisch myeloproliferative Erkrankungen und sonstige hämatologische Erkrankungen (n = 1) (Abb. 23).

Die Untergruppe akute Leukämien unterteilt sich in n = 2 Patienten mit akuter myeloischer Leukämien und n = 2 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (Abb. 28).



In der Untergruppe maligne Lymphome befinden sich $n = 1$ Patient mit einem Hodgkin-Lymphom und $n = 7$ Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (Abb. 29).



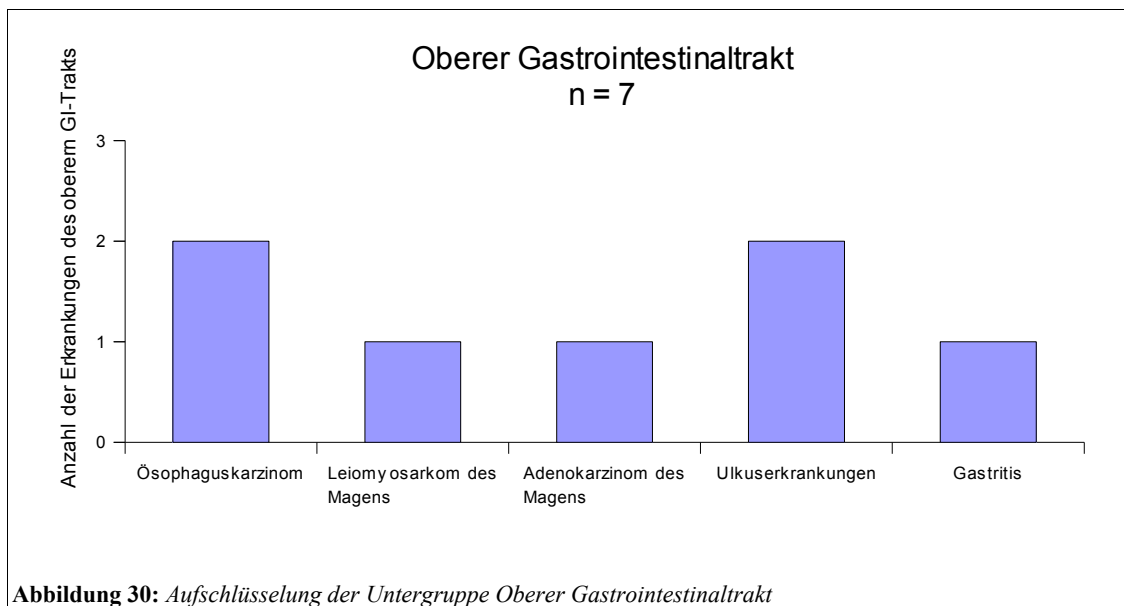
In die Untergruppe chronisch myeloproliferative Erkrankungen fallen nur $n = 2$ Patienten. Ein Patient leidet an einer chronisch myeloischen Leukämie, der andere an einer Osteomyelofibrose.

In der Untergruppe sonstige hämatologische Erkrankungen befindet sich auch nur $n = 1$ Patient. Dieser hat eine Minorform der β -Thalassämie.

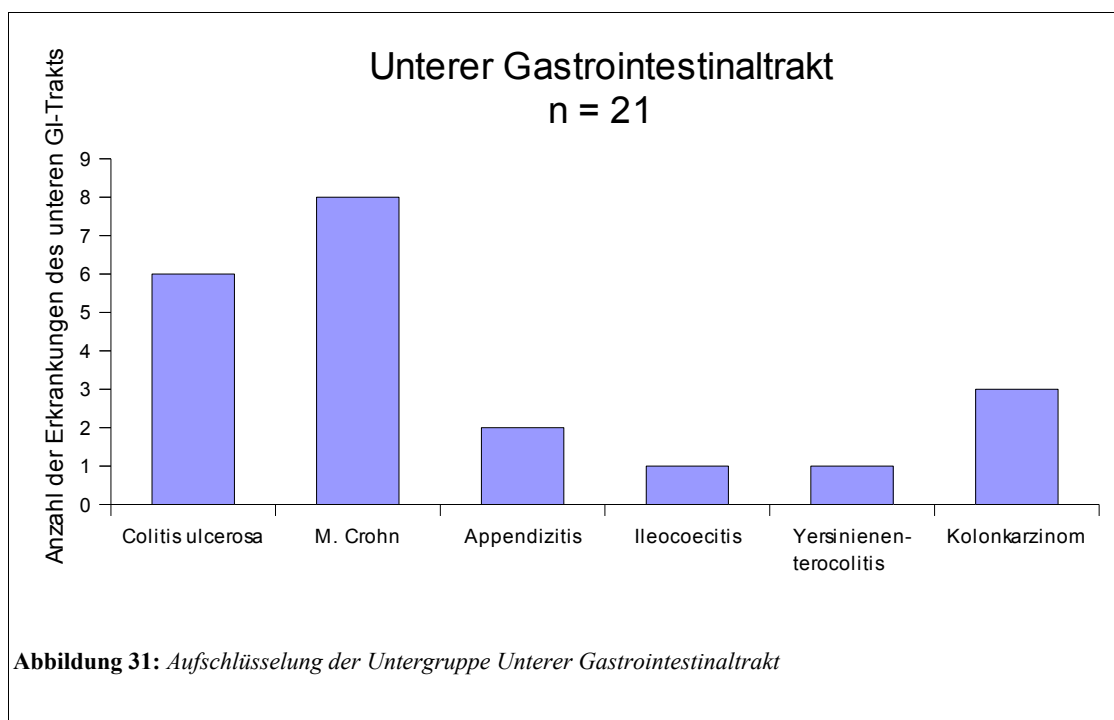
4.2.2.3 Gastrointestinale Erkrankungen

Die Gruppe gastrointestinale Erkrankungen umfasst die Untergruppen Oberer Gastrointestinaltrakt ($n = 7$), Unterer Gastrointestinaltrakt ($n = 21$) und Pankreas ($n = 6$) (Abb. 23).

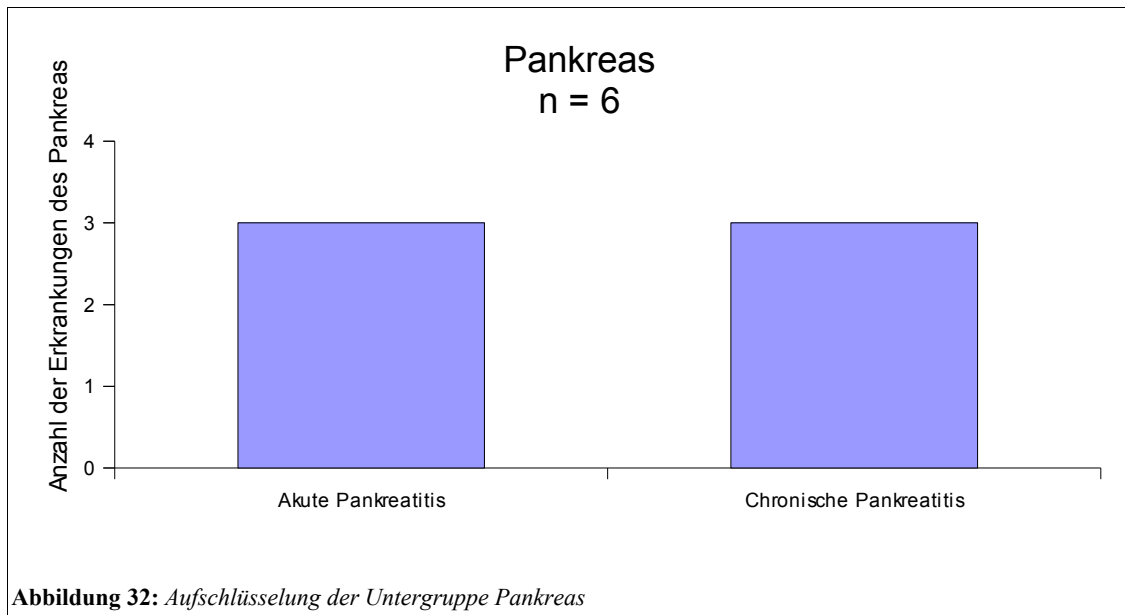
Die Untergruppe Oberer Gastrointestinaltrakt gliedert sich in $n = 2$ Patienten mit Ösophaguskarzinom, $n = 1$ Patient mit einem Leiomyosarkom des Magens, $n = 1$ Patient mit einem Adenokarzinom des Magens, $n = 2$ Patienten mit Ulkuserkrankungen und $n = 1$ Patient mit einer Gastritis (Abb. 30).



In der Untergruppe Unterer Gastrointestinaltrakt finden sich n = 6 Patienten mit Colitis ulcerosa, n = 8 Patienten mit M. Crohn, n = 2 Patienten mit Appendizitis, n = 1 Patient mit Ileocoecitis, n = 1 Patient mit Yersinienenterocolitis und n = 3 Patienten mit Kolonkarzinom (Abb. 31).

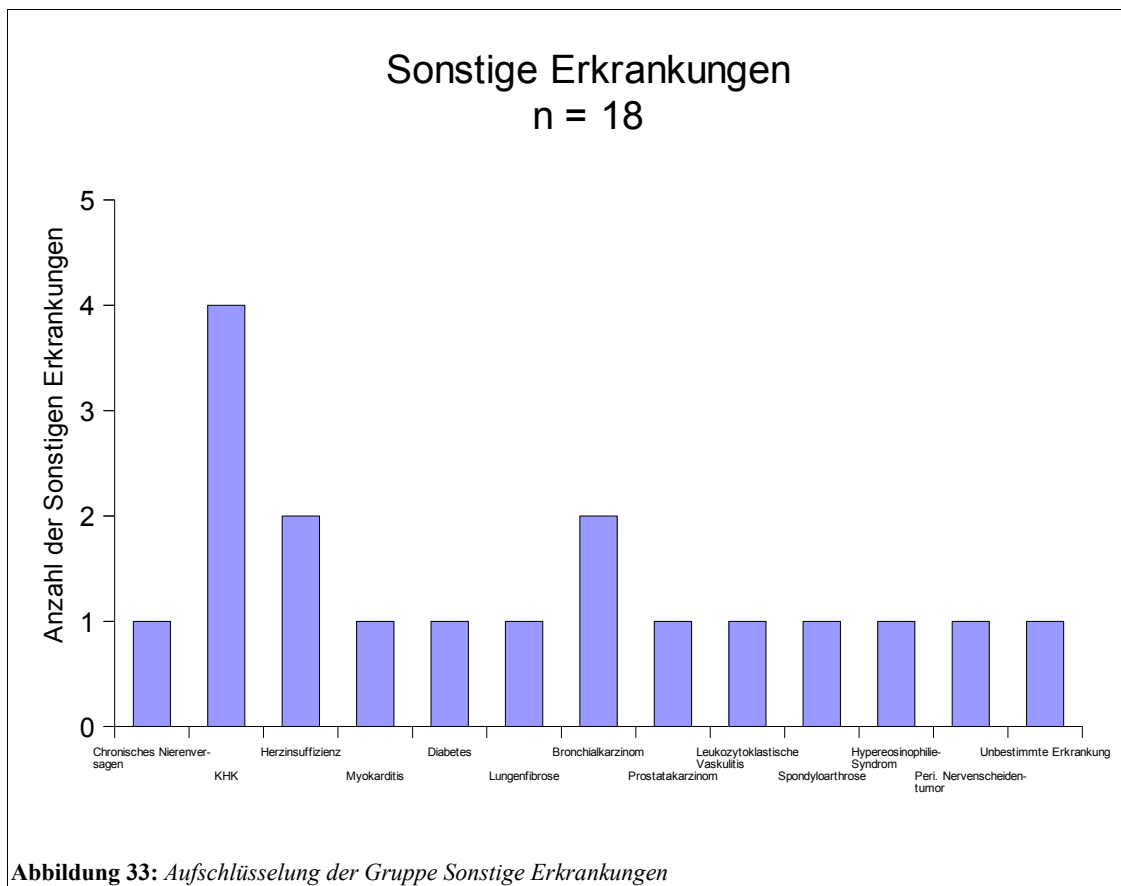


Die Untergruppe Pankreas teilt sich in $n = 3$ Patienten mit akuter Pankreatitis und in $n = 3$ Patienten mit chronischer Pankreatitis (Abb. 32).



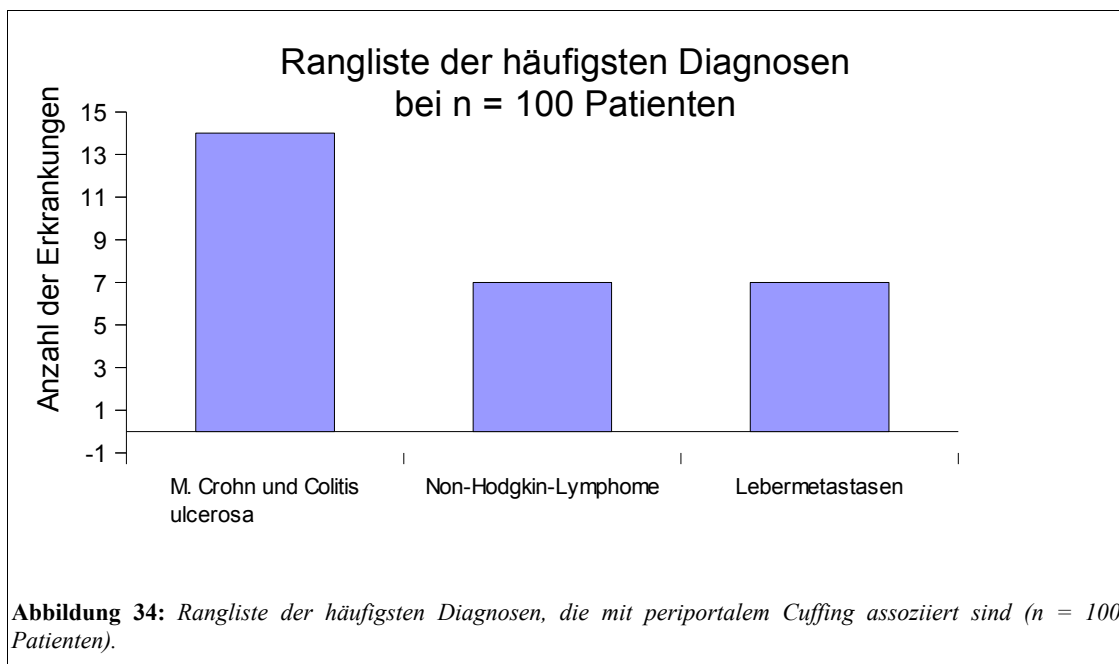
4.2.2.4 Sonstige Erkrankungen

In die Gruppe Sonstige Erkrankungen fallen alle Erkrankungen ($n = 18$), die nicht einer der anderen drei Hauptdiagnosegruppen zugeordnet werden konnten (Abb. 23). Hier finden sich $n = 1$ Patient mit chronischem Nierenversagen, $n = 4$ Patienten mit Koronarer Herzerkrankung, $n = 2$ Patienten mit Herzinsuffizienz, $n = 1$ Patient mit Myokarditis, $n = 1$ Patient mit Diabetes mellitus, $n = 1$ Patient mit Lungenfibrose, $n = 2$ Patienten mit Bronchialkarzinom, $n = 1$ Patient mit Prostatakarzinom, $n = 1$ Patient mit Leukocytoklastischer Vaskulitis, $n = 1$ Patient mit Spondyloarthrose, $n = 1$ Patient mit Hypereosinophilie-Syndrom, $n = 1$ Patient mit malignem peripheren Nervenscheidentumor und $n = 1$ Patient mit unbestimmter Erkrankung (Abb. 33).



4.2.2.5 Rangliste der häufigsten Diagnosen bei n = 100 Patienten

Die Betrachtung aller Diagnosen zeigt spezielle Häufungen des periportal Cuffings mit einzelnen Erkrankungen. Am häufigsten tritt das Ultraschallphänomen in der Untergruppe Unterer Gastrointestinaltrakt bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf (n = 14). Es folgen n = 7 Fälle eines Non-Hodgkin-Lymphoms in der Untergruppe Maligne Lymphome. Eine weitere Häufung findet sich bei n = 7 Patienten mit Lebermetastasen in der Untergruppe Maligne Lebererkrankung (Abb. 34).



4.3 Leberwerte

Bei n = 98 Patienten konnten die Leberwerte Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), Alkalische Phosphatase (AP) und Gesamtbilirubin erhoben und ausgewertet werden. Bei der Auswertung der Labordaten wurden nur solche Werte hinzugezogen, die in das Zeitfenster der Ultraschalluntersuchung fielen. Dabei sind Werte bis zu einem Zeitrahmen von einer Woche vor oder nach der Ultraschalluntersuchung berücksichtigt worden.

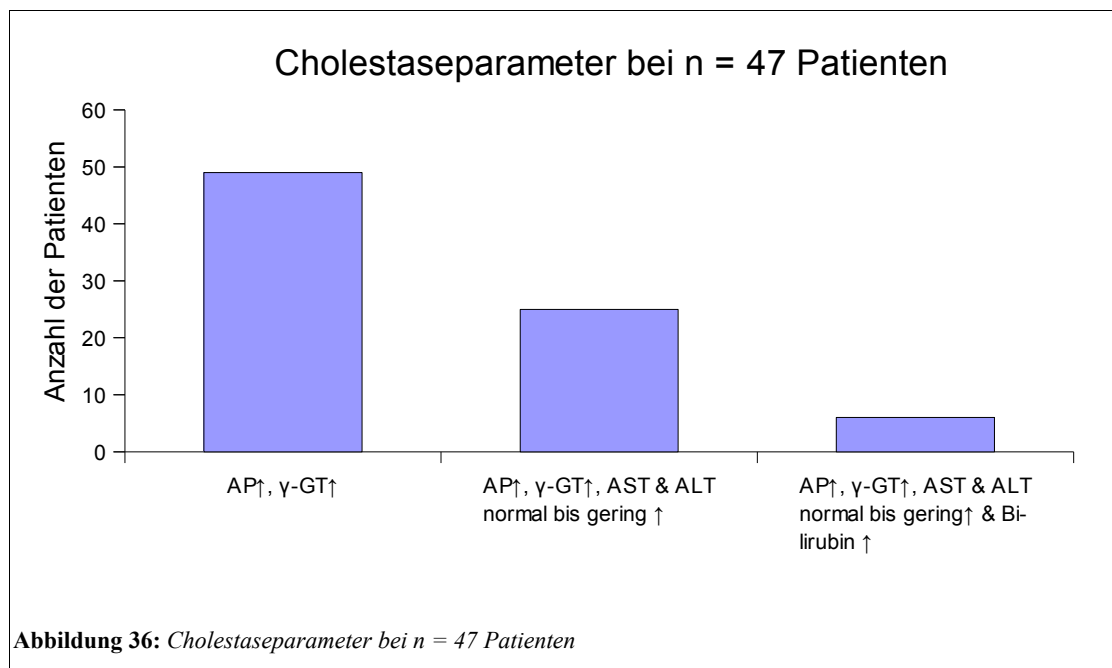
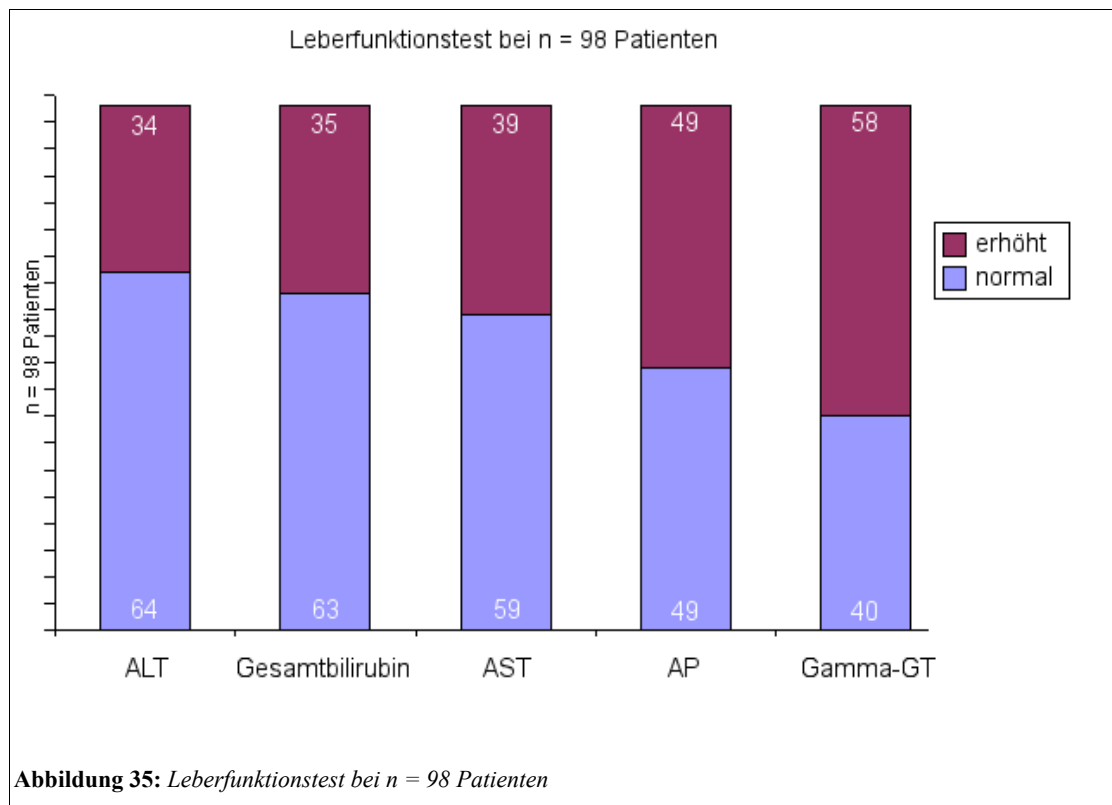
Die Normwerte liegen für AST im Bereich bis 35 U/l, für ALT im Bereich bis 45 U/l, für γ -GT im Bereich bis 55 U/l, für AP im Bereich von 38 - 126 U/l und für das Gesamtbilirubin im Bereich von 0,3 - 1,2 mg/dl (siehe 3.2.4.3).

Erhöhte Werte der Lebertransaminasen AST und ALT konnten bei n = 39 Patienten (40 %) und n = 34 Patienten (35 %) gefunden werden. Bei n = 35 Patienten (36 %) wurden erhöhte Werte für das Gesamtbilirubin gemessen. Hingegen traten bei n = 58 Patienten (59 %) erhöhte Werte für die γ -GT auf, für die AP waren es n = 49 Patienten (50 %).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Leberwerte mit Blick auf Cholestase anzeigende Enzyme weiter ausgewertet. Typisch für eine Cholestase ist eine Erhöhung der Cholestaseparameter AP und γ -GT, der Leucin-Amino-peptidase (LAP) und ein Anstieg des direkten Bilirubins, während die Lebertransaminasen nicht oder nur gering über der Norm liegen (Herold G., 2010, Thomas L., 2008). Als Lebertransaminasen die nur gering erhöht sind, wurden in dieser Studie für AST Werte bis 70 U/l und für ALT Werte bis 90 U/l berücksichtigt.

Bei n = 49 Patienten (50 %) konnte eine gemeinsame Erhöhung von AP und γ -GT gefunden werden. Der Laborwert LAP wurde in dieser Studie nicht gemessen. Er ist nicht aussagekräftiger als die AP und spielt folglich in der Praxis keine Rolle (Herold G., 2010). Von den n = 49 Patienten zeigten n = 25 Patienten (26 %) normale bis nur gering erhöhte Werte der Lebertransaminasen AST und ALT. Unter diesen fanden sich jedoch nur n = 6 (6 %) Patienten mit gleichzeitig erhöhtem Gesamtbilirubin, das direkte Bilirubin wurde nicht bestimmt.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Auswertung der Leberwerte zeigt Abb. 35 & 36.

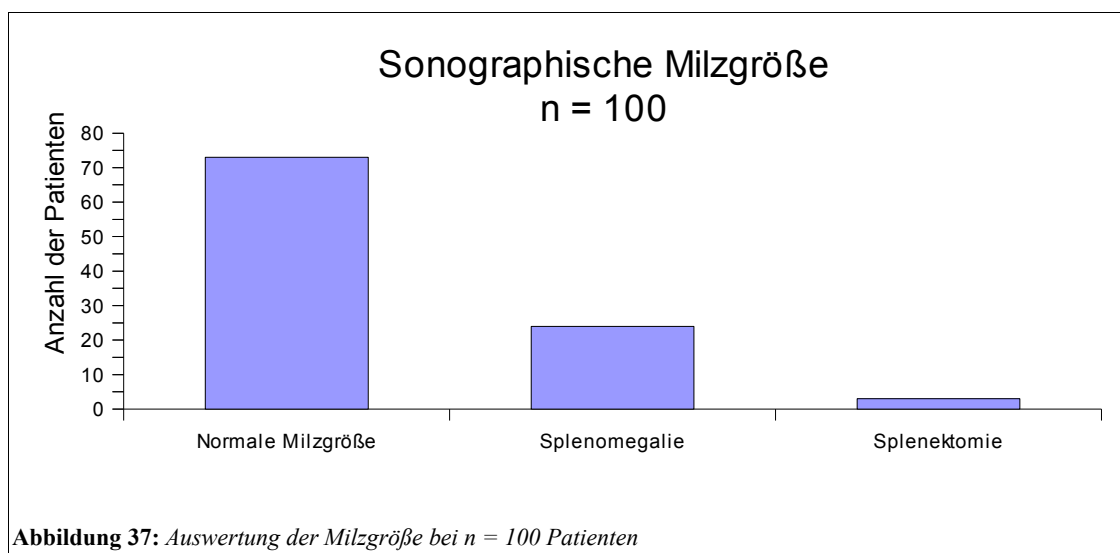


4.4 Milzgröße

Bei allen $n = 100$ Patienten wurde im Rahmen der Ultraschalluntersuchung auch die Milz beurteilt. Dabei ist vor allem die Größe der Milz geprüft worden.

Die Normalwerte für die Milzgröße liegen für die Länge im Bereich bis 11cm, für die Dicke (gemessen im Milzhilus) im Bereich bis 5 cm, für die Breite im Bereich bis 7,5 cm (Görg C., 2008, Dietrich C. F., 2006).

Insgesamt zeigte sich bei $n = 73$ Patienten eine normal große Milz und bei $n = 24$ Fällen eine Splenomegalie. Bei $n = 3$ Fällen war die Milz entfernt worden (Abb. 37).



5. Diskussion

Das periportale Cuffing der Leber wird im Ultraschall nur sehr selten gesehen. Bis heute fehlen genauere Angaben zur Prävalenz und klinischen Signifikanz dieses Befundes. Lediglich in Fallberichten und kleineren Beobachtungsstudien wurde das Ultraschallphänomen beschrieben (Kedar R. P. et al, 1993; Worthy S. A. et al, 1994; Ringler M. et al, 1997; Kapoor A. et al, Chan Y. L. et al., 1997; Barzilai M. et al, 1996). Bevorzugt wird in diesen Studien das echoarme Cuffing und seine Dynamik im Hinblick auf die Therapie der Patienten dargelegt. Chan Y. L. et al., 1997 erwähnt zum ersten Mal ein Wechsel des Ultraschallbefundes vom echoarmen zum echoreichen Cuffing.

Ausführlicher wird die echoreiche Form des periportalen Cuffings nur in einer Studie von Ringler M. et al., 1997 untersucht. Er fand unter 1.853 Ultraschalluntersuchungen $n = 12$ Fälle mit einer periportalen Akzentuierung. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,65 %.

In unserer Studie wurden über einen Zeitraum von sechs Jahren in einem Studienkollektiv von 10.500 Patienten $n = 100$ Fälle mit einem periportalen Cuffing entdeckt. Die Prävalenz in diesem Patientenkollektiv liegt bei 0,95 %. Dies bestätigen die Ergebnisse aus der Studie von Ringler M. et al., 1997. Die etwas höhere Frequenz des periportalen Cuffings könnte sich dadurch erklären, dass unsere Studie sowohl die echoreiche als auch die echoarme Form des Ultraschallphänomens berücksichtigt hat. Zudem bezog Ringler M. et al., 1997 nur Fälle mit einem periportalen Cuffing in allen Lebersegmenten in seine Studie ein. Unsere Studie hingegen nahm auch Patienten mit einem periportalen Cuffing in nur einem oder beiden Leberlappen auf.

5.1 Altersverteilung und BMI

Unter den $n = 100$ Patienten unserer Studie waren junge wie alte Patienten. Der jüngste Patient war 12 Jahre alt, der älteste 96 Jahre. Das mittlere Alter lag bei 57,06 Jahren, der Median bei 62,5 Jahren. Damit bestätigt sich eine Beobachtung aus der Studie von Ringler M. et al., 1997 nicht. Dieser wies das periportale Cuffing bevorzugt bei jungen Patienten nach. Das mittlere Lebensalter lag in seiner Studie bei 33,3 Jahren.

Der mittlere BMI-Wert unserer Studie lag bei 24,9 kg/m². Dies entspricht noch dem oberen Grenzbereich des Normalgewichts nach den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Ernährung und Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (Herold G., 2010). Giorgio A. et al, 1986 beschreibt die verstärkte Darstellbarkeit der Portalvenenwände u.a. bei besonders schlanken Patienten. Auch Kurtz A.B. et al., 1993 findet diesen Zusammenhang bei sehr dünnen Patienten. Ringler M. et al., 1997 kann unter seinen n = 12 Fällen ebenso eine hohe Schlankheit bestätigen. Hingegen spiegeln die Ergebnisse unserer Studie diesen Zusammenhang nicht eindeutig wieder. Der größte Teil der Patienten (n = 48) hat einen BMI im Bereich des Normalgewichts, nur n = 4 Patienten haben einen BMI < 18,5 kg/m² und damit Untergewicht. Insgesamt aber haben n = 35 Patienten einen BMI > 25,0 kg/m² und damit Übergewicht. Folglich zeigten in unserer Studie nicht nur besonders schlanke sondern genauso übergewichtige Patienten ein deutliches periportales Cuffing.

5.2 Echoreiches versus echoarmes periportales Cuffing

Schon in der Vergangenheit wurden das echoarme und das echoreiche Cuffing als zwei Varianten eines Ultraschallbefundes voneinander unterschieden (Abb 38 & 39).



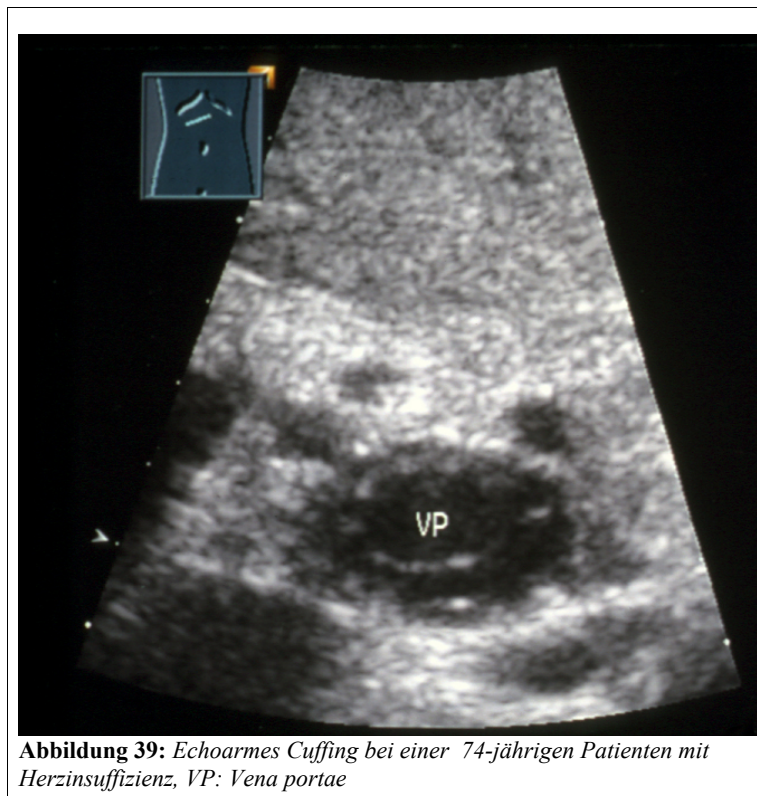


Abbildung 39: Echoarmes Cuffing bei einer 74-jährigen Patienten mit Herzinsuffizienz, VP: Vena portae

Bis heute ist aber noch nicht untersucht worden, wie hoch die Prävalenz der jeweiligen Formen ist. In der Literatur wird in den wenigen Fallberichten zumeist das echoarme Cuffing beschrieben (s.o.). Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass das echoreiche Cuffing ($n = 91$) gut zehnmal häufiger auftritt als die echoarme Form ($n = 9$). Bisher existieren keine Standardkriterien für dieses Ultraschallphänomen. Daher ist unklar, wie in der Vergangenheit viele Befunde des echoreichen Cuffings bewertet wurden. So beschreibt Kathrein H., 1990 in einer sonographischen Nachsorgeuntersuchung nach Lebertransplantation eine „diffuse periportale Reflexvermehrung“, die aber nicht unbedingt als pathologisch eingestuft wird. In zwei weiteren Fällen, einem Patienten mit M. Boeck und einem mit isolierter γ -GT-Erhöhung, findet Rettenmaier G., 1990 ebenfalls hochintensive Echos an den periportalen „Uferbefestigungen“. Diesen Befund beschreibt er als beiläufig und ohne klare Bedeutung. Bei einem anderen Fall entdeckt er ebenfalls stark reflektierende Portaltrakte, die er jedoch als belanglos beschreibt, da sie ebenso bei Gesunden zu sehen sind. Als eine Erklärung für die starken Kontraste der Portaltrakte spekuliert er eine ausgeprägte Echoarmut des Leberparenchyms

(Rettenmaier G., 1990). Auch Bilger R., 1989 beobachtet bei lebergesunden Patienten besonders starke periportale Reflexe, die er aber ätiologisch keiner Erkrankung zuordnen kann.

Offen bleibt, ob die echoreiche Variante des periportalen Cuffings in der Vergangenheit in vielen Fällen übergangen oder als Normvariante der üblichen echodichten Wandreflexe der Portalgefäße fehlgedeutet wurde.

5.3 Maligne Erkrankungen und echoarmes periportales Cuffing

Interessanterweise tritt das echoarme Cuffing in unseren Ergebnissen gehäuft zusammen mit malignen Erkrankungen auf (Abb. 40).

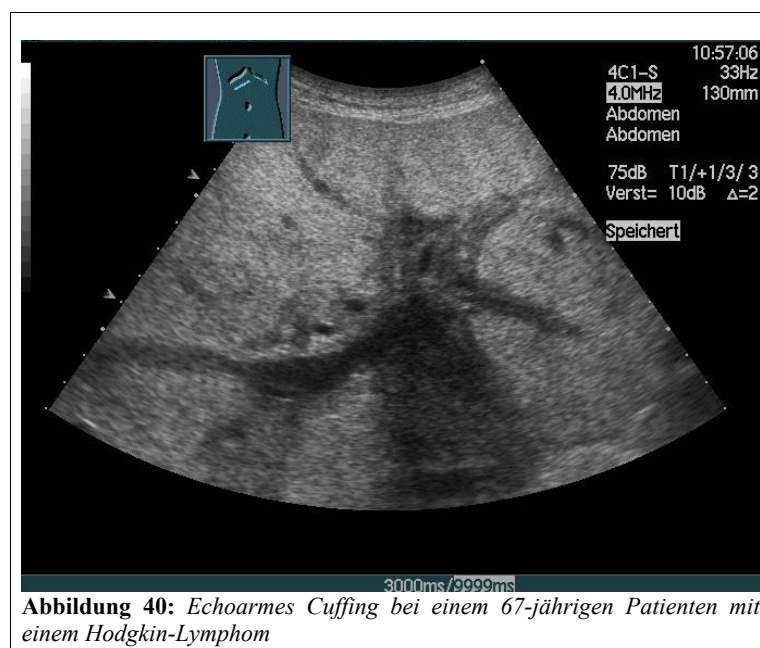


Abbildung 40: Echoarmes Cuffing bei einem 67-jährigen Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom

Von $n = 9$ Fällen mit einer periportalen Hypoechogenität leiden $n = 7$ Patienten (78 %) an einer malignen Grunderkrankung, davon $n = 5$ Fälle (56 %) an einer hämatologischen Erkrankung. Im Gegensatz dazu haben nur $n = 33$ Fälle (36 %) der $n = 91$ Patienten mit echoreichem Cuffing eine maligne Grunderkrankung. Davon leiden lediglich $n = 10$ Patienten (11 %) an einer hämatologischen Erkrankung.

Dieser Zusammenhang findet sich auch in der Literatur wieder. Kedar R. P. et al., 1993

beschreibt das echoarme Cuffing bei insgesamt vier Patienten: Zwei mit einer akuten lymphatischen Leukämie, einer mit einem Burkitt-Lymphom und eine mit einem fortgeschrittenen Ovariakarzinom. Chan Y. L. et al., 1997 findet hypoechogene Veränderungen im Ultraschall bei zwei Patienten mit Langerhanszell-Histiozytose. Kapoor A. et al., 1998 berichtet vom echoarmen periportalen Cuffing bei einem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Barzilai M. et al., 1996 beschreibt das hypoechogene Cuffing bei einem Patienten mit Chediak-Higashi-Syndrom.

Hingegen bestätigt die Studie von Ringler M. et al., 1997, dass die echoreiche Form des periportalen Cuffings nicht vermehrt mit malignen oder speziell hämatologischen Diagnosen assoziiert ist. Die n = 12 Patienten seiner Studie zeigten benigne Erkrankungen aus dem hepatologischen, gastroenterologischen und nephrologisch-urologischen Bereich sowie eine arterielle Hypertonie und einen Faktor XII-Mangel, jedoch keine malignen Grunderkrankungen.

5.4 Diagnosevielfalt beim periportalen Cuffing

Insgesamt fand sich in unserem Patientenkollektiv ein breites Spektrum an klinischen Diagnosen. Dies veranlasste uns Hauptdiagnosegruppen zu bilden, denen die einzelnen Diagnosen zugeordnet wurden. Die Gruppen gliedern sich in die der Lebererkrankungen, der hämatologischen Erkrankungen, der gastrointestinalen Erkrankungen und der sonstigen Erkrankungen (Abb. 23). Unter den Lebererkrankungen fanden sich insgesamt nur 33 % aller Patienten. Dies unterstreicht frühere Hypothesen, die das periportale Cuffing nicht nur speziell auf Lebererkrankungen zurückführen. Vielmehr sehen sie unterschiedliche Beschwerden verschiedener Organe als Ursache an (Kedar R. P. et al., 1993).

In der Literatur wird gehäuft eine periportale Hyperechogenität bei akuter Hepatitis und eine abgeschwächte Echogenität bei fortgeschrittenen Formen einer chronischen Hepatitis beschrieben. Jedoch können diese Hypothesen nicht eindeutig bestätigt werden. Toppet V. et al., 1990 beschreibt eine periportale Hyperechogenität neben anderen sonographischen Zeichen als einen Hinweis auf eine akute Hepatitis. In seiner Studie stellt sich diese aber nur bei einem Viertel der Patienten dar, die zudem in ihrer Ausprägung im Krankheitsverlauf stark variiert. Giorgio A. et al., 1986 und Bilger R.,

1989 können die vermehrte periportale Echogenität als eindeutiges Zeichen einer akuten Hepatitis auch nicht bestätigen. Sie bezeichnen diese als unspezifisch und finden sie genauso bei gesunden Patienten. Needleman L. et al., 1986 deutet die vermehrte periportale Akzentuierung im Ultraschall ebenfalls als Hinweis auf eine akute Hepatitis. Aber auch er verweist auf andere, nicht hepatogene Erkrankungen, die einen ähnlichen sonographischen Befund zeigen. Ferner beschreibt Kurtz A. B. et al., 1993 eine periportale Hyperechogenität bei akuter Hepatitis. Er entdeckt sie aber ebenso bei hämatologischen und anderen Erkrankungen, zudem bei Gesunden. In einer anderen Studie setzt er als sonographische Kriterien für die chronische Hepatitis u.a. eine verminderte Darstellbarkeit der Portalgefäßwände fest (Kurtz A. B. et al., 1980). Dennoch räumt er ein, dass ähnliche Ultraschallbefunde bei anderen hepatogenen Erkrankungen auftreten und nicht spezifisch für die chronische Hepatitis sind.

Es zeigt sich, dass eine alleinige hepatogene Ursache als Erklärung nicht ausreicht, um den Ultraschallbefund des periportalen Cuffings korrekt einzuordnen. Dies bestätigt auch die Vielzahl der Diagnosen, die in der Literatur im Zusammenhang mit prominenten periportalen Echos beschrieben wurden (Kurtz A. B. et al., 1993; Toppet V. et al., 1990; Rettenmaier G. et al., 1990; Giorgio A. et al., 1986; Defalque D. et al., 1989; Wetton C. W. et al., 1993; De Fazio C. et al., 1992; Nafeh M. A. et al., 1992; Kathrein H. et al., 1990; Quillin S. P. et al., 1993; Needleman L. et al., 1986).

Einige dieser Diagnosen decken sich mit denen unserer Studie. Jedoch können wir zum ersten Mal von einer Leukozytoklastischen Vaskulitis, einer β -Thalassämie (Minorform) und einem Hypereosinophilie-Syndrom in Verbindung mit einem echoreichen periportalen Cuffing berichten.

5.5 Periportales Cuffing und Bilharziose

Unter der Diagnosenvielfalt findet sich auch die Bilharziose (= Schistosomiasis), eine Infektionskrankheit, die ebenfalls deutliche periportale Echos zeigt (Nafeh M. A. et al., 1992). Die Erreger sind die 1 bis 2 cm langen Schistosomatidae, die zur Klasse der Trematoden (Saugwürmer) gehören. Die Urogenital- oder Blasenbilharziose wird durch *S. haematobium* verursacht, die Darm- und Leberbilharziose durch *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* und *S. mekongi*. Verbreitet ist die Infektionserkrankung vor

allem in den Tropen und Subtropen. Weltweit sind ca. 400 Millionen Menschen infiziert, davon leben ca. 90 % in Afrika südlich der Sahara. In Deutschland werden ca. 50 bis 100 importierte Fälle /Jahr registriert.

Die Infektion erfolgt perkutan durch Baden in infizierten Binnengewässern. Für ihre Entwicklung brauchen die Schistosomatidae Süßwasserschnecken als Zwischenwirte. Sobald die aus den Eiern geschlüpften Wimperlarven (Miracidien) in diesen bis zur charakteristischen Gabelschwanz-Zerkarie ausgereift sind, verlassen sie ihren Zwischenwirt wieder und suchen einen geeigneten Endwirt. Im Wasser penetrieren sie unversehrte Haut und können dabei eine Zerkariendermatitis verursachen. Die Inkubationszeit bis zu den ersten Krankheitssymptomen dauert zwei bis sieben Wochen. Das zunächst eintretende Allgemeinstadium kann durch eine Zerkariendermatitis, das Katayama-Syndrom, Fieber und Eosinophilie geprägt sein. Das Katayama-Syndrom gehört zum frühen Stadium der Schistosomiasis. Die Erreger wandern nach der Penetration durch die Haut über Lymphgefäße und rechtes Herz zur Lunge. Weiter gelangen sie zur Leber und entwickeln sich dort schließlich zu Saugwürmern. Vermutlich ist das Syndrom eine Reaktion auf die Bildung von Immunkomplexen, ausgelöst durch antigene Stoffwechselprodukte in der Wachstumsphase der Würmer. Klinisch zeigen die Patienten Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbruch, Kopfschmerz, Husten, Urtikaria, Diarrhö, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Pneumonie mit hämorrhagischen Sputum, Eosinophilie und eine Glomerulopathie durch Immunkomplexe. Die Krankheitsdauer beträgt mehrere Wochen, ein tödlicher Ausgang ist möglich.

Nach 4 - 12 Wochen ist das Organstadium der Bilharziose erreicht. Bei der Blasenbilharziose siedelt sich *S. haematobium* in den Gefäßen der Harnblase ab. Klinisch zeigt sich eine Hämaturie mit Eiauscheidung im Harn. Bei der Darmbilharziose siedelt sich *S. mansoni* in den Mesenterialgefäßen ab. Klinisch klagen die Patienten über Bauchschmerzen, eventuell Kolitis mit Blut im Stuhl. Auch hier kommt es zu einer Eiauscheidung mit dem Stuhl.

Patienten mit einer Bilharziose haben ein erhöhtes Risiko für Blasenkarzinom, Kolonkarzinom und Leberzellkarzinom. Zudem kann es durch eine Verstopfung der Pfortader durch Eier der entwickelten Erreger zur portalen Hypertension kommen. Dies wiederum führt zu einer periportalen Fibrosierung, eine sehr häufige Komplikation bei

Schistosomiasis. Die Leber kann dabei vergrößert oder auch eingefallen sein. In der Folge der portalen Hypertension entwickeln sich eine Splenomegalie und gastroösophagale Varizen. Eine weitere Krankheitskomplikation der Bilharziose ist eine fokale Epilepsie, hervorgerufen durch *S. japonicum* (Herold G., 2010, De Gryter W., 2002).

Diagnostisch hilft die Tropenanamnese weiter. Zudem sichert der Einachweis im Urin, Stuhl und Gewebe und der Antikörper-Nachweis die Diagnose (Herold G., 2010). Auch in der Bildgebung zeigt die Bilharziose charakteristische Merkmale. Schon Fataar S. et al., 1984 beschrieb dichte echogene periportale Signale bei Schistosomiasis. Er führte diese auf die besonders durch *S. mansoni* hervorgerufene Periportalfibrose zurück. Der sonographische Befund wird in der Studie als so charakteristisch eingestuft, dass er auch bei einer negativen Leberbiopsie die Diagnose einer Bilharziose eindeutig feststellt. Erst kürzlich bestätigte Manzella A. et al., 2008 diese Beobachtung. Er findet ebenfalls gesteigerte periportale Reflexe, die er auf die gerade bei *S. mansoni* typische Periportalfibrose bezieht. Daher wird heute in Endemiegebieten der Ultraschall als diagnostische Alternative zu invasiven Leberbiopsien eingesetzt. Darüber hinaus vergleicht Manzella A. et al. 2008 die Ultraschallbefunde mit der Bildgebung in der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Im CT findet er schwach betonte Ummantelungen der Portalgefäße, die sich erst nach Kontrastmittelgabe deutlich hervorheben. Im T1-gewichteten MRT stellt sich das periportale Enhancement ebenfalls schwach- bis isoechogen dar, erst im T2-gewichteten Bild ist es deutlich erkennbar. Während Fataar S. et al., 1984 und Manzella A. et al., 2008 diese Befunde vor allem im Zusammenhang mit *S. mansoni* beschreiben, findet Nafeh M. A. et al., 1992 auch bei *S. haematobium* eine Periportalfibrose. Im Vergleich zu der durch *S. mansoni* hervorgerufenen Fibrose ist diese nur schwach ausgeprägt, aber dennoch deutlich erkennbar. *S. japonicum* verursacht ebenfalls fibrotische periportale septenartige Veränderungen in der Leber. Im Ultraschall erscheinen sie jedoch netzartig und sind mit einem Fischschuppenmuster vergleichbar (Manzella A. et al., 2008).

Die in der Literatur gefundenen Ausführungen zur Bilharziose machen deutlich, wie ähnlich die sonographischen Befunde bei Schistosomiasis dem periportalen Cuffing sind. Daher müssen verstärkte periportale Reflexe im Ultraschall an eine solche Infektionskrankheit denken lassen und eine Tropenanamnese anschließen. Gerade die

hohe Heilungsrate von > 80 % durch das peroral verabreichte Anthelminthikum Praziquantel verpflichtet dazu, eine solche Infektionserkrankung nicht unentdeckt zu lassen (Herold G., 2010).

5.6 Leberwerte

In unserer Studie werteten wir neben den Diagnosen auch die Leberwerte aus. Bei 50 % der Patienten (n = 49) wurden erhöhte Werte für γ -GT und AP gefunden. Hingegen traten nur bei einem Drittel der Patienten pathologische Werte für die Lebertransaminasen AST und ALT und das Gesamtbilirubin auf (Abb. 35).

Die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) ist ein leberspezifisches Enzym und der empfindlichste Indikator bei Störungen der Leber und des Gallengangsystems. Pathologische Werte weisen auf eine vermehrte Enzymproduktion als Folge einer Enzyminduktion hin. Die höchsten Werte finden sich bei Cholestasen und alkoholtoxischer Hepatitis. Bei Leberschädigungen durch Umweltgifte oder Medikamente, bei einer Fettleber und bei Lebertumoren steigt der Laborwert ebenfalls an.

Die Gesamt-Alkalische Phosphatase (Gesamt-AP) setzt sich aus der Aktivität verschiedenener Isoenzyme zusammen, die in unterschiedlichen Geweben vorkommen (Leber-AP, Knochen-AP, Dünndarm-AP, Plazenta-AP, multiple Isoformen). Eine Hälfte der zirkulierenden AP stammt aus dem Knochen (Osteoblasten), die andere Hälfte wird von der Leber synthetisiert. Im klinischen Kontext besteht eine Indikation für die Bestimmung der AP zunächst zur Diagnostik von Knochenerkrankungen. Sie ist aber auch bei 60 % der hepatobiliären Erkrankungen beteiligt. Hier treten erhöhte Werte vor allem bei einer gestörten Ausscheidungsfunktion auf und gelten als Hinweis auf eine Einschränkung des Galleflusses.

Unter den Lebertransaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ist nur die ALT leberspezifisch. Die AST kommt auch in einer Vielzahl anderer Gewebe vor (Leber, Nieren, Herz- und Skelettmuskel, Gehirn, Lunge, Pankreas, Erythrozyten, Leukozyten). AST und ALT entstehen durch den natürlichen Abbau von Leberzellen. Bei jedem Gesunden sind sie im Blutbild nachzuweisen, erhöhte Werte aber weisen auf pathologische Zellschädigungen hin. Die

Lebertransaminasen sind intrazellulär unterschiedlich verteilt. Daher kann bis zu einem gewissen Grad auf den Schweregrad der Lebererkrankung rückgeschlossen werden. Die ALT befindet sich zu 85 % im Zytosol und zu 15 % in den Mitochondrien der Leberzelle. Von der AST sind 80 % in den Mitochondrien vorhanden, 20 % der AST sind im Zytoplasma der Leberzelle (De-Ritis Quotient: AST/ALT: $< 1,0$ = Leberschaden eher leichteren Grades; $> 1,0$ = Leberschaden eher schwereren Grades). Ursache für erhöhte Werte können Entzündungsprozesse im Bereich der Leber und auch der Gallenwege, wie z.B. eine Hepatitis oder eine Cholezystitis sein. Ebenso kommen ursächlich Schädigungen durch Alkohol-Abusus und/oder Medikamente oder ein Tumor in Frage.

Das Bilirubin stammt zu 85 % aus dem Abbau von Erythrozyten. Erhöhte Werte für das Gesamtbilirubin haben verschiedene Ursachen. Mögliche Gründe sind eine übermäßige Zerstörung von Erythrozyten (Hämolyse), Erkrankungen und Schäden der Leber (z.B. Hepatitis, Alkoholschädigung) oder Blockierungen des Galleabflusses (z.B. Steine, Tumoren, Entzündungen). Der Laborwert setzt sich aus drei Fraktionen zusammen: dem unkonjugierten (indirekten) Bilirubin (Bu, locker an Albumin gebunden), dem konjugierten (direkten) Bilirubin (Bc, an Zucker gebunden) und dem δ -Bilirubin (B δ , kovalent an Albumin gebunden). Um die genaue Ursache der Erkrankung zu lokalisieren (prähepatisch, intrahepatisch, posthepatisch), werden das Gesamtbilirubin und das direkte Bilirubin bestimmt, das indirekte Bilirubin errechnet sich aus der Differenz von direktem Bilirubin und Gesamtbilirubin (Halwachs-Baumann G., 2006, Dörner K., 2009, Herold G., 2010).

Unsere Ergebnisse sprechen eher für einen krankhaften Prozess im Bereich der Gallengangszellen als der Hepatozyten. Mit Blick auf die typischen labordiagnostischen Parameter einer Cholestase konnte diese erste Annahme in unserem Studienkollektiv nicht sicher bestätigt werden. Es fanden sich $n = 49$ Patienten (50 %) mit einer gleichzeitigen Erhöhung von AP und γ -GT. Unter diesen zeigten jedoch nur noch $n = 25$ Patienten (26 %) ebenfalls Lebertransaminasen, die gering über der Norm lagen. Von diesen hatten schließlich nur $n = 6$ Patienten (6 %) gleichzeitig ein erhöhtes Gesamtbilirubin (Abb. 36).

Insgesamt sind unsere Ergebnisse für eine klare Aussage nicht eindeutig genug. Dennoch widerspricht unsere Studie den Studienergebnissen von Ringler M. et al.,

1997. Dieser hat in Verbindung mit dem periportalen Cuffing keine erhöhten Leberwerte im Labor gefunden. Daher bezeichnet Ringler M. et al., 1997 Patienten mit einer periportalen Akzentuierung als lebergesund und sieht das Ultraschallphänomen nicht als einen Leberparenchymschaden an. Unsere Studie kann diese Annahme nicht bestätigen. Vielmehr betonen wir die Relevanz des periportalen Cuffings als einen pathologischen Befund, der neben anderen Erkrankungen auch auf Leber- und Gallenwegserkrankungen hinweisen kann.

5.7 Hypothesen zur Ätiologie des periportalen Cuffings

Gleichwohl verdeutlichen auch unsere Studienergebnisse eine viel komplexere Pathogenese des periportalen Cuffings als zunächst angenommen. Die Vielzahl unterschiedlicher Funktionsstörungen und Erkrankungen deutet auf mehr als einen Pathomechanismus und pathologisches Korrelat hin, abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung.

In der Literatur finden sich verschiedene Hypothesen zur Klärung dieses Pathomechanismus. Allerdings beziehen sich diese nur auf das echoarme periportale Cuffing. Kedar R. P. et al., 1993 vermutet als eine Ursache ein perivaskuläres Lymphödem, das sich durch eine Abflussstörung kleiner Lymphgefäße in der portalen Triade entwickelt. Gestützt wird seine Hypothese durch die Geschwindigkeit mit der das periportale Cuffing nach Behandlung seiner Patienten wieder verschwindet. Barzilai M. et al., 1996 spekuliert auch ein Lymphödem. Kapoor A. et al., 1998 beschreibt in seinem Fallbericht ebenfalls eine Abflussstörung kleiner Lymphgefäße mit transientem Lymphödem, welches sich unter Therapie wieder zurückbildet. Allgemein zählt er als Ursachen einer lymphogenen Abflussstörung ein abdominelles Trauma ohne Leberparenchymschaden, eine Lebertransplantation oder auch eine periportale Lymphadenopathie auf, welche Kedar R. P. et al. 1993 ebenso beschreibt. Neben diesem möglichen Pathomechanismus wird in der Literatur auch eine direkte periportale Infiltration maligner Zellen diskutiert (Kedar R. P. et al., 1993, Kapoor A. et al., 1998). Worthy S. A. et al., 1994 hingegen beschreibt als histologisches Korrelat zur verminderten periportalen Echogenität im Ultraschall einen periportalen Einbruch von Entzündungszellen und eine Akkumulation dieser um das portale Gefäßsystem. Diese

Vermutung greift auch Chan Y. L. et al., 1997 auf. Er stützt diese durch eine im CT festgestellte portale Triaditis bei einem Patienten. Kapoor A. et al., 1998 nennt neben den oben genannten Gründen für die periportale Hypoechogenität ebenfalls eine perivaskuläre Inflammation, möglicherweise resultierend aus einer Hepatitis, PSC oder Histiozytose. Darüber hinaus zählt er eine periportale Blutung bei abdominellen Traumata mit Leberbeteiligung, eine Gallengangsproliferation und primäre Lebertumore wie das undifferenzierte Hepatoblastom als weitere Ursachen auf.

Bis heute kann keine dieser Hypothesen zur Ätiologie des echoarmen periportalen Cuffings durch histologische Untersuchungen klar bestätigt werden. Aufgrund der Nachbarschaft zu großen Gefäßen sind die Analysen histologischer Proben des periportalen Gebiets oft eingeschränkt und unzureichend.

Die Pathophysiologie des echoreichen periportalen Cuffings hingegen bleibt gänzlich unklar. Bis heute existiert nicht eine einzige Hypothese zum möglichen Pathomechanismus.

5.8 Vergleich zwischen Sonographie und CT/MRT

Ein systematischer Vergleich des Ultraschalls mit anderen Möglichkeiten der Bilddokumentation wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) könnte helfen, die exakte Morphologie und Pathophysiologie des echoreichen und echoarmen periportalen Cuffings zu entschlüsseln. Jüngst und in den vergangenen Jahren haben Berichte die Präsenz periportaler Halo-Zeichen in der MRT und CT bei PBC, PSC und anderen Erkrankungen dargelegt (Haliloglu N. et al., 2008; Karcaaltincaba M. et al., 2007; Wenzel J. S. et al., 2001; Ito K. et al., 1999; Lawson T. L. et al., 1993; Matsui O. et al., 1989). Lawson T. L. et al., 1993 beschreibt die Halo-Zeichen in kontrastmittelunterstützten Computertomographien bei Patienten mit sehr verschiedenen Erkrankungen. Er definiert sie als vermindert darstellbare, die peripheren und subsegmentalen Äste der Portalvenen umgebende Areale. Sonographisch setzt er sie mit periportalen Zonen gesteigerter Echogenität gleich. Als Ursache vermutet er eine Flüssigkeitsansammlung, entweder durch Blut oder ein Ödem oder durch dilatierte Lymphgefäße ringsum die Portalvene und die portale Triade. Obwohl er diesen CT-Befund als sehr unspezifisch einstuft, fasst er ihn als krankhaft auf und plädiert für eine

nähere Untersuchung der Leber zur Ergründung der Ätiologie. Auch Karcaaltincaba M. et al., 2007 findet die periportalen Halo-Zeichen bei Patienten mit ganz verschiedenen Erkrankungen. In der CT beschreibt er sie als hypodens, in der T2-gewichteten MRT als hyperdens. Als Gründe nennt er gleichfalls ein Ödem oder eine Blutung. Zudem kommen eine periportale Tumorinfiltration, eine Gallengangsproliferation oder ein Entzündungsprozess in Frage. Wenzel J. S. et al., 2001 und Haliloglu N. et al., 2008 schildern das periportale Halo-Zeichen in MRT-Bildern hingegen speziell bei Patienten mit PBC. Beide Studien bejahen den Nachweis des hypodensen periportalen Halo-Zeichens als einen Hinweis auf eine fortgeschrittene PBC. Als histologisches Korrelat beschreibt Wenzel J. S. et al., 2001 einen deutlichen sternförmigen, periportalen hepatozellulären Parenchymuntergang umgeben von einem kreisförmigen Muster großer Regeneratknoten. Ein periportales Lymphödem oder ein Entzündungsprozess findet er nicht. Haliloglu N. et al., 2008 entdeckte neben dem periportalen Halo-Zeichen bei einigen Patienten eine periportale Hyperintensität in der MRT, die er auch als Cuffing bezeichnet. Diese ordnet er einem frühen Stadium im Krankheitsverlauf der PBC zu, das histologisch durch periportale Entzündungsprozesse charakterisiert ist. Auch Matsui O. et al., 1989 untersuchte schon in früheren Jahren eine intrahepatisch periportale abnormale Intensität (PAI) in der MRT, die er bevorzugt bei Patienten mit Gallenwegs- und diffusen Lebererkrankungen fand. In den histologischen Analysen entdeckte er neben Infiltrationen von Entzündungszellen Ödeme, Gangproliferationen und Dilatationen von Lymphgefäßen. Über einen ähnlichen Befund kann Ito K. et al., 1999 bei einigen Patienten mit einer PSC berichten. Er beschreibt es ebenfalls als periportale abnorme Hyperintensität in der MRT. Diese bezeichnet er aber nicht als spezifisch für eine PSC, spekuliert jedoch auch auf einen Entzündungsprozess als Ursache für die Darstellbarkeit in der MRT.

Der Vergleich des sonographischen periportalen Cuffings mit ähnlichen Befunden in der CT und MRT zeigt beinahe übereinstimmende Vermutungen zum Pathomechanismus wie er schon für den Ultraschallbefund beschrieben wurde. Dennoch sind die Hypothesen zur Pathogenese der periportalen Halo-Zeichen und der Hyperdensität/-intensität in der CT und MRT nicht eindeutig histologisch bestätigt. Genauere und systematischere histologische Analysen sind notwendig, um sowohl das periportale Cuffing im Ultraschall als auch die Befunde in der CT und MRT exakter

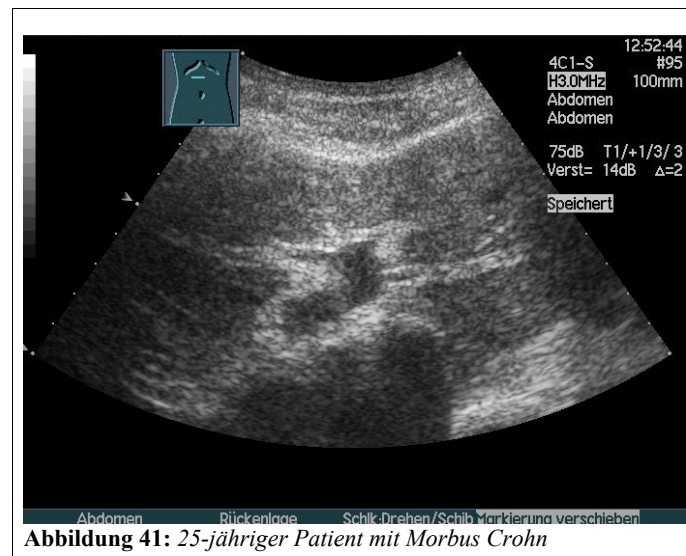
einzuordnen. Jedoch werden die Schwierigkeiten der histologischen Probengewinnung bleiben, da die Punktion immer in der Nähe großer Lebergefäße erfolgen muss. Aufgrund dieser Probleme bleibt offen, wie genau eine Analyse sein kann und wie viele Patienten einer solchen Biopsie zustimmen würden.

5.9 Milzgröße

Neben der Leber wurde in unserer Studie auch die Milz sonographisch beurteilt. Ein besonderes Augenmerk haben wir auf die Milzgröße gelegt. Um diese korrekt auszuwerten, dienten als Hinweis auf eine Splenomegalie die Richtwerte nach Görg C., 2008. Die Studie von Ringler M. et al., 1997 beschrieb einen Zusammenhang einer Splenomegalie mit verstärkter periportal Akzentuierung. Unsere Ergebnisse können dies nicht bestätigen. Insgesamt entdeckten wir $n = 73$ Patienten mit einer normalen Milzgröße, $n = 3$ Fälle mit Zustand nach Splenektomie und nur $n = 24$ Fälle mit einer Splenomegalie. Unter den Fällen mit einer vergrößerten Milz fanden sich auch keine Häufungen bezüglich einer Erkrankungsintensität.

5. 10 Periportales Cuffing und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Überraschenderweise zeigte sich in unserer Studie der größte Zusammenhang zwischen periportalen Cuffing und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Insgesamt entdeckten wir $n = 14$ Fälle, davon $n = 8$ Patienten mit Morbus Crohn und $n = 6$ Patienten mit Colitis ulcerosa. Bei diesen trat nur das echoreiche nicht aber das echoarme periportale Cuffing auf (Abb. 41 & 42).



Unter den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen tritt die Colitis ulcerosa mit einer Häufigkeit von 4/100000/J auf, die Häufigkeit von Morbus Crohn liegt bei 5/100000/J. Der Krankheitsbeginn zeigt einen Gipfel zwischen dem 20. bis 40. Lebensjahr. Bei beiden Erkrankungen findet sich eine familiäre Häufung, insbesondere bei Morbus Crohn. Hier zeigen 50 % der Crohn-Patienten Mutationen des NOD2=CARD 15-Gens auf Chromosom 16. Bei der Colitis ulcerosa ist keine genaue genetische Lokalisation bekannt.

Die Pathogenese beider Darmerkrankungen ist bis heute nicht geklärt. Verschiedene

Hypothesen zur Ätiologie werden diskutiert: eine Autoimmunerkrankung, eine Störung der Immunregulation auf dem Boden einer genetischen Disposition oder eine Auslösung durch Infektionen. Hingegen sind drei pathogenetische Phasen bekannt, die Crohn-/Colitis-Patienten durchlaufen. Zunächst aktiviert ein unbekannter Auslöser lymphatische Zellen der Darmwand. Beim Morbus Crohn sind dies vorwiegend TH1-Lymphozyten, bei der Colitis ulcerosa TH2-Lymphozyten. In der zweiten Phase werden Entzündungsmediatoren gebildet, die in der dritten Phase zu lokalen Gewebsschädigungen mit Erosionen, Nekrosen und Ulzerationen führen.

Der Morbus Crohn, auch Enterocolitis regionalis genannt, tritt im gesamten Gastrointestinaltrakt mit überwiegender Manifestation im terminalen Ileum und Kolon auf. Kennzeichnend ist eine segmentale bzw. plurisegmentale transmurale Entzündung aller Wandabschnitte. Weiterhin zeigen sich makroskopisch ödematöse und fibrotische Verdickungen der Darmwand mit Ausbildung segmentaler Stenosen. Charakteristisch ist zudem ein „Pflastersteinrelief“ der Schleimhaut und ein sogenannter „Gänsehautaspekt“ durch lymphofollikuläre Hyperplasie. Histologisch wird die Diagnose durch den Nachweis von Epitheloidzellgranulomen und mehrkernigen Riesenzellen gesichert. Darüber hinaus tritt in über 70 % der Fälle eine Hyperplasie der zugehörigen Lymphknoten auf. Weiter lassen sich oft Lymphangiektasien und aphtenähnliche Geschwüre der Schleimhaut mit Fissuren und Fistelbildungen finden.

Klinisch leiden die Crohn-Patienten vor allem an Abdominalschmerzen und Durchfällen meist ohne Blut. Oft gleichen die Symptome einer Appendizitis mit kolikartigen Schmerzen im rechten Unterbauch, mit einer evtl. druckschmerzhaften Resistenz und leichten Temperaturen. Der Krankheitsverlauf ist schubweise mit einer Rezidivhäufigkeit von 30 % nach einem Jahr und 70 % nach zwei Jahren. Bei einer Persistenz der Krankheitssymptome > sechs Monate, spricht man von einem chronisch-aktiven Verlauf. Um den Krankheitsverlauf zu beurteilen, eignen sich Aktivitätsindizes, die sich aus laborchemischen und klinischen Faktoren zusammensetzen, wie z.B. der CDAI (Crohn's Disease Activity Index) oder auch der SAI (Severity Activity Index).

Als Krankheitskomplikationen treten oft extraintestinale Symptome hinzu. Dies können eine Iridozyklitis, eine Uveitis, ein Erythema nodosum, Aphten, eine Arthritis, eine ankylosierende Spondylitis, eine primär sklerosierende Cholangitis, Fisteln und Abszesse, Wachstumsstörungen im Kindesalter, ein Malabsorptionssyndrom mit

Gewichtsverlust, Darmstenosen und Nebenwirkungen durch die Kortikosteroidtherapie wie Osteoporose sein. Spätkomplikationen sind selten eine Amyloidose. Das Risiko für ein kolorektales Karzinom ist hingegen kleiner als bei Colitis ulcerosa.

Zur Diagnoseerhebung helfen Anamnese und Klinik. Interventionell werden die Koloileoskopie mit Biopsie oder die Doppelballonenteroskopie eingesetzt. Als bildgebende Verfahren eignen sich ein Hydro-MRT des Dünndarms, ein Röntgen des Dünndarms (= Enteroklysmata nach Sellink) oder die Sonographie. Laborchemisch helfen Entzündungsparameter in Abhängigkeit von der Aktivität des entzündlichen Prozesses weiter. Zudem zeigt sich oft eine Anämie, bedingt durch enteralen Blutverlust mit Eisenmangel, Mangel an Vitamin B₁₂ und Folsäure, durch chronische Entzündung und evtl. medikamentös hervorgerufene Myelosuppression. Fakultativ ist ein Nachweis von Auto-Antikörpern, wie z.B. ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper).

Therapeutisch können die Crohn-Patienten zum einen konservativ mit Diät, bei Malabsorptionssyndrom mit supportiver Therapie und medikamentös behandelt werden. Reicht dies nicht aus, können mit einer interventionellen Endoskopie stenosierte Darmabschnitte dilatiert oder auch Fisteln verschlossen werden. Trotz dieser Therapiemöglichkeiten müssen die meisten Patienten mindestens einmal operiert werden. Innerhalb von 20 Jahren sind dies bis zu 75 %, innerhalb von 30 Jahren 90 % der Erkrankten. Angestrebt wird eine darmerhaltende Minimalchirurgie und laparoskopische Chirurgie.

Der Morbus Crohn kann medikamentös nicht geheilt werden, chirurgisch nur in Ausnahmefällen. Die Rezidivrate ist hoch, so dass Komplikationen früher oder später zu Operationen zwingen. Dennoch hat die Mehrzahl der Patienten bei optimaler Therapie eine normale Lebenserwartung.

Die Colitis ulcerosa beginnt meist distal im Rektum und breitet sich nach proximal im Kolon aus; das Rektum ist stets befallen. Die Ausbreitung in den betroffenen Abschnitten ist kontinuierlich mit Ausbildung von Ulzerationen in den oberflächlichen Schleimhautschichten. Makroskopisch zeigt sich im frischen Stadium eine entzündlich gerötete, ödematöse Schleimhaut, die bei Kontakt blutet. Eine normale Gefäßzeichnung ist nicht mehr erkennbar und es zeigen sich kleine Schleimhautulzerationen mit Fibrinbelägen. Histologisch finden sich Granulozyteninfiltrationen in der Schleimhaut mit Anhäufung von Granulozyten in den Krypten (= Kryptenabzesse). Das chronisch-

fortgeschrittene Stadium ist durch rezidivierende Ulzerationen geprägt, die zu Schleimhautzerstörungen mit Verlust des normalen Faltenreliefs führen. Die restlichen Schleimhautinseln imponieren als „Pseudopolypen“. Histologisch überwiegt in diesem Stadium die Infiltration der Schleimhaut mit Lymphozyten und Histiocyten. Zudem zeigen sich Schleimhautatrophien, DALMs (dysplasia associated lesion or mass) und Epitheldysplasien als Vorläufer einer karzinomatösen Entartung.

Ein Leitsymptom der Colitis-Patienten sind blutig-schleimige Durchfälle. Zudem leiden sie an schweren Abdominalschmerzen mit Tenesmen vor der Defäkation. Bei Ausdehnung des Prozesses auf das ganze Kolon wird diese Symptomatik oft von Fieber, Tachykardie, Anämie und beschleunigter Blutsenkung begleitet. Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich aussehen: 85 % der Patienten haben einen chronisch-rezidivierenden Verlauf, wobei Exazerbationen mit Zeiten kompletter Remission wechseln. 10 % der Patienten zeigen einen chronisch-kontinuierlichen Verlauf, bei dem keine komplette Remission erreicht wird. Bei 5 % der Patienten kann es schließlich zu einem akuten fulminanten Verlauf kommen, der durch einen plötzlichen Krankheitsbeginn mit Tenesmen und Durchfällen wie bei Cholera, septischen Temperaturen, Dehydratation und Schock geprägt ist. Eine gefährliche Komplikation ist dabei die toxische Kolondilatation (= toxisches Megakolon) mit einer Überblähung des Abdomens, Peritonitis und Perforationsgefahr. Die Letalität liegt bei 30 %.

Auch bei der Colitis ulcerosa können als Krankheitskomplikationen extraintestinale Symptome hinzutreten, die denen der Crohn-Patienten sehr ähnlich sind. Vor allem die primär sklerosierende Cholangitis tritt bei Colitis ulcerosa häufiger als bei Morbus Crohn auf. Des Weiteren sind im Unterschied zum Morbus Crohn massive Blutungen gefürchtet. Auch das Risiko für kolorektale Karzinome ist stark erhöht. Dabei korreliert das Risiko mit dem Ausmaß der Kolonbeteiligung und der Dauer der Erkrankung. Die Tumorentstehung zeigt eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz, wobei Epitheldysplasien Vorläufer von Karzinomen darstellen, die multilokulär auftreten.

Diagnostisch helfen Anamnese und Klinik. Zudem erfolgen eine Inspektion des Anus und eine digitale Austastung des Rektums. Interventionell wird eine komplette Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien in mindestens fünf verschiedenen Kolonabschnitten einschließlich Rektum durchgeführt. Um ein kolorektales Karzinom früh zu erkennen,

werden in regelmäßigen Abständen Kontroll-Koloskopien durchgeführt. Auch die Sonographie hilft zur Diagnoseerhebung weiter. Laborchemisch können Entzündungsparameter in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität erhöht sein, zudem kann sich hier eine Anämie zeigen. Bei erhöhter γ -GT/AP muss eine PSC ausgeschlossen werden. Fakultativ können bei 60 % bis 70 % der Fälle Auto-Antikörper wie p-ANCA (antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster) nachgewiesen werden.

Therapeutisch werden die Colitis-Patienten zum einen mit einer Ernährungstherapie, zum anderen medikamentös behandelt. Reicht dies nicht aus, muss chirurgisch interveniert werden. Bei einer akuten Operationsindikation z.B. wegen eines toxischen Megakolons wird ein zweizeitiger Eingriff durchgeführt, da eine totale Proktokolektomie in der akuten Phase wegen zu hoher Letalität nicht empfohlen wird. Hingegen ist diese bei einer elektiven Operationsindikation die Methode der Wahl.

Bei isolierter Proktosigmoiditis haben die Colitis-Patienten eine gute Prognose mit normaler Lebenserwartung. Bei Befall des gesamten Kolons (Pankolitis) liegt die 20-Jahres-Überlebensrate bei > 80 %. Gerade wegen des erhöhten Risikos für kolorektale Karzinome müssen regelmäßige Kontroll-Koloskopien durchgeführt werden. Durch eine Proktokolektomie sind Colitis-Patienten heilbar, der Morbus Crohn hingegen nicht. In 10 % der Fälle ist eine sichere Unterscheidung zwischen beiden Erkrankungen nicht möglich („indeterminierte Colitis“) oder die anfängliche Diagnose muss revidiert werden (Konversionsfälle) (Herold, 2010; Piper, 2007).

5.11 Periportales Cuffing und PSC

In unserem Patientenkollektiv fanden wir nur $n = 4$ Fälle (je $n = 2$ mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), die parallel an einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) litten (Abb. 43 & 44).

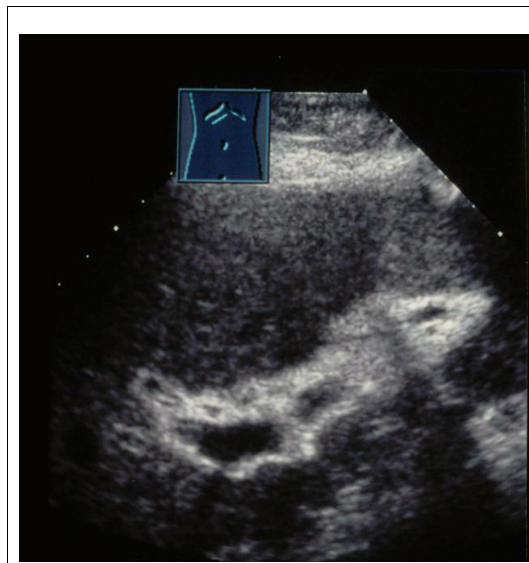


Abbildung 43: 75-jährige Patienten mit PSC und periportalem Cuffing

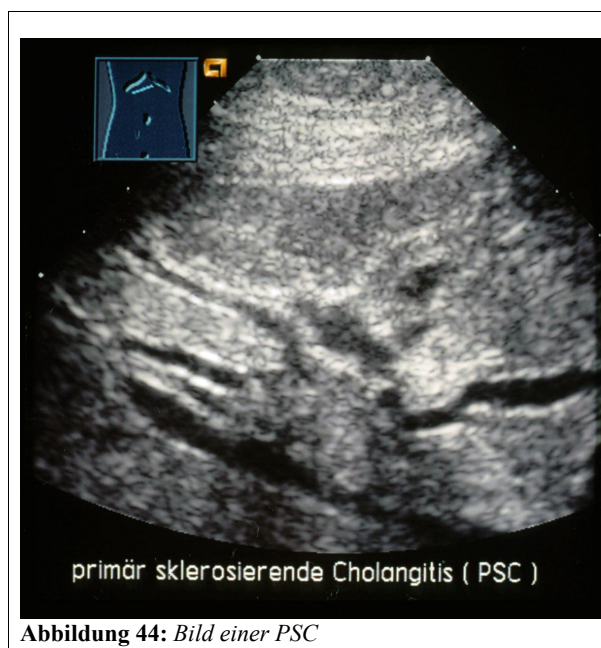


Abbildung 44: Bild einer PSC

Die Primär sklerosierende Cholangitis zeichnet sich durch eine sklerosierende chronische Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallengänge aus. Die PSC ist nicht heilbar. Allgemein weisen bis zu 80 % der Patienten mit einer PSC gleichzeitig eine Colitis ulcerosa auf und bis zu 5 % der Patienten mit Colitis ulcerosa eine PSC. Die Inzidenz der PSC liegt bei ca. 1/100000/J. Dabei sind Männer doppelt so häufig

betroffen wie Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. bis 50. Lebensjahr. Bis heute ist die Ätiologie der Erkrankung unbekannt.

Im Frühstadium der PSC zeigen die Patienten eine eher asymptomatische Klinik. Oft ist ein zufälliger Laborbefund mit erhöhten Cholestaseparametern (γ -GT und AP) der erste Hinweis auf die Erkrankung. Später treten ein Ikterus, Juckreiz, unklare Oberbauchbeschwerden und Gewichtsverlust hinzu. Des Weiteren helfen zur Diagnoseerhebung interventionelle Methoden wie eine ERCP (= Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie) oder MRCP (= Magnetresonanzcholangiopankreatikographie). Diese zeigen perlschnurartige Gangunregelmäßigkeiten und Zähnelungen. In einer Leberbiopsie/-histologie sind oft eine zwiebelschalenartige Ummauerung intrahepatischer Gallengänge durch Bindegewebsfasern, entzündliche Infiltrate und Gallengangsproliferate nachweisbar. Fakultativ können im Labor auch hier in 80 % der Fälle p-ANCA oder atypische antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (x-ANCA) nachgewiesen werden.

Therapeutisch werden die PSC-Patienten mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) behandelt, die auch das Risiko für ein CCC senkt. Bei Gallenwegsinfektionen müssen Antibiotika verabreicht werden. Bei Gallengangsstenosen hilft eine endoskopische Ballondilatation mit dem Einsatz von Stents. Im Terminalstadium bleibt nur noch die Lebertransplantation als Methode der Wahl. Ohne diese haben PSC-Patienten eine mittlere Überlebenszeit von nur 10 bis 20 Jahren (Herold G., 2010).

In unserer Studie entdeckten wir bei $n = 9$ von den $n = 14$ Patienten mit CED pathologische Laborwerte. Dennoch bleibt es gegenwärtig unklar, ob das periportale Cuffing eine Vorläuferläsion für die PSC ist oder eher ein unabhängiges Zeichen einer Leberbeteiligung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen darstellt.

Für die PSC erscheint es überaus wichtig, Vorläuferläsionen der Erkrankung zu finden. Denn zu den Krankheitskomplikationen gehört u.a. die biliäre Zirrhose mit allen Komplikationen. Zudem besteht in 8 % der Fälle ein Risiko für ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC). Das Risiko für ein kolorektales Karzinom ist ebenfalls erhöht (Herold G., 2010). Aufgrund dieser Risiken sind neben der frühzeitigen Krankheitserkennung auch regelmäßige Verlaufskontrollen nötig, um schon die ersten malignen Vorzeichen zu erfassen.

5.12 Periportales Cuffing als Hinweis auf Leberbeteiligung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Das periportale Cuffing kann aber auch als ein Hinweis auf eine Leberbeteiligung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gedeutet werden, unabhängig von den Leberwerten im Labor. In einer Studie von De Fazio C. et al., 1992 wurde sonographisch nach Hinweisen auf eine Leberbeteiligung (Hepatomegalie und/oder dysechogenes Leberechomuster) bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gesucht. Gleichzeitig erhobene Leberwerte im Labor wurden mit diesen verglichen. Die Korrelation der Ultraschallbefunde mit den Laboranalysen war gering. Insgesamt gab es im Ultraschall bei 50 % der Morbus Crohn- und bei 58 % der Colitis ulcerosa-Patienten Hinweise auf eine Leberbeteiligung ohne gleichzeitig erhöhte Leberwerte. Mattila J. et al., 1994 untersuchte Patienten mit Colitis ulcerosa zum Zeitpunkt einer Kolektomie. Dabei forschte er nach dem Nutzen von Leberwertanalysen im Vergleich zu Leberhistologien. Auch Mattila J. et al., 1994 stellt eine Diskrepanz zwischen positiven Histologien und negativen Leberwerten fest. In einer weiteren Studie von Broomé U. et al., 1990 zeigten sich ebenfalls histologische Veränderungen im Lebergewebe bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Ein biochemischer Nachweis einer Lebererkrankung fand sich nicht. Schon Eade M. N. et al., 1970 untersuchte Leberhistologien bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zum Zeitpunkt einer Kolektomie. In 94% der Analysen fand er pathologische Gewebeveränderungen in der Leber. Dieses Ergebnis bestätigte die schon zuvor von De Dombal F. T. et al., 1966 erkannte Häufung von pathologischen Leberhistologien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Ungeachtet des Status der Leberwerte fand Eade M. N. et al., 1970 bei über 70 % der Patienten eine Pericholangitis. In einer weiteren Studie konnte er diesen Entzündungsprozess speziell bei Patienten mit Morbus Crohn bestätigen. Auch hier untersuchte er Leberhistologien zum Zeitpunkt einer Kolektomie (Eade M. N. et al., 1971).

Insgesamt zeigt sich, dass histologische Veränderungen im Lebergewebe gehäuft beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa zu finden sind. Dennoch ist die Ätiologie dieser wie auch allgemein die der CED bis heute nicht vollständig geklärt. Erst kürzlich machte Van Kruiningen H. J. et al., 2008 auf die Rolle der Lymphgefäße in der

Krankheitsätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, speziell in der des Morbus Crohn aufmerksam. Allgemein werden als Erkrankungsursachen für die CED neben der genetischen Prädisposition eine gestörte intestinale Permeabilität, Interaktionen zwischen der intestinalen bakteriologischen Flora und den Oberflächenepithelzellen und eine Dysregulation in der Immunabwehr der Patienten diskutiert (Sartor R.B. et al., 1995, Fiocchi C. et al., 2002, Bamias G. et al., 2005, Korzenik J. et al., 2006, Kucharzik T. et al., 2006). Van Kruiningen H. J. et al., 2008 hingegen nimmt eine intestinale Lymphangitis als Ursprung der Erkrankung an. Das Erkrankungsmuster des Morbus Crohn mit kürzeren entzündlichen Läsionen im proximalen Intestinaltrakt und längeren entzündlichen Läsionen im Ileum sieht er im anatomischen Verlauf der Lymphgefäße begründet. Als Ursache für die Lymphangitis mutmaßt er als zentrales Geschehen einen Einfluss durch Bakterien und Viren. Zudem scheinen auch Ballaststoffe und Fette in der Ernährung eine wichtige Rolle zu spielen. Die von Van Kruiningen H. J. et al., 2008 diskutierte Lymphangitis könnte auch die Suche nach der Ätiologie der Leberbeteiligung bei den CED weiterbringen. Zudem könnte die gezielte Untersuchung von Lymphgefäßveränderungen der Klärung der Pathogenese des periportalen Cuffings dienen. Zukünftige histologische Analysen sollten daher immer auch an eine Lymphangitis denken lassen.

Weiter fiel uns in unserer Studie bei $n = 12$ Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein Anstieg des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein auf. Dies könnte auf eine mögliche Rolle des periportalen Cuffings als Marker für Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hindeuten. Um diese Beobachtung zu bestätigen, sind weitere prospektive follow-up-Studien mit größeren Patientenzahlen nötig.

5.13 Verlaufsbeobachtung

Die Ergebnisse unserer Studie veranlassten uns, die $n = 14$ Patienten mit CED nachzubeobachten. Aufgrund frühzeitigen Todes oder Wohnortwechsels verblieben von den $n = 14$ Patienten $n = 4$ Patienten zur weiteren Verlaufsbeobachtung. Neben einer Kontrollsonographie zunächst ohne dann mit Kontrastmittel ist für alle Patienten ein MRT/MRCP-Termin vereinbart worden. Zudem wurde der Crohn's Disease Activity

Index (CDAI) und der c-ANCA und p-ANCA-Titer bestimmt.

Von den n = 4 Patienten litten n = 2 Patienten an einer Colitis ulcerosa und n = 2 Patienten an einem Morbus Crohn. Keiner der n = 4 Patienten war klinisch gleichzeitig an einer PBC oder PSC erkrankt. Zudem konnte für alle n = 4 Patienten das Vorliegen einer Hepatitis A, B, C und einer autoimmunen Hepatitis ausgeschlossen werden. Das mittlere Alter lag bei 41 Jahren, n = 2 Patienten waren männlich, n = 2 Patienten weiblich.

Die Verlaufssonographie zeigte bei n = 3 Patienten weiterhin ein echoreiches periportales Cuffing. Bei n = 1 Patienten war kein periportales Cuffing mehr sichtbar. Bei einer Wiederholung der Ultraschalluntersuchung einige Wochen später, wechselte bei allen n = 4 Patienten erneut die Ausprägung des echoreichen periportalen Cuffings. Damit liegt die Vermutung nahe, dass das echoreiche periportale Cuffing im Sinne eines „On-and-Off-Phänomens“ einer Dynamik unterliegt.

Die Kontrastmittelsonographie wurde mit Sonovue® (Bracco SpA, Milan, Italien), einem Kontrastmittel der 2. Generation durchgeführt. Dieses wird u. a. zur Darstellung von Blutgefäßen und Organdurchblutungen eingesetzt. Bei dem Kontrastmittel handelt es sich um das Gas Schwefelhexafluorid (SF₆), welches in kleinsten Bläschen (etwa 2,5 µm Durchmesser) umgeben von einer Phospholipidmembran gefangen ist. Diese Mikrovesikel werden ins Blut injiziert und dienen dort als Reflektoren für Ultraschallwellen. Innerhalb kurzer Zeit platzen die Vesikel und das Gas wird über die Lungen abgegeben.

Bei unserer Kontrastmittelsonographie zeigte sich sowohl in der arteriellen Phase (5 - 30 Sekunden) als auch in der parenchymalen Phase (3 - 5 Minuten) ein unspezifisches hypoechogenes periportales Enhancement, was auf die Abwesenheit einer periportalen Flüssigkeitsansammlung schließen lässt.

Die anschließenden MRT/MRCP-Untersuchungen zeigten bei n = 4 Patienten keine pathologischen Veränderungen im Bereich der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Des Weiteren konnten im MRT periportal keine Halo-Zeichen oder Hyperintensitäten festgestellt werden.

Die für eine PSC charakteristischen Veränderungen in der MRCP umfassen multiple segmentale, lumenale Irregularitäten im Bereich der intrahepatischen Gallengänge. Perlschnurartig wechseln Dilatationen und Strikturen innerhalb der Gallengänge

miteinander ab. In der Leberperipherie kommt es zu einer Rarefizierung der Gallengänge. Extrahepatisch zeigen sich im Frühstadium Wandirregularitäten des Ductus choledochus. Bei Fortschreiten der Erkrankung finden sich zunehmend segmentale Stenosen unter Ausbildung pseudodivertikelartiger Formationen (Rummeny E.-J. et al., 2006). Da keine dieser Veränderungen in unseren MRCP-Untersuchungen gefunden wurde, konnte eine PSC für alle $n = 4$ Patienten ausgeschlossen werden.

Die schon von Haliloglu N. et al., 2008; Karcaaltincaba M. et al., 2007; Wenzel J. S. et al., 2001; Ito K. et al., 1999; Lawson T. L. et al., 1993; Matsui O. et al., 1989 in der MRT sowie CT beschriebenen periportalen Halo-Zeichen und Hyperintensitäten werden als periportale Flüssigkeitsansammlungen oder als Aufstau von Lymphflüssigkeit gedeutet. Sie werden mit dem Vorliegen eines Frühstadium im Krankheitsverlauf der PBC oder anderer Lebererkrankungen in Verbindung gebracht (s.o.). Da beide MRT-Phänomene bei unseren $n = 4$ Patienten nicht gefunden wurden, kann sowohl das Vorliegen eines periportalen Ödems als auch das einer beginnenden PBC nicht weiter gestützt werden.

Des Weiteren wurde bei unserer Verlaufsbeobachtung bei allen Patienten der Crohn's Disease Activity Index erfasst. Dieser dient zur Erfassung der entzündlichen Aktivität bei Morbus Crohn. Wichtig ist er zur Therapieentscheidung und zur Verlaufskontrolle. Der Index setzt sich aus laborchemischen und klinischen Faktoren zusammen. Im Rückblick auf die letzten sieben Tage wird eine ausführliche Stuhlanamnese erhoben, nach Bauchschmerzen, Allgemeinbefinden und anderen Morbus Crohn assoziierten Symptomen wie Gelenkschmerzen, Augensymptome, Erythema nodosum etc. gefragt. Zudem wird nach einer symptomatischen Durchfallbehandlung gefragt, nach Resistenzen im Abdomen getastet, der aktuelle Hämatokrit (Hkt) und das Körpergewicht miteinbezogen. Für alle Faktoren werden Punkte vergeben, die zusammengerechnet den Aktivitätsindex (CDAI) ergeben. Ein CDAI > 150 Punkte beschreibt eine aktive Erkrankung, die behandlungswürdig ist. Ein CDAI-Wert > 450 Punkte weist auf einen sehr schweren Schub hin. Wird der CDAI im Verlauf betrachtet, ist eine Änderung um 60 Punkte im Vergleich zur Voruntersuchung als signifikante Änderung zu bewerten. Ein Vorteil des CDAI ist die rasche Erstellung unter Einbeziehung von nur einem Laborwert (Hkt), nachteilig ist die hohe subjektive Wichtung durch den Patienten und die Variabilität in der Erhebung durch den Arzt.

Zudem muss berücksichtigt werden, dass der CDAI den Patienten in seiner Komplexität nur unzureichend erfasst. Folglich ist immer das gesamte klinische Bild für die Therapiescheidungen ausschlaggebend (Reinshagen M. et al., 2009).

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich bei $n = 2$ Patienten eine CDAI > 150 Punkte und damit zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung eine aktive Erkrankung. $N = 2$ Patienten lagen unter dieser Schwelle. Der mittlere CDAI-Wert lag bei 140 Punkten. Keiner der Patienten zeigte einen Index > 450 Punkte und damit einen sehr schweren Schub. Zu berücksichtigen ist, dass der Index ursprünglich nur für den Verlauf des Morbus Crohn erstellt worden ist. In unserer Nachbeobachtung wurde dieser auch bei Colitis-ulcerosa-Patienten bestimmt. Zudem wurde der Index nur bei der Nachbeobachtung erhoben, so dass keine Verlaufsbeurteilung möglich ist.

Des Weiteren wurde bei unserer Nachbeobachtung der Titer antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper bestimmt. Diese sind eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern, die gegen Zellbestandteile neutrophiler Granulozyten und Monozyten gerichtet sind. Insgesamt sind sie mit vielen autoimmun vermittelten Krankheiten assoziiert. Mittels indirekter Immunfluoreszenz können diese an humanen ethanolfixierten Neutrophilen nachgewiesen werden. Dabei ist eine granuläre zytoplasmatische (c-ANCA), eine perinukleäre zytoplasmatische (p-ANCA) oder eine atypische zytoplasmatische (atypische ANCA, x-ANCA) Färbung möglich (Conrad K., 2009; Thomas L., 2008).

Bei unseren nachbeobachteten Patienten wurde der p-ANCA- und c-ANCA-Titer bestimmt. Während die c-ANCA bei allen $n = 4$ Patienten im Normbereich lagen, waren die p-ANCA bei allen Patienten erhöht. Der Titerbereich rangierte von 1:40 bis 1:600 (Normbereich 1:10 (Referenzwert für Frauen und Männer im Zentrallaboratorium der Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Marburg)).

Die Bestimmung und Bewertung von Autoantikörpern sollte nur in Verbindung mit Anamnese und klinischem Bild erfolgen, da Sensitivität und Spezifität der Autoantikörper keine eindeutige Aussage zulassen. Andererseits sind die klinischen Erscheinungsformen vieler Auto-Immunerkrankungen so vielseitig, dass positive Autoantikörper oder eine Kombination von solchen eine Krankheitszuordnung erleichtern (Dörner K., 2009). Ein erhöhter p-ANCA-Titer spricht neben vielen anderen

Autoimmunerkrankungen zum einen für die CED, zum anderen auch für eine autoimmune Hepatitis (Lock Guntram, 2009, Thomas L., 2008). Die genaue Ätiologie lässt sich nicht klären, aber zu vermuten ist, dass das echoreiche periportale Cuffing bei der Entwicklung einer autoimmunen oder immun-vermittelten entzündlichen Lebererkrankung eine Rolle spielen könnte.

Insgesamt zeigte unsere Nachbeobachtung bei allen n = 4 Patienten mit CED ein „On-and-Off-Phänomen“ im Ultraschall und einen positiven p-ANCA-Titer. Nach Auswertung des CDAI befand sich keiner der Patienten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung in einem akuten Krankheitsschub. Zudem konnte periportal ein Ödem und ein Aufstau von Lymphflüssigkeit durch MRT/MRCP-Untersuchungen und Kontrastmittel-unterstützte Sonographie ausgeschlossen werden.

5.14 Enterohepatischer Lymphozytenpathway

Jüngst wurde in der Literatur als ein Pathomechanismus für extraintestinale Komplikationen in der Leber bei CED ein enterohepatischer Pathway von Lymphozyten diskutiert (Eksteen B. et al., 2008). Auch wenn noch wenige experimentelle Daten vorliegen, schliesst sich die Vermutung an, dass das echoreiche periportale Cuffing mit dem über den enterohepatischen Kreislauf stattfindenden Lymphozytentransports von der Darmmukosa zum Portalsystem der Leber in Verbindung stehen könnte.

So wird für die PSC, die zu 80 % mit Colitis ulcerosa vergesellschaftet ist, die Hypothese formuliert, dass die Zerstörung der Gallengänge durch lang-lebende Gedächtnis-T-Zellen vermittelt wird. Diese werden im Darm aktiviert und gelangen dann aufgrund einer entzündungsvermittelten Expression von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen über den enterohepatischen Pathway zur Leber (Adams D. H. et al., 2006). Ein erster Beweis für diese Vermutung ist der Nachweis des unter normalen Umständen nur im Darm expremierten mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) und des chemokine (C-C motif) ligand 25 (CCL25) im Endothel der Leber bei Patienten mit PSC (Adams D. H. et al., 2006, Hillan K. J. et al., 1999). CCL25 triggert die Adhäsion von Lymphozyten an MAdCAM-1 auf hepatischen Gefäßen, was bei der Lymphozytenrekrutierung aus der Darmmukosa zur Leber mitwirkt (Eksteen B. et al., 2008).

Darüberhinaus stützen kürzlich durchgeführte Mausmodelle ebenfalls das Konzept einer Darm-Leber-Achse in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Sowohl die SAMP-1/Yit Maus als auch die IL-2R α (CD25) - defiziente Maus zeigten nicht nur die Entwicklung einer Colitis sondern auch die einer biliären Entzündung. Histologisch ähnelte das Bild einer PBC mit einer portalen Entzündungsreaktion und Gallengangsschäden (Wakabayashi K. et al., 2006, Rivera-Nieves J. et al., 2008).

Zusammenfassend wird für die Pathogenese des echoreichen periportalen Cuffings eine Lymphozytenrekrutierung über die Darm-Leber-Achse vermutet. Dennoch fehlen systematische histologische und molekulare Lebergewebsanalysen, die den pathologischen Hintergrund sowohl des echoreichen als auch des echoarmen periportalen Cuffings genauer untersuchen.

6. Deutsche Zusammenfassung

In der Zeit von April 2002 – April 2008 wurde bei 100 von insgesamt 10500 Patienten, die im interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums in Marburg untersucht wurden, während einer abdominalen Ultraschalluntersuchung ein periportales Cuffing entdeckt. Diese Arbeit wertete retrospektiv die Diagnosen und die Laborwerte dieser 100 Patienten aus. Ziel war es die Prävalenz und Verteilung des echoreichen und echoarmen periportalen Cuffings zu bestimmen. Die Korrelation klinischer Daten mit den Ultraschallbefunden soll eine genauere Eingrenzung der klinischen Relevanz dieses seltenen Ultraschallphänomens erlauben.

In dem Zeitraum von sechs Jahren wurden n = 100 Patienten (62 männlich/38 weiblich) mit periportalem Cuffing diagnostiziert. Es schloss sich die Beurteilung der Echomorphologie des periportalen Cuffings und die Aufschlüsselung der zugrunde liegenden Diagnosen anhand von vier Hauptgruppen an: Lebererkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen und sonstige Erkrankungen. Darüber hinaus wurden die Leberwerte (n = 98) und der Body-Mass-Index (n = 87) bestimmt.

Nach der Auswertung ergab sich ein mittleres Alter der Patienten von 57,06 Jahre (SD ± 19,47). Der mittlere Body-Mass-Index lag bei 24,76 kg/m² (SD ± 4,28). N = 9 Patienten (9 %) zeigen ein echoarmes periportales Cuffing, n = 91 Patienten (91 %) die echoreiche Form. Das echoarme periportale Cuffing war signifikant häufiger mit Malignität assoziiert als das echoreiche (78 vs. 36 %) (p < 0,025). Die Lebererkrankungen (n = 33) waren maligne n = 10 (10 %), autoimmun n = 8 (8 %), infektiös n = 8 (8 %) und cholestatisch n = 7 (7 %). Magen-Darm-Erkrankungen (n = 34) wurden unterteilt in den oberen Gastrointestinaltrakt n = 7 (7 %), den unteren Gastrointestinaltrakt n = 21 (21 %) und das Pankreas n = 6 (6 %). Hämatologische Erkrankungen wurden eingeteilt in chronisch myeloproliferativ n = 2 (2 %), Lymphome n = 8 (8 %), Leukämien n = 4 (4 %) und sonstige n = 1 (1 %). Die Gruppe der sonstigen Erkrankungen ergab n = 18 (18 %). Die Auswertung der Laborwerte ergab eine Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) bei 39 Patienten (40 %) bzw. 34 Patienten (35 %). Das Gesamtbilirubin war bei 35 Patienten (36 %) erhöht. Eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP) und γ -Glutamyl-

transferase (γ -GT) konnte bei 49 Patienten (50 %) bzw. 58 Patienten (59 %) nachgewiesen werden.

Das periportale Cuffing ist ein seltenes Phänomen im Ultraschall mit einer Prävalenz von $\sim 0,95$ % in unserer Klinik. Das echoreiche periportale Cuffing kommt weitaus häufiger als das echoarme periportale Cuffing vor. Signifikant häufiger ist das echoarme periportale Cuffing mit malignen Grunderkrankungen assoziiert, insbesondere hämatologischen Erkrankungen, wohingegen das echoreiche periportale Cuffing am häufigsten bei Morbus-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten zu finden ist.

Die Ergebnisse dieser Studie veranlassten uns, $n = 4$ Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nachzubeobachten. Neben einer Kontrollsonographie zunächst ohne dann mit Kontrastmittel ist für alle Patienten ein MRT/MRCP-Termin vereinbart worden. Zudem wurde der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und der c-ANCA und p-ANCA-Titer bestimmt.

Insgesamt zeigte die Nachbeobachtung bei $n = 4$ Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein „On-and-Off-Phänomen“ des echoreichen periportalen Cuffings im Ultraschall und einen positiven p-ANCA-Titer. Nach Auswertung des CDAI befand sich kein Patient zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung in einem akuten Krankheitsschub. Zudem konnte periportal ein Ödem und ein Aufstau von Lymphflüssigkeit durch MRT/MRCP-Untersuchungen und Kontrastmittel-unterstützte Sonographie ausgeschlossen werden.

Auch wenn wenige experimentelle Daten vorliegen, schliesst sich aufgrund der Ergebnisse die Vermutung an, dass das echoreiche periportale Cuffing mit einem über den enterohepatischen Kreislauf stattfindenden Lymphozytentransport in Verbindung stehen könnte. Dennoch bleibt die Pathophysiologie sowohl des echoreichen als auch des echoarmen periportalen Cuffings bis heute unklar. Daher sind neben der Sonographie bei jedem Patienten Leberbiopsien zur histologischen Untersuchung nötig. Diese sind aufgrund der Nähe zu großen Lebergefäßen jedoch nicht ohne Gefahr.

7. Englische Zusammenfassung

The aim of my thesis was to determine the prevalence of echo-rich and echo-poor periportal cuffing and correlate ultrasonographic findings with clinical data.

From April 2002 to April 2008 n = 100 patients with periportal cuffing of about 10500 abdominal examinations were detected in the interdisciplinary ultrasound unit of the University Hospital Marburg. I retrospectively analysed the clinical diagnoses and laboratory values of these 100 patients.

Echomorphology of periportal cuffing was evaluated and clinical diagnoses of the underlying diseases were clustered in four main groups: Liver diseases, haematological diseases, bowel diseases and others. Furthermore, liver function tests and body mass index were determined.

The patients (62 male/38 female) had a mean age of 57.06 years (SD ± 19.47). Mean body-mass-index was 24.87 kg/m² (SD ± 4.28). N = 91 patients (91 %) showed echo-rich periportal cuffing, while echo-poor periportal cuffing was detected in n = 9 patients (9 %). Echo-poor periportal cuffing was significantly more often associated with malignant diseases as echo-rich periportal cuffing (78 vs. 36 %) (p < 0.025). The liver diseases group was subdivided into malignant (n = 10), cholestatic (n = 8), infectious (n = 8), and autoimmune (n = 7). Bowel diseases (n = 34) were classified in the upper gastrointestinal tract n = 7 (7 %), lower gastrointestinal tract n = 21 (21 %) and the pancreas n = 6 (6 %). Haematological disorders (n = 15, 15 %) were grouped to chronic myeloproliferative n = 2 (2 %), lymphoma n = 8 (8 %), leukemia n = 4 (4 %) and miscellaneous n = 1 (1 %). Other diseases accounted for 18 (18%) of cases. The analysis of the laboratory values showed an elevation of the aspartat-aminotrasferase (AST) and alanin-aminotrasferase (ALT) in 39 patients (40 %) and 34 patients (35 %), respectively. Total bilirubin was elevated in 35 patients (36 %). In contrast, raised levels of AP were found in 49 patients (50 %), while the γ -GT value was elevated in 58 patients (59 %).

Periportal cuffing of the liver is an extremely rare ultrasonographic phenomenon with a prevalence of ~ 0.95 % in our unit. Echo-rich periportal cuffing occurs more frequently than echo-poor periportal cuffing. The majority of echo-poor periportal cuffing is associated with malignant disorders, in particular haematological diseases, whereas

echo-rich periportal cuffing is most frequently seen in inflammatory bowel disease patients.

To glean further insights into this intriguing imaging phenomenon, follow up examinations were conducted in a small subset of patients with inflammatory bowel disease (n = 4). In addition to B-mode ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) and a MRI/MRCP were performed. Furthermore p-ANCA, c-ANCA and the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) were determined.

Interestingly, we identified an "on-and-off" phenomenon of echo-rich periportal cuffing and a positiv p-ANCA-titer in all four patients. Owing to low and medium CDAI scores there was no evidence for an association of periportal cuffing and acute bowel inflammation. Furthermore periportal oedema and lymph fluid obstruction could be excluded by MRI/MRCP.

Therefore, I conclude that echo-rich periportal cuffing may result from aberrant trafficking of mucosal lymphocytes to the portal tract of the liver via the enterohepatic circulation. However, histological and molecular evidence has not been provided so far and invasive sampling of tissue biopsies is hampered by the presence of main vessels in the vicinity of the bile ducts.

8. Literaturverzeichnis

Adams D. H./Eksteen B.: Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease.

Nat Rev Immunol. 2006; 6: 244-251

Bamias G./Nyce M. R./De La Rue S. A./Cominelli F.: New Concepts in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease.

Ann Intern Med. 2005; 143: 895-904

Barzilai M./Vadasz Z.: Hypoechoic periportal encasement in Chédiak-Higashi syndrome.

AJR Am J Roentgenol.1996 Mar; 166(3): 726-727

Becker D./Rettenmaier G.: Fokale Leberveränderungen.

In: Seitz, K., Schuler, A., Rettenmaier G. (Hrsg): Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose Band 1 (Kap.3). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008, 73-131.

Bilger R.: Leber.

In: Klinische abdominelle Ultraschalldiagnostik (Kap1). Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1989, 16-20, 30-31, 36-37

Block B.: Leber.

In: Der Sono-Trainer (Kap. 4), Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005, 43-86

Block B.: Nieren.

In: Der Sono-Trainer (Kap. 10), Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005, 205-206

Bommas-Ebert U./Teubner P./Voß R.: Leber, biliäres System, Pancreas und Milz

In: Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006, 332

Broomé U./Glaumann H./Hultcrantz R.: Liver histology and follow up of 68 patients with ulcerative colitis and normal liver function tests.

Gut. 1990; 31: 468-472

Büchsel R./Mathis G.: Abdominelle und retroperitoneale Gefäße.

In: Gross M. (Hrsg.): Sonographie: Schritt für Schritt zur Diagnose (Kap. 14).

München: Elsevier GmbH, Urban & FischerVerlag, 2006, 323-340

Chan Y. L./Li C. K./Lee C. Y.: Sonographic Appearance of Hepatic Langerhans Cell Histiocytosis.

Clinical Radiology 1997; 52: 761-763

Clement Th.: Leber.

In: Lembcke B. (Hrsg.): Die gastroenterologische Ultraschalluntersuchung. Eine Einführung (Kap.2). Reinbek: Einhorn-Press Verlag, 1992, 67-69

Conrad K.: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

In: Guder W. G., Nolte J. (Hrsg.): Das Laborbuch (Kap. 24). München: Elsevier GmbH, Urban & FischerVerlag, 2009, 641-643

Cordes H. J.: Milz.

In: Lembcke B. (Hrsg.): Die gastroenterologische Ultraschalluntersuchung. Eine Einführung (Kap. 2). Reinbek: Einhorn-Press Verlag, 1992, 257-259

De Dombal F. T./Goldie W./Watts J. M./Goligher J.C.: Hepatic histological changes in ulcerative colitis. A series of 58 consecutive operative liver biopsies.

Scand J Gastroenterol. 1966; 1(3): 220-227

Defalque D./Menu Y./Girard P. M./Coulaud J.P.: Sonographic diagnosis of cholangitis in AIDS patients.

Gastrointest Radiol. 1989; 14: 143-147

De Fazio C./Torgano G./De Franchis R./Meucci G./Arrigoni M./Vecchi M.: Detection of liver involvement in inflammatory bowel disease by abdominal ultrasound scan.

Int J Clin Lab Res. 1992; 21: 314-317

Delorme S./Debus J.: Leber und Gallenwege.

In: Sonographie (Teil B, Kap.1). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005, 78-81

Dietrich C. F.: Milz.

In: Gross M. (Hrsg.): Sonographie: Schritt für Schritt zur Diagnose (Kap. 9). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2006, 245-247

Dörner K.: Leberdiagnostik

In: Klinische Chemie und Hämatologie (Kap. 14). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009, 395-405

Dörner K.: Entzündungen

In: Klinische Chemie und Hämatologie (Kap. 11). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009, 362-365

Eade M. N.: Liver disease in ulcerative colitis. I. Analysis of operative liver biopsy in 138 consecutive patients having colectomy.

Ann Intern Med. 1970; 72: 475-87

Eade M. N./Cooke W. T./Brooke B. N./Thompson H.: A study of 21 consecutive patients having colectomy.

Ann Intern Med. 1971; 74, 518-528

Eksteen B./Liaskou E./Adams D. H.: Lymphocyte homing and its role in the pathogenesis of IBD.

Inflamm Bowel Dis. 2008; 14: 1298-1312

Fataar S./Bassiony H./Satyanath S./Vassileva J./Hanna A. M.: Characteristic sonographic features of schistosomal periportal fibrosis.

AJR 1984; 143: 69-71

Fiocchi C.: Inflammatory bowel disease. Current concepts of pathogenesis and implications for therapy.

Minerva Gastroenterol Dietol. 2002 Sep; 48(3): 215-226

Giorgio A./Amoroso P./Fico P./ Lettieri G./Finelli L./De Stefano C./Pesce G./Scala V./Pierri P./Pierri G.: Ultrasound evaluation of uncomplicated and complicated acute viral hepatitis.

J Clin Ultrasound. 1986; 14: 675-679

Görg C.: Splenomegalie, diffuse Milzveränderungen.

In: Seitz, K., Schuler, A., Rettenmaier G. (Hrsg): Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose Band 1 (Kap. 9). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008, 335-351

Gross M./Schiemann U.: Gallenblase und Gallenwege.

In: Gross M. (Hrsg.): Sonographie: Schritt für Schritt zur Diagnose (Kap. 4). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2006, 137-152

Haliloglu N./Erden A./Erden I.: Primary biliary cirrhosis: Evaluation with T2-weighted MR imaging and MR cholangiopancreatography.

Eur J Radiol. 2008; 69(3): 523-527

Halwachs-Baumann G./Brezinschek H.-P./Brickmann K./Khoschorur G. A./Lang T./Meinitzer A./Obermayer-Pietsch B./Ramschak H./Stettin M./Tiran B./Truschnig-Wilders M. M.: Hepatologische Labordiagnostik

In: Labormedizin Klinik – Praxis – Fallbeispiele (Kap. 4), Wien: Springer-Verlag, 2006, 85-95

Hellerhoff K.: Gallenwegssystem

In: Rummeny E.-J./Reimer P./Heindel W. (Hrsg.): Ganzkörper-MR-Tomographie (Kap. 5), Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2006, 259-260

Herold G.: Gastroenterologie.

In: Herold G. (Hrsg.): Innere Medizin (Kap.4). Köln: 2010, 461-468; 496-501; 519

Herold G.: Stoffwechselkrankheiten.

In: Herold G. (Hrsg.): Innere Medizin (Kap.8). Köln: 2010, 680-683

Herold G.: Infektionskrankheiten.

In: Herold G. (Hrsg.): Innere Medizin (Kap.11). Köln: 2010, 871

Hillan K. J./Hagler K. E./MacSween R. N./Ryan A. M./Renz M. E./Chiu H. H./Ferrier R. K./Bird G. L./Dhillon A. P./Ferrell L. D./Fong S.: Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease.

Liver. 1999; 19: 509-518

Ito K./Mitchell D. G./Outwater E. K./Blasbalg R.: Primary Sclerosing Cholangitis: MR Imaging Features.

AJR 1999; 172: 1527-1533

Kathrein H.: Transplantierte Organe - Niere, Leber, Pankreas.

In: Rettenmaier, G., Seitz, K. (Hrsg): Sonographische Differentialdiagnostik Band 1 (Kap. 24). Weinheim: Edition medizin VCH Verlagsgesellschaft, 1990, 665-690

Kapoor A.: Hypoechoic periportal cuffing in acute myeloid leukemia.

J Clin Ultrasound. 1998; 26: 418-420

Karcaaltincaba M./Haliloglu M./Akpınar E./Akata D./Ozmen M./Ariyurek M./Akhan O.: Multidetector CT and MRI findings in periportal space pathologies.

Eur J Radiol. 2007; 61: 3-10./

Kedar R. P./Cosgrove D. O.: Echo-poor periportal cuffing: ultrasonographic appearance and significance.

J Clin Ultrasound. 1993; 21: 464-467

Korzenik J. R./Podolsky D. K.: Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease.

Nature Reviews/Drug Discovery 2006; 5: 197-209

Kucharzik T./Maaser C./Lugering A./Kagnoff M./Mayer L./Targan S./Domschke W.: Recent Understanding of IBD Pathogenesis: Implications for Future Therapies.

Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 1068–1083

Kurtz A. B./Rubin C. S./Cooper H. S./Nisenbaum H. L./Cole-Beuglet C./Medoff J./Goldberg B. B.: Ultrasound findings in hepatitis.

Radiology 1980 Sep; 136(3): 717-723

Kurtz A. B./Blum L.: Liver.

In: Textbook of abdominal ultrasound (chap. 5), edit. Goldberg, B.B. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, 84-87

Lawson T. L./Thorsen M. K./Erickson S. J./Perret R. S./Quiroz F. A./Foley W. D.: Periportal halo: a CT sign of liver disease.

Abdom Imaging. 1993; 18(1): 42-46

Lembcke B./Clement Th./Cordes H.J.: Die sonographische Untersuchung.

In: Lembcke B. (Hrsg.): Die gastroenterologische Ultraschalluntersuchung (Kap. 1); Eine Einführung. Reinbek: Einhorn-Press Verlag, 1992, 13-66

Lock, G.: Magen-Darm-Trakt

In: Guder W. G., Nolte J. (Hrsg.): Das Laborbuch (Kap. 24). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2009, 217-219

Manzella A./Ohtomo K./Monzawa S./Lim J. H.: Schistosomiasis of the liver.
Abdom Imaging 2008; 33: 144-150

Matsui O./Kadoya M./Takashima T./Kameyama T./Yoshikawa J./Tamura S.:
Intrahepatic Periportal Abnormal Intensity on MR Images: An Indication of Various
Hepatobiliary Diseases.
Radiology 1989; 171: 335-338

Mattila J./Aitola P./Matikainen M.: Liver lesions found at colectomy in ulcerative
colitis: correlation between histological findings and biochemical parameters.
J Clin Pathol 1994; 47: 1019-1021

**Nafeh M. A./Medhat A./Swifae Y./Moftah F. M./Mohamed A./Soliman A.
G./Strickland G. T.:** Ultrasonographic changes of the liver in Schistosoma haematobium
infection.
Am J Trop Med Hyg. 1992; 47: 225-230

Needleman L./Kurtz A. B./Rifkin M. D./Cooper H. S./Pasto M. F./Goldberg B. B.:
Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading.
AJR Am J Roentgenol. 1986; 146: 1011-1015

Piper W.: Krankheiten der Verdauungsorgane.

In: Piper W. (Hrsg.): Innere Medizin (Kap.4). Heidelberg: Springer Medizin Verlag,
2007, 366-377

Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, Berlin: Walter de Gruyter, 2002, 840; 1494-1495

Quillin S. P./Siegel M. J./Rothbaum R.: Hepatobiliary sonography in cystic fibrosis.
Pediatr Radiol 1993; 23: 533-535

Reinshagen M.: Klinik des Morbus Crohn

In: Hoffmann J. C., Kroesen A. J., Klump B. (Hrsg.): Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Kap.3). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009, 69-71

Rettenmaier, G.: Chronische Leberkrankheiten.

In: Rettenmaier G., Seitz K. (Hrsg.): Sonographische Differentialdiagnostik Band 1 (Kap. 2). Weinheim: Edition medizin VCH Verlagsgesellschaft, 1990, 19-78

Rettenmaier, G.: Fokale Leberveränderung.

In: Rettenmaier G., Seitz K. (Hrsg.): Sonographische Differentialdiagnostik Band 1 (Kap. 3). Weinheim: Edition medizin VCH Verlagsgesellschaft, 1990, 79-162

Ringler M./Sturm W./Kathrein H./ Judmaier G.: Periportal hyperechogenicity of the liver. Clinical aspects and pathology of the so-called fixed star heaven phenomenon of the liver.

Ultraschall Med. 1997; 18:31-34

Rivera-Nieves J./Gorfu G./Ley K.: Leukocyte adhesion molecules in animal models of inflammatory bowel disease.

Inflamm Bowel Dis. 2008; 14: 1715-1735

Sartor R. B.: Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease.

Gastroenterol Clin North Am. 1995 Sep; 24(3): 475-507

Schiebler T. - H./Korf H. - W.: Abdomen und Pelvis

In: Anatomie - Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie, Steinkopf Verlag 2007, Kap. 11, S. 332-342

Schuler A./Rettenmaier G.: Hepatomegalie und Formvarianten der Leber.

In: Seitz K., Schuler A., Rettenmaier G. (Hrsg): Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose Band 1 (Kap. 1). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008, 3-22

Seitz K./Schuler A.: Portale Hypertension.

In: Seitz K., Schuler A., Rettenmaier G. (Hrsg): Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose Band 1 (Kap. 4). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008, 132-165

Seitz K./Schuler A./Will U.: Ikterus.

In: Seitz K., Schuler A., Rettenmaier G. (Hrsg): Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose Band 1 (Kap. 6). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008, 223-263

Seitz K.: Portale Hypertension.

In: Rettenmaier G., Seitz K. (Hrsg.): Sonographische Differentialdiagnostik Band 1 (Kap. 4). Weinheim: Edition medizin VCH Verlagsgesellschaft, 1990, 163-196

Swobodnik W./Seitz K.: Verdacht auf Gallenkrankheit.

In: Rettenmaier G., Seitz K. (Hrsg.): Sonographische Differentialdiagnostik Band 1 (Kap. 5). Weinheim: Edition medizin VCH Verlagsgesellschaft, 1990, 197-246

Thomas L.: Enzyme

In: Thomas L. (Hrsg.): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik (Kap. 1), Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 2008, S. 73 & S. 99-101

Thomas L.: Antikörper bei autoimmunen Lebererkrankungen

In: Thomas L. (Hrsg): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik (Kap. 24), Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 2008, S. 1174-1179

Tillmann B. N.: Situs

In: Atlas der Anatomie des Menschen, Berlin-Heidelberg: Springer Verlag 2005, Kap. 5, S. 294

Toppet V./Souayah H./Delplace O./Alard S./Moreau J./Levy J./Spehl M.: Lymph node enlargement as a sign of acute hepatitis A in children.

Pediatr Radiol. 1990; 20: 249-252

Wakabayashi K./Lian Z. X./Moritoki Y./Lan R. Y./Tsuneyama K./Chuang Y. H./Yang G. X./Ridgway W./Ueno Y./Ansari A. A./Coppel R. L./Mackay I. R./Gershwin M. F.: IL-2 receptor alpha(-/-) mice and the development of primary biliary cirrhosis.

Hepatology. 2006; 44: 1240-1249

Weiß, C.: Basiswissen Medizinische Statistik, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008, S. 243-245

Wenzel J. S./Donohoe A./Ford K. L. 3rd/Glastad K./Watkins D./Molmenti E.: Primary biliary cirrhosis: MR imaging findings and description of MR imaging periportal halo sign.

AJR Am J Roentgenol. 2001; 176: 885-889

Wetton C. W. N./Goldin R./Crofton M. E.: Periportal fibrosis secondary to transfusion siderosis in two patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) treated with zidovudine-a confusing ultrasound appearance.

Clin Radiol. 1993; 48: 125-126

Worthy S. A./Elliott S. T./Bennett M. K.: Low-reflectivity periportal collar on hepatic ultrasound.

Br J Radiol. 1994; 67: 1050-1051.

Die Seiten 89-90 (Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

10. Verzeichnis der Akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Bartsch, Basler, Baum, Bette, Czubayko, Daut, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Gerdes, Görg, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Klose, Koolman, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Martin, Moll, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Opitz, Plant, Renz, Richter, Schade, Schäfer, Schäfer, Seitz, Schmidt, Schrader, Steiniger, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Werner, Wertenbruch, Wulf, Zemlin

In Gießen:

Riße

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. C. Görg. Sein Engagement in die Studie und die mir stets geltende Unterstützung waren vorbildlich und trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ich danke Herrn Dr. A. Neesse (Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel), der stets als Ansprechpartner zur Verfügung stand, mir allzeit viel Geduld entgegen brachte und für wertvolle Ratschlägen beim Erstellen dieser Arbeit sorgte.

Ich danke meiner Schwester Isabelle Diekmann, die sich viel Zeit für das Korrekturlesen nahm und meinem Freund Christian Jung, der mir bei der Formatierung der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenso möchte ich meiner Familie danken, die mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglichte und mich in jeder Zeit unterstützte.

Zudem bedanke ich mich bei den Schwestern und Pflegern des interdisziplinären Ultraschallzentrums des Universitätsklinikums Marburg für ihre Geduld und die freundliche Unterstützung.

Ich danke Herrn Dr. J. Huth als Mitarbeiter der Bioinformatik (Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel) für die entgegengebrachte freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Pathogenetische Bedeutung und klinische Assoziation und Relevanz des sonographischen Phänomens des „Periportalen Cuffing“ anhand einer retrospektiven Auswertung von 100 dokumentierten Fällen“ in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie unter Leitung von Prof. Dr. C. Görg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

1. Neesse A./Huth J./Heumann T./Michl P./ Steinkamp M./ Gress T.M./ Görg C./ Kunsch S.: Echo-rich and echo-poor periportal cuffing: pole position for inflammatory bowel diseases.

Ultraschall Med. 2008 Dec;29(6):633-8. Epub 2008 Oct 28.

2. Neesse A./Heumann T./ Görg C./ Kiessling A./Klose K.J./Gress T.M./Steinkamp M.: Periportal cuffing in inflammatory bowel diseases: mystery of stars and stripes.

Inflamm Bowel Dis. 2010 Aug;16(8):1275-6.

Marburg, den 17.12.2010

(Theresa Heumann)