

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. Karlheinz Hauenstein

Einfluss der TIPS-Anlage auf die Morbidität und Mortalität von Patienten mit portaler Hypertonie – eine retrospektive Analyse

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Martin Basche
Rostock 2017

Dekan Prof. Dr. med. univ. E. C. Reisinger

Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Karlheinz Hauenstein, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Gerd Nöldge, Distinguished Oberarzt für Global Networks des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Heidelberg
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Norbert Hosten, Direktor des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Greifswald

Datum der Einreichung: 28. Juni 2016

Datum der Disputation: 15. März 2017

Ich widme diese Arbeit meiner Frau und meiner Familie, die mich während der gesamten Zeit
positiv bestärkt und unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
1. Einleitung.....	1
1.1 Der TIPS	1
1.1.1 Historischer Abriss	1
1.1.2 TIPS vs. chirurgische Shunts.....	2
1.2 Die portale Hypertonie	3
1.2.1 Ursachen der portalen Hypertonie.....	3
1.2.2 Pathophysiologie der portalen Hypertonie	4
1.2.3 Hauptkomplikationen der portalen Hypertonie	5
1.2.3.1 Aszites	5
1.2.3.2 Gastrointestinale Blutungen	6
1.2.3.3 Hepatische Enzephalopathie.....	7
1.2.3.4 Hepatorenales Syndrom	8
1.3 Die Leberzirrhose	9
1.3.1 Klinik & Diagnostik der Leberzirrhose.....	10
1.3.2 Laborwerte der Leberzirrhose	11
1.3.3 Bildgebung in der Leberzirrhosediagnostik	12
1.4 Therapieoptionen bei portaler Hypertonie.....	13
1.4.1 Generelle Therapiemaßnahmen.....	13
1.4.2 Spezifische Therapiemaßnahmen bei Aszites	13
1.4.3 Spezifische Therapiemaßnahmen bei HE.....	13
1.4.4 Spezifische Therapiemaßnahmen bei Varizenblutungen.....	14
1.4.5. Spezifische Therapiemaßnahmen bei HRS	14
1.4.6 Der TIPS als Therapiemaßnahme.....	15
1.4.6.1 TIPS-Kontraindikationen	15
1.4.6.2 Komplikationen der TIPS-Anlage.....	16
2. Zielsetzung	17
3. Patienten und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.1.1 Laborchemische Parameter	18
3.1.2 MELD-Score als Laborparameter	19
3.1.2.1 MELD-Score	19
3.1.2.2 MELD-Na-Score	20

Inhaltsverzeichnis

3.2 Methoden	20
3.2.1 Sonographische Voruntersuchung	20
3.2.2 Ablauf einer Standard-TIPS-Implantation	20
3.2.3 Notfallanlage eines TIPS	22
3.2.4 Invasive Blutdruckmessung	22
3.2.5 Nachsorge der Patienten	22
3.3. Stenttypen	23
3.3.1.1 Ungecoverte Stents	23
3.3.1.2 Viatorr-Stentgraft	23
3.4 Datenerfassung und statistische Auswertung	24
3.4.1 Stammdaten	25
3.4.2 Ätiologie	25
3.4.3 Indikationsstellung	25
3.4.4 Interventionsdaten	25
3.4.5 FKDS	25
3.4.6 Daten der Nachsorgeuntersuchungen	25
3.5 Definitionen	25
3.5.1 Erfolgreiche TIPS-Anlage	25
3.5.2 Erfolgreiche Varizenembolisation	26
3.5.3 Beobachtungszeitraum	26
3.5.4 Sterblichkeit	26
3.5.5 Shuntdurchgängigkeit	26
3.5.6 TIPS-Stenose	26
3.5.7 TIPS-Verschluss	26
4. Ergebnisse	27
4.1 Patientendaten	27
4.1.1 Altersstruktur der Patienten	27
4.1.2 Genese der Grunderkrankungen	28
4.1.3 Interventionsindikationen	31
4.1.2 Beobachtungszeitraum	33
4.2 Präinterventionelle Daten	34
4.2.1 Druckverhältnisse vor TIPS	34
4.2.2 MELD-Score vor TIPS	35
4.3 TIPS-Anlage	37
4.3.1 Komplikationen	37
4.3.2 Verwendete Stenttypen	37

Inhaltsverzeichnis

4.3.3 Shuntdurchmesser	38
4.3.4 Heparinabgabe.....	39
4.3.5 Varizenembolisation.....	39
4.4 Postinterventionelle Daten.....	40
4.4.1 Druckverhältnisse nach TIPS	40
4.4.2 FKDS nach TIPS-Anlage	43
4.4.3 MELD-Score nach TIPS.....	44
4.5. Klinischer Verlauf	47
4.5.1 FKDS im Verlauf	47
4.5.1.1 Flussgeschwindigkeit im Stenttrakt.....	47
4.5.1.2 Shuntvolumen.....	48
4.5.1.3 Flussgeschwindigkeit V. portae	49
4.5.2 MELD(-Na)-Score im Verlauf	50
4.5.3 Korrelationsanalyse FKDS und MELD-Score	56
4.6 Stentdysfunktionen	56
4.6.1 TIPS-Revision	56
4.6.2 Stentoffenheit	57
4.6.3 Korrelationsanalyse Stentoffenheit und Überleben	58
4.7 Mortalität	58
4.7.1 Frühsterblichkeit.....	60
4.7.2 Kumulatives Überleben	61
5. Diskussion	66
5.1 Patientenkollektiv	66
5.1.1 Patientencharakteristika.....	66
5.1.2 Ätiologie.....	67
5.1.3 Indikation zur TIPS-Anlage	68
5.2 TIPS-Dysfunktion.....	69
5.2.1 TIPS Offenheit	69
5.2.2 Aszites & Hepatische Enzephalopathie.....	71
5.2.3 Varizenblutungen	72
5.3 Einfluss des TIPS auf Morbidität und Mortalität	72
5.4 Studienlimitierung	79
5.5 Studienvorteile.....	80
6. Zusammenfassung.....	81
7. Literaturverzeichnis.....	84

Inhaltsverzeichnis

8. Anhang	98
8.1 Thesen.....	98
8.2 Selbstständigkeitserklärung	99
8.3. Danksagung	100

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AV(-Fistel)	Arteriovenöse-(Fistel)
bzw.	beziehungsweise
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CT	Computertomographie
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IE	Internationale Einheit
IgG	Immunoglobulin G
INR	International Normalized Ratio
KI	Kontraindikation
MELD(-Na) (-score)	Model of end-stage liver disease(-sodium) (-score)
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
oGIB	obere gastrointestinale Blutung
PSG	Portosystemischer Druckgradient
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PVD	Portalvenöser Druck
SBP	Spontane bakterielle Peritonitis
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UNOS	United Network for Organ Sharing
V.	Vena
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z.B.	zum Beispiel
ZVD	Zentraler Venendruck

1. Einleitung

1.1 Der TIPS

Der TIPS (Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) ist ein minimalinvasives Verfahren, welches ermöglicht, eine Kurzschlussverbindung zwischen einer intrahepatisch gelegenen Lebervene und einem ebenfalls intrahepatisch gelegenen Pfortaderast zu etablieren. Der dabei eingebrachte Stent soll verhindern, dass sich der Shunt wieder verschließt. Das Wirkungsprinzip gleicht dem eines chirurgisch angelegten portosystemischen Shunts.

1.1.1 Historischer Abriss

Die grundsätzliche Überlegung mittels minimalinvasiver, endovaskulärer Prozeduren eine artifizielle Verbindung zwischen einer Lebervene und dem portalvenösen System zu schaffen und diese durch die Implantation eines Stents offenzuhalten, wurde von Rösch et al. formuliert (Rösch 1969). Die erste klinisch erfolgreiche Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts unter Verwendung eines Stents am Menschen wurde knapp 20 Jahre später, am 10.01.1988 in Freiburg, durchgeführt (Richter 1989). Zuvor wurden von Palmaz et al. die notwendigen Methoden und Materialien an Hunden mit portaler Hypertonie getestet und weiterentwickelt. Diese in-vivo-Versuche legten die Grundlagen der heute etablierten Methode (Palmaz 1986; Palmaz 1985).

Anfangs galt der TIPS als reine Reservetherapie bei portaler Hypertonie und den daraus resultierenden Blutungen. Er wurde lediglich bei Patienten, bei denen alle anderen Behandlungsmöglichkeiten (z.B. mehrmalige Sklerosierung der Varizen) ausgeschöpft waren und das Risiko der Anlage eines chirurgischen Shunts zur Drucksenkung als zu hoch eingeschätzt wurde, eingesetzt (Noeldge 1992).

Nach mittlerweile über 20 Jahren der klinischen Anwendung und Erfahrung mit dem TIPS ist dessen Einsatzbereich deutlich größer geworden. Statt als Reservetherapie wird er jetzt in einem breiten Indikationsspektrum eingesetzt (Boyer 2010). Auch die Selektion der behandelbaren Patienten hat sich gewandelt. So werden heute nicht mehr nur inoperable Patienten mit Varizenblutungen behandelt, sondern Patienten mit allen Schweregraden der Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium A-C; ≤ 11 Punkten) bzw. der portalen Hypertension und den daraus resultierenden Komplikationen sowie Patienten mit Pfortaderthrombose und Budd-Chiari-Syndrom. Der Einsatz ist nicht mehr auf therapieresistente Fälle beschränkt, sondern

Einleitung

kommt schon in frühen Stadien der portalen Dekompensation als Therapieoption in Frage (Colombato 2007; Heinzow 2012).

Abbildung 1 zeigt Anwendungsbereiche, in denen die Effektivität des TIPS in Studien belegt wurde.

Abbildung 1: Indikationen für TIPS (nach Boyer 2010)

Wirksamkeit durch kontrollierte Studien nachgewiesen:

- sekundäre Prävention von Varizenblutungen
- therapierefraktärer Aszites

Wirksamkeit in unkontrollierten Studien nachgewiesen:

- akute, nicht anderweitig beherrschbare Varizenblutungen
- hypertensive Gastropathie
- blutende Magenvarizen
- therapierefraktärer hepatogener Hydrothorax
- Hepatorenales Syndrom (Typ I & II)
- Budd-Chiari-Syndrom
- Lebervenenverschlusskrankheit
- Hepatopulmonales Syndrom

Hauptindikationen der TIPS-Anlage in der Universitätsklinik Rostock sind rezidivierende gastrointestinale Blutungen und therapierefraktärer Aszites. Das Budd-Chiari-Syndrom und die Pfortaderthrombose stellen weitere regelmäßig vorkommende Einsatzgebiete dar.

1.1.2 TIPS vs. chirurgische Shunts

Die Weiterentwicklung des TIPS und seine zunehmende Verfügbarkeit haben die bis dato als Mittel der Wahl geltende chirurgische Shuntanlage (z.B. portocavale Anastomose) abgelöst. So ermittelten Wolff et al. in einem Sechsjahreszeitraum (1992 bis 1997) für Deutschland eine Halbierung der chirurgischen Eingriffe auf nur noch 120 pro Jahr, wohingegen sich die interventionelle Shuntanlage mit 920 Eingriffen pro Jahr fast verfünffachte und dies, obwohl der TIPS in signifikant weniger Zentren angeboten wird (Wolff 1999). Randomisierte Studien zeigen, dass zwischen beiden Methoden keine signifikanten Unterschiede in Symptomkontrolle und Outcome liegen (Henderson 2006).

Ausschlaggebend für diese Entwicklung sind die Vorteile des TIPS gegenüber dem chirurgischen Shunt. So liegen die Anlageerfolgsrate nahe 100% und die periprozedurale Mortalität unter einem Prozent (Rössle 1998). Ein weiterer Vorteil ist zudem die Durchführbarkeit der Prozedur in Lokalanästhesie und Analgosedierung sowie die prinzipiell geringere Invasivität verglichen mit dem aufwändigen operativen Eingriff, welcher in

Vollnarkose durchgeführt werden muss. Dadurch ist er auch für Patienten mit sehr schlechter Leberfunktion und hohem operativen Risiko geeignet. Notfälle (z.B. aktive Blutungen) und Aszites sind kein Hindernis für die Durchführbarkeit einer TIPS-Anlage. Auch die Möglichkeit den TIPS nachträglich zu kalibrieren (verkleinern bzw. verschließen oder erweitern) erweist sich bei progredienter Leberschädigung oder insuffizienter Shuntfunktion als Vorteil. Diese Möglichkeit ist bei einem operativen Shunt nicht gegeben (Wolff 2005). Durch seinen intraparenchymalen Verlauf stellt der TIPS im Gegensatz zum operativen Shunt kein Hindernis für eine spätere Lebertransplantation dar und gilt somit als optimale Brückentherapie (Barbier 2013). Ebenfalls lässt sich der TIPS bei bereits lebertransplantierten Patienten anlegen (Saad 2013).

1.2 Die portale Hypertonie

Alle Einsatzgebiete des TIPS haben als pathophysiologische Gemeinsamkeit die portale Hypertonie. Sie ist die maßgebliche Ursache der beiden Hauptindikationen eines TIPS, der Kontrolle von Varizen(-blutungen) und der Reduktion von Aszites. Es wird von einer klinisch manifesten portalen Hypertonie gesprochen, wenn die messbaren Blutdruckwerte in der Pfortader die Schwelle von 10mmHg überschreiten oder es zu einer Varizenbildung (bzw. –blutung) kommt, ohne das sich dafür kardiale oder renale Gründe finden lassen (Bosch 2000; Peck-Radosavljevic 2013).

1.2.1 Ursachen der portalen Hypertonie

Neben der Leberzirrhose als häufigste Ursache, gibt es eine Vielzahl von weiteren möglichen Ursachen der portalen Hypertonie. Die nachfolgende *Abbildung 2* gibt einen Überblick über weitere Erkrankungen, die zu einer portalen Hypertonie führen können.

Abbildung 2: Exemplarische Ursachen einer portalen Hypertonie (nach Treiber et al. 2005)

<u>Intrahepatisch präsinusoidal:</u> <ul style="list-style-type: none">- Lebermetastasen- AV-Fisteln- Myeloproliferative Erkrankungen- Sarkoidose	<u>Prähepatisch:</u> <ul style="list-style-type: none">- Pfortaderthrombose- Milzvenenthrombose- Arteriovenöse Fistel im Portalsystem- Idiopathische Splenomegalie
<u>Intrahepatisch sinusoidal:</u> <ul style="list-style-type: none">- Leberzirrhose- akute Hepatitis	<u>Posthepatisch:</u> <ul style="list-style-type: none">- Rechtsherzinsuffizienz- Obstruktion V. cava inferior
<u>Intrahepatisch postsinusoidal</u> <ul style="list-style-type: none">- Budd-Chiari-Syndrom- Veno-occlusive disease	

1.2.2 Pathophysiologie der portalen Hypertonie

Die häufigste Ursache der portalen Hypertonie ist der strukturelle Umbau der Leber in ihrer Mikro- und Makroanatomie (Leberzirrhose). Diese Veränderungen erschweren den Einstrom des Pfortaderblutes in die Leber. Zum einen wird das Lumen der blutdurchströmten Lebersinusoiden durch eine überschießende Kollageneinlagerung in den Leberazini verschmälert, zum anderen werden die Zentralvenen von Granulomen, Regeneratknoten und entzündlichen Prozessen komprimiert. Je dicker die Kollagensepten sind bzw. je kleiner die Regeneratknoten, desto höher ist das Risiko einer klinisch relevanten portalen Hypertonie (Nagula 2006). Ebenfalls gilt das Risiko der Hypertonie im Pfortaderkreislauf als erhöht, wenn die Lebersteifigkeit zunimmt, welche mit Hilfe der Elastographie ermittelt werden kann (Carrion 2006). Ein weiterer Faktor der zu einem erhöhten Widerstand im Organ selbst führt, ist die bei der Leberzirrhose verringerte Synthese von Stickstoffmonoxid, welche zu einem erhöhten intrahepatischen Gefäßtonus führt (Matei 2006). Diese Veränderungen und der daraus resultierende Pfortaderhochdruck bezeichnet man als „Forward-Theorie“. Durch den zunehmenden Flusswiderstand, der durch die beschriebenen Leberveränderungen entsteht, bilden sich portosystemische Kollateralen aus. Diese entstehen durch die Reperfusion bereits vorhandener Gefäße oder durch Angiogeneese, ausgelöst durch VEGF (Fernandez 2005; Geerts 2006).

Neben dem erhöhten intrahepatischen Widerstand wird der Pfortaderdruck zusätzlich durch einen erhöhten Zustrom von Blut aus dem Darm in die V. portae verstärkt. Neben einer

Vielzahl anderer, vermehrt vorkommender Vasodilatoren, trägt im Wesentlichen die verstärkt auftretende eNOS dazu bei. Die eNOS ist ein Enzym, welches vornehmlich in der Endothelschicht der Gefäßwände vorkommt und für die Synthese von NO verantwortlich ist. NO selbst bewirkt einen erhöhten Spiegel an cGMP, welches über intrazelluläre Kaskaden zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen und konsekutiv zu einer Vasodilatation der Gefäße führt. Hieraus resultiert eine hyperdynamische Durchblutungssituation (Battista 1997; Cahill 1996; Martin 1998; Whittle 1992). Bei Zirrhotikern ist ebenfalls der Zustrom von Blut aus der Milz in die Pfortader erhöht. Bei gesunden Individuen liegt der absolute Volumenanteil von Blut aus der Milzvene in der Pfortader bei ca. 40%. Patienten mit einer Leberzirrhose weisen eine Steigerung auf 50% auf (Okuda 1984).

Durch die splanchnische Vasodilatation kommt es zu einer hyperdynamischen systemischen Zirkulation mit einer Zunahme des Gesamtblutvolumens (Angeli 1992; Bosch 1980). Klinisch manifestieren sich ein gesteigerter kardialer Auswurf, eine gesteigerte Herzfrequenz (gesteigertes Herzminutenvolumen) und ein erniedrigter arterieller Blutdruck (Blendis 2001; Garcia-Tsao 2003).

Obwohl ein Großteil der Gefäßgebiete von der Vasodilatation betroffen ist, kommt es in anderen Gebieten zu einer verminderten Durchblutung. Neben dem vorrangig betroffenen Gehirn (Dam 1998; Dillon 1995; Guevara 1998a) sowie den Nieren (Gatta 1982; Sacerdoti 1993), ist auch das Muskelgewebe von diesem Effekt betroffen (Maroto et al. 1993).

1.2.3 Hauptkomplikationen der portalen Hypertonie

Hervorgerufen durch die hyperdynamische Kreislauftsituation ergibt sich eine Vielzahl an pathophysiologischen Veränderungen, welche sich in unterschiedlicher Weise klinisch äußern können. Die zwei häufigsten und gleichzeitig auch klinisch relevantesten Symptome sind der Aszites und das Auftreten von Varizen bzw. Blutungen aus diesen gastrointestinalen Umgehungskreisläufen (Wang 2012). Eine weitere schwerwiegende Beeinträchtigung, die nicht nur den Patienten, sondern auch sein direktes Umfeld durch zunehmende Wesensveränderung tangiert, ist die hepatische Enzephalopathie (Bass 2010).

1.2.3.1 Aszites

Aszites ist die häufigste Komplikation der portalen Hypertonie bzw. der dekompensierten Leberzirrhose. Sein Auftreten ist ein prognostisch ungünstiger Faktor. Über 50% der Leberzirrhotiker entwickeln in einem Zehnjahreszeitraum Aszites, wovon nur die Hälfte von ihnen nach der Erstmanifestation einen Zeitraum von 2 bis 5 Jahren (abhängig von der Genese) überlebt (Saadeh 2004; Schouten 2007).

Klinisch präsentiert sich der Aszites durch ein vorgewölbtes Abdomen und im Liegen betont ausladende Flanken sowie durch Gewichtszunahme. Als diagnostischer Standard gilt die Sonographie, welche an den Prädilektionsstellen bereits ab 50 bis 100ml einen Nachweis ermöglicht. Die klinische Untersuchung hingegen ermöglicht einen Nachweis erst ab ca. 1l Flüssigkeit im Abdomen. Mit zunehmender Aszitesmenge kann es durch den verursachten Zwerchfelldruck zu Dyspnoe und Refluxösophagitis kommen (Baccaro 2007; Wiest 2006). Bei jedem neu aufgetretenem Aszites bzw. bei Zunahme eines bekannten Aszites sollte eine diagnostische Aszitespunktion erfolgen, da eine hohe Prävalenz einer SBP besteht. Eine SBP stellt einen prognostisch ungünstigen Faktor dar und muss antibiotisch behandelt werden (Gerbes 2011).

Das Auftreten von Aszites ist meist eine Komplikation des Pfortaderhochdrucks. Dieser verursacht eine Dilatation der peripheren arteriellen Gefäße, woraus sich wiederum eine zentrale Hypovolämie ergibt, die von einer Hypotension begleitet wird. Konsekutiv führen diese von Barorezeptoren registrierten Vorgänge zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und einer Steigerung der kardialen Auswurfleistung. Zusätzlich werden auf hormoneller Ebene Vasokonstriktoren (Katecholamine) ausgeschüttet und das Renin-Angiotensin-System aktiviert. Hieraus resultieren eine Steigerung der Wasser- und Natriumretention und eine Zunahme des Gesamtblutvolumens. Diese Zunahme und die verminderte Proteinsyntheseleistung der zirrhotischen Leber münden in einem signifikanten Abfall des intravasalen kolloidosmotischen Drucks und letztlich im Austritt von Transsudat in das Gewebe (Ödeme) und/oder in die freie Bauchhöhle (Aszites). Die sich so ansammelnde Menge an Aszites kann mehrere Liter betragen (Cardenas 2005; Kuiper 2007; Lerschmacher 2013).

1.2.3.2 Gastrointestinale Blutungen

Eine häufige und potentiell lebensbedrohliche Komplikation der Leberzirrhose bzw. des Pfortaderhochdrucks sind ösophagogastrale Varizenblutungen. Die Prävalenz von Varizen bei Patienten mit Leberzirrhose wird von 30% bis hin zu 70% angegeben. Ungefähr ein Drittel aller Patienten mit Varizen erleiden mindestens eine Blutung im Laufe ihrer Erkrankung (Loffroy 2013). Patienten, die ihre erste Blutungsepisode überleben, haben ein Rezidivblutungsrisiko von über 60% (Garcia-Pagan 2009).

Durch den erhöhten Blutdruck in der Pfortader kommt es zu einem Rückstau im portalvenösen Anteil der abdominalen Blutgefäße und es bilden sich portokavale Anastomosen aus. Ist der Druck in diesen Gefäßen dauerhaft zu hoch ($>12\text{mmHg}$), können die gebildeten Magenfundus- und Ösophagusvarizen rupturieren (Dagher 2001). Eine

Sonderform stellt die Gastropathia hypertensiva dar, bei der sich die kleinen Magenschleimhautvenen erweitern. Diese Form kann ebenfalls potentiell letal bluten (Appenrodt 2009).

Risikofaktoren einer Varizenblutung sind eine fortgeschrittene Leberzirrhose, die Größe der Varizen (mit zunehmenden Durchmesser steigt das Blutungsrisiko), eine bereits stattgehabte Blutung und sogenannte Red Wale Marks (dilatierte Venolen) (Manser 2013). Ein weiterer Risikofaktor ist das Vorhandensein von Red Color Signs (Ektasien der Varizenwand) (Ichikawa 2001).

30% aller Patienten mit einer Leberzirrhose versterben an den Folgen einer akuten gastrointestinalen Blutung (Bai 2009). Um dieser Folge vorzubeugen wird eine primäre bzw. sekundäre Prophylaxe empfohlen (Heller 2007).

1.2.3.3 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist eine metabolisch bedingte Funktionsstörung des zentralen Nervensystems mit einem breiten Spektrum an potentiell reversiblen neurologischen Symptomen, welche im Rahmen von akuten oder chronischen Lebererkrankungen und den Folgen der portalen Hypertonie auftreten können. Diese reichen von leichten kognitiven Störungen, die zum Teil nur bei spezieller neuropsychologischer Testung auffällig werden (minimale HE), über erkennbare Minderung der Bewusstseinslage (Stadium I/II), bis hin zu Bewusstseinsstörung (Stadium III) und Koma (Stadium IV) (Rivera Ramos 2011).

Die offensichtliche HE betrifft 30% bis 45% der Patienten mit einer Leberzirrhose, wobei für die minimale HE sogar von Werten bis 74% ausgegangen werden muss (Chacko 2013; Dhiman 2010).

Die genaue Pathogenese der HE ist noch nicht verstanden und setzt sich wohl aus mehreren Mechanismen zusammen. Der Ammoniak scheint hierbei jedoch eine zentrale Rolle in der Pathogenese einzunehmen. Dieser wird primär über die Harnstoffsynthese der Leber entgiftet. Ist diese Stoffwechselfunktion des Organs gestört bzw. wird vermehrt Blut über Umgehungskreisläufe an der Leber vorbeigeleitet, erhöht sich die freie Konzentration an Ammoniak im Plasma. Die Astrozyten des Gehirns beginnen dann vermehrt den freien Ammoniak aufzunehmen und diesen über Glutaminbildung intrazellulär zu fixieren. Der erhöhte intrazelluläre Glutaminspiegel ist osmotisch wirksam und lässt die Zellen anschwellen, was zu einem geringgradigen Hirnödem mit den geschilderten Folgen führen kann (Cordoba 2001; Bosoi 2013, Seyan 2010).

Ein weiterer häufiger Befund bei Patienten mit einer HE ist die Ablagerung von Mangan im Globus pallidus (Rose 1999). Die Akkumulation von Ammoniak und Mangan verursacht eine

Erhöhung der Dichte von Benzodiazepin-Rezeptoren, welche über weitere Mechanismen zu einem verstärkten GABA-ergen (dämpfenden) Grundtonus im Gehirn führt (Ahboucha 2008; Cagnin 2006). Neuere Untersuchungen zeigen zusätzlich eine neuroinflammatorische (Butterworth 2011) sowie systemische Komponente der hepatischen Enzephalopathie (Bosoi 2014).

Die HE kann durch proteinreiche Nahrung, intestinale Blutungen, Medikamente, Obstipation sowie fieberige Infekte ausgelöst bzw. verstärkt werden (Mas 2006).

1.2.3.4 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom kommt typischerweise bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, fulminantem Leberversagen oder portaler Hypertonie vor. Es handelt sich dabei um akut auftretendes Nierenversagen von nicht vorgeschädigten Nieren, welches durch einen deutlichen Abfall der GFR gekennzeichnet ist. Zugrunde liegt ein verminderter renaler Plasmafluss, bei noch erhaltener Tubulusfunktion ohne Proteinurie. Histologisch lassen sich keine Veränderungen an den betroffenen Nieren nachweisen. Das HRS ist potentiell reversibel (Wadei 2006). Das Syndrom ist eine Ausschlussdiagnose und darf erst gestellt werden, wenn alle anderen infrage kommenden Ursachen nicht vorliegen (Gines 2009). Das HRS wird in Typ I und II unterschieden. Typ I zeichnet sich durch einen raschen und progressiven Verlust der Nierenfunktion aus und ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert (Überlebenszeit ca. 1 Monat). Typ II verläuft langsamer und milder (Überlebenszeit ca. 7 Monate). Die Höhe des MELD-Score gilt als unabhängiger Risikofaktor (Alessandria 2005).

Die pathophysiologischen Grundlagen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Aktuell wird davon ausgegangen, dass die auf die portale Hypertonie konsekutiv folgende Vasodilatation im Splanchnikusgebiet hauptverantwortlich ist. Das dadurch effektiv verminderte Blutvolumen führt in der Niere zu einer kompensatorischen Vasokonstriktion, welche durch das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das Vasopressin und den sympathischen Nervenfasern vermittelt wird. Als Folge der Vasokonstriktion kommt es zu einem verminderten Plasmafluss und einer sinkenden GFR (Gines 2003; Henriksen 1994; Kashani 2008; Schrier 1988).

Das HRS Typ II wird meist durch das Fortschreiten der zugrundeliegenden Lebererkrankung und der vermehrten Aszites hervorgerufen. Das HRS Typ I hingegen hat in ca. 70% der Fälle ein auslösendes Ereignis. Meist sind dies bakterielle Infektionen, gastrointestinale Blutungen, großvolumige Parazentesen oder eine akute alkoholische Hepatitis (Colle 2002).

1.3 Die Leberzirrhose

Die Leberzirrhose tritt in Deutschland mit einer geschätzten Prävalenz von 0,5-0,8% auf (Huber 2001). Die Leberzirrhose ist im Wesentlichen durch den Untergang von vitalem funktionsfähigem Leberparenchym und dem zunehmenden bindegewebigen Umbau der Leber gekennzeichnet. Dieser Umbau führt zu einer Deformation des Lebergefäßsystems sowie zum Shunting von arteriellem und portalvenösem Blut direkt in die Zentralvenen der Sinusoide der Leber. Hierdurch wird der Übertritt des Blutes von den Lebersinusoiden in das angrenzende stoffwechselaktive Parenchym erschwert bzw. verhindert. Zusätzlich wird die Leber zunehmend von fibrotischen Septen durchzogen, welche die verbliebenen stoffwechselaktiven Parenchyminseln von den Zentralvenen trennen. Hieraus ergeben sich zwei schwerwiegende klinische Konsequenzen. Zum einen wird die Stoffwechselleistung der Leber stark eingeschränkt und zum anderen wird der intrahepatische Flusswiderstand aufgrund der zunehmenden Fibrosierung stark erhöht, was letztlich in einer portalen Hypertonie mündet (Schuppan 2008).

Die Leberzirrhose stellt ihrerseits das Endstadium der meisten chronischen Lebererkrankungen dar. Die Erkrankung ist durch einen anfangs asymptomatischen Verlauf („kompensierte Zirrhose“) gekennzeichnet, welcher nach unbestimmter Zeit (abhängig von der jeweiligen Genese) in ein rasch progressives Stadium der „dekompensierten Leberzirrhose“ übergeht. Dieses Stadium ist durch die portale Hypertonie und/oder Leberfunktionsstörungen geprägt. (D'Amico 2006).

In der Bundesrepublik Deutschland sind im Jahr 2011 14.098 Menschen an chronischen Lebererkrankungen (ICD-10 K70, K73-74) verstorben. Hieraus resultiert eine Sterbeziffer von 17,2 Sterbefällen je 100.000 Einwohner. 60% dieser Todesfälle (8.459) sind durch Alkohol verursacht. (Statistisches Bundesamt 2012b) Ein in diesem Zusammenhang hervorzuhebender Fakt ist, dass in Mecklenburg-Vorpommern die Zahl der alkoholbedingten Sterbefälle bei 37,2 je 100.000 Einwohner liegt. Diese Zahl ist doppelt so hoch wie der Bundesdurchschnitt mit 17,9 je 100.000 Einwohner (Statistisches Bundesamt 2012a).

Abbildung 3 führt die Ursachen der Leberzirrhose auf. In Deutschland führt am häufigsten eine Fettlebererkrankung zu einer Leberzirrhose (ethyltoxisch häufiger als nicht ethyltoxisch), gefolgt von den viralen Hepatitiden (Hepatitis C Virus häufiger als B Virus) (Wiegand 2013).

Einleitung

Abbildung 3: Ursachen der Leberzirrhose (nach Wiegand 2013)

<u>Fettlebererkrankungen:</u> <ul style="list-style-type: none">- Ethyltoxisch bedingt- Nicht ethyltoxisch bedingt
<u>Viral:</u> <ul style="list-style-type: none">- Hepatitis B- Hepatitis C- Hepatitis D
<u>Autoimmun:</u> <ul style="list-style-type: none">- Autoimmunhepatitis- primär biliäre Zirrhose- primär sklerosierende Cholangitis- IgG4-Cholangiopathie
<u>Chronische Gallenwegserkrankungen:</u> <ul style="list-style-type: none">- Rezidivierende bakterielle Cholangitis- Gallenwegsstenosen
<u>Kardiovaskulär:</u> <ul style="list-style-type: none">- Budd-Chiari-Syndrom- Rechtsherzinsuffizienz- Morbus Osler
<u>Speichererkrankungen:</u> <ul style="list-style-type: none">- Hämochromatose- Morbus Wilson- Alpha-1-Antitrypsinmangel
<u>Seltene Ursachen:</u> <ul style="list-style-type: none">- Medikamente- Porphyrrie
<u>Unbekannte Ursache:</u> <ul style="list-style-type: none">- kryptogen

1.3.1 Klinik & Diagnostik der Leberzirrhose

Häufig ist die Leberzirrhose eine asymptomatische Erkrankung, da sie keine Schmerzen verursacht und ohne das Auftreten klinischer Symptome auch keinen Verdacht erweckt, der zu einer gezielten Diagnostik führen würde. Die Diagnose einer asymptomatischen Leberzirrhose ist aus diesen Gründen oft ein Zufallsbefund (Schiff 1993). Die klinischen Zeichen der Leberzirrhose reichen vom völligen Fehlen bis hin zur Dekompensation mit deutlichen Symptomen. Die meisten Zeichen treten in der Regel erst im Stadium der dekompensierten Leberzirrhose auf.

In der Regel treten in der Frühphase der Erkrankung unspezifische Symptome wie allgemeine Müdigkeit und Leistungsminderung auf. Manche Patienten verspüren zudem ein Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, welches von Meteorismus begleitet sein kann. Ein weiteres häufiges Symptom ist das Auftreten von sogenannten Leberhautzeichen, z.B. Spider naevi, Caput medusae oder das Palmar- und Plantarerythem. Bei der klinischen Untersuchung lässt sich unter Umständen eine irreguläre und harte Oberfläche der knotig umgebauten Leber palpieren, ebenso eine durch die portale Hypertension vergrößerte Milz. Mit fortschreitender Dekompensation treten klinisch relevante bzw. behandlungsbedürftige Symptome der Erkrankung in den Vordergrund. Zu nennen sind hierbei vor allem die hepatische Enzephalopathie, der Aszites (klinisch auffällig ab II) und die Ausbildung von Umgehungskreisläufen und deren mögliche Blutungen. Im Laufe der Erkrankung kommt es bei über 50% der Patienten zu Muskelschwund sowie Gewichtsverlust, was durch die katabole Stoffwechsellaage der erkrankten Leber bedingt ist (Bircher 1999; Schiff 1993; Sherlock 2011). Als Ausdruck der ebenfalls begleitend auftretenden hormonellen Störungen kann es bei Männern zu einer Gynäkomastie sowie zum Verlust der Sekundärbehaarung und zu einer Hodenatrophie kommen. Bei Frauen können Menstruationsstörungen als Zeichen der hormonellen Dysbalance auftreten (Codes 2007).

Die Leberbiopsie ist der Goldstandard in der definitiven Diagnose der Leberzirrhose und Abklärung ihrer Ätiologie. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine nicht-invasiven Diagnosemethoden, die mit der Aussagekraft und der Verlässlichkeit der Gewebebiopsie und deren Auswertung konkurrieren können (Tannapfel 2012).

1.3.2 Laborwerte der Leberzirrhose

Biochemisch manifestiert sich eine Leberzirrhose durch die zunehmend verschlechterte hepatische Entgiftungsfunktion und einer reduzierten Syntheseleistung des Organs. Problematisch ist hierbei, dass sich die Laborwerte meistens erst dann deutlich verändern, wenn sich die Erkrankung des Organs bereits in einem relativ weit fortgeschrittenen Stadium befindet. So korrelieren Laborparameter – gerade am Anfang der Erkrankung – nicht mit dem realen Erkrankungsgrad.

Als Ausdruck der sich verschlechternden Entgiftungsleistung des Organs zeigen sich in erster Linie ein erhöhtes Bilirubin und ein Anstieg des Ammoniaks im Plasma.

Für die abnehmende Syntheserate der Leber stehen in erster Linie ein vermindertes Albumin und ein erhöhter INR (verlängerte Blutungszeit durch verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren V/VII).

ASAT und ALAT sind in der Regel im Normbereich oder leicht erhöht (Bircher 1999; Schiff 1993; Sherlock 2011). Durch die veränderte Leberarchitektur und die Cholestase in den Regeneratknoten der Leber kommt es häufig zu einer Induktion der Gamma-GT und/oder der alkalischen Phosphatase (Silva 2004). Als weitere veränderte Laborwertparameter finden sich erhöhte Immunglobuline (hauptsächlich der Klasse IgG) durch den Kontakt von stimulierten Plasmazellen mit portalvenös geschuntetem Blut welches mit intestinalen Antigenen beladenen ist (Triger 1973).

Bei unklarer Genese der Leberzirrhose ist eine weitere Labordiagnostik notwendig, um immunologische und virologische Parameter zur näheren Bestimmung zu akquirieren (Gressner 2009; Wald 2007).

Ein spezifischer Marker für die alkoholische Leberzirrhose hat sich bis heute nicht etablieren können, da sich die Sensitivität und/oder Spezifität der einzelnen verfügbaren Werte als zu gering erwiesen haben (Hannuksela 2007).

1.3.3 Bildgebung in der Leberzirrhosedagnostik

Das in allen wesentlichen bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT und MRT) morphologisch gleiche und auffälligste Kriterium für eine Leberzirrhose ist die buckelige und irreguläre Organoberfläche. Ein ebenfalls häufiger Befund in der Bildgebung ist der Kontaktverlust der Leber zur Bauchdecke, bedingt durch die zunehmende Atrophie des rechten Leberlappens. Für die Erstdiagnose der Leberzirrhose eignet sich am besten die MRT, welche bereits ohne Zugabe von Kontrastmittel eine verlässliche Diagnose ermöglicht. Als bildgebendes Mittel zur Verlaufskontrolle eignet sich am ehesten die Duplexsonographie, welche im B-Bild eine verlässliche Beurteilung der Veränderungen des Organs bzw. dessen Umfelds (z. B. Aszites und Milzgröße) gewährleistet und darüber hinaus im Duplex-Modus eine sichere Einschätzung der Gefäß- und Blutflussverhältnisse ermöglicht (Hammerstingl 2001). Dieses kombinierte Vorgehen ermöglicht zusätzlich auch eine Abklärung anderer kausaler Ursachen einer portalen Hypertension (z.B. Budd-Chiari-Syndrom oder Pfortaderthrombose) (Vogt 2005).

Die Sonographie eignet sich zudem sehr gut für das Screening nach fokalen Leberläsionen (Salgia 2014). Dies ist insofern von großer Wichtigkeit, da das hepatozelluläre Karzinom in 70-90% der Fälle auf dem Boden einer vorbestehenden Leberzirrhose entsteht (Huber 2001). Leberläsionen größer als 2cm in Kombination mit einer bestehenden Leberzirrhose sind zu 80% ein HCC (Dietrich 2013; El-Serag 2011).

1.4 Therapieoptionen bei portaler Hypertonie

Die Therapie der portalen Hypertonie sollte nach Möglichkeit immer kausal erfolgen. In der Regel bedeutet dies für die Patienten eine Lebertransplantation, welche jedoch in den meisten Fällen durch den Mangel an Spenderorganen keine durchführbare Therapieoption darstellt. Ziel sollte deshalb eine optimale symptomatische Behandlung der Grunderkrankung und deren Folgen sein.

1.4.1 Generelle Therapiemaßnahmen

Als wichtigste Allgemeinmaßnahme für alle Symptome gilt die Vermeidung der auslösenden Noxe und aller anderen leberbelastenden bzw. -toxischen Stoffe, wie z.B. entsprechender Medikamente und vor allem von Alkohol. Darüber hinaus scheint der Verzicht auf Zigaretten sinnvoll zu sein, da diese die Fibrosierung des Organs zusätzlich fördern (Zein 2011). Grundsätzlich sollte der Patient einen gesunden Lebensstil pflegen, der genügend Bewegung und eine optimale Ernährung (vor allem Eiweiße und Vitamine) gewährleistet. Zudem zeigen Studien, dass sich der Konsum von koffeinhaltigem Kaffee günstig auf den Schweregrad der Fibrose auswirkt (Modi 2010).

1.4.2 Spezifische Therapiemaßnahmen bei Aszites

Je nach Mobilisierbarkeit des Aszites wird den Patienten eine Zurückhaltung des Konsums bzw. ein Verzicht von Kochsalz angeraten. Wegen der renalen Hyperreninämie wird die Gabe von Spironolacton standardmäßig empfohlen. Kommt es unter Aldosteronantagonisten nicht zu einem ausreichenden Therapieansprechen, sollte die Therapie um ein Schleifendiuretikum erweitert werden. Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichend greifen (therapierefraktärer Aszites), kann man wiederholt Parazentesen durchführen (Gerbés 2011). Bei entnommenen Aszitesmengen über 5l sollte jedoch anschließend Albumin substituiert werden (Sola-Vera 2003).

Bei therapierefraktären Situationen sollte nach Möglichkeit eine TIPS-Anlage erfolgen, da sich dieser gegenüber wiederholten Parazentesen als überlegen erwiesen hat (Rössle 2000; Salerno 2004). Zusätzlich scheint sich eine rechtzeitige Implantation positiv auf das transplantationsfreie Überleben auszuwirken (Salerno 2004; Salerno 2007).

1.4.3 Spezifische Therapiemaßnahmen bei HE

Das Therapieziel ist es, die Menge an neurotoxischen Substanzen und deren Neubildung weitgehend zu verhindern. Eingesetzt und in ihrer Wirkung belegt sind hierfür das Disaccharid Lactulose und das Antibiotikum Rifaximin. Beide Stoffe sind im Darm nicht

bzw. kaum resorbierbar und verändern das Darmmilieu dahingehend, dass die bakterielle Toxinbildung minimiert wird. Hierdurch können rekurrende HE-Episoden erfolgreich verhindert werden (Bass 2010; Sharma 2009). Für Rifaximin belegen Studien, dass sich additiv zur HE-Prophylaxe die psychomotorische Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhöhen (Bajaj 2011; Sidhu 2011). Rifaximin ist für diese Indikation jedoch derzeit in Deutschland nicht zugelassen.

Die früher angeratene strenge Proteinrestriktion wird heute nicht mehr empfohlen, da sie zu einem vermehrten katabolen Proteinstoffwechsel führt und den Ernährungs- und Allgemeinzustand negativ beeinflusst (Gerbes 2011). Auch eine Gabe von Prä- und Probiotika ist kritisch zu sehen, da sie zwar den Ammoniakspiegel senken, ihre klinische Relevanz jedoch bisher nicht belegbar ist (McGee 2011).

1.4.4 Spezifische Therapiemaßnahmen bei Varizenblutungen

Die aktive Varizenblutung ist eine Domäne der endoskopischen Ligatur. Sie wird standardmäßig durchgeführt und ist in den meisten Fällen erfolgreich. Supportiv wird eine vasoaktive Behandlung durchgeführt und der Patient prophylaktisch mit Antibiotika versorgt, um eine spätere Infektion zu verhindern (Augustin 2011; Chavez-Tapia 2011; Franchis 2010). Sollten sich die Blutungen nicht stoppen lassen, so ist eine Notfall-TIPS-Anlage zur portalen Drucksenkung ein probates Mittel.

Den Standard in der Prophylaxetherapie bildet derzeit die wiederholte Ligatur in Kombination mit einem nichtselektiven Betablocker (Franchis 2010; Funakoshi 2010). Eine neuere kontrollierte Studie belegt jedoch ebenfalls den hohen Nutzen einer frühen TIPS-Anlage (72h nach Blutung) bei Patienten mit einem dekompensierten Leberleiden (García-Pagán 2010).

Bei wiederholten Blutungen sollte die Möglichkeit einer elektiven TIPS-Anlage erwogen werden (Gerbes 2011). Der TIPS stellt die effektivste Form der Rezidivblutungsprophylaxe dar und senkt das Risiko einer erneuten Blutung auf 15-20% innerhalb von 24 Monaten (Zheng 2008).

1.4.5. Spezifische Therapiemaßnahmen bei HRS

Allgemein sollten nephrotoxische Substanzen (insbesondere Diuretika) vermieden bzw. abgesetzt werden, um eine weitere Verschlechterung zu verhindern. Renale Vasodilatoren zeigen keine Verbesserung der GFR und eignen sich daher nicht für eine Therapie (Barnardo 1970; Soper 1996). Ein weiterer Ansatz auf pathophysiologischer Ebene ist der Einsatz von systemischen Vasokonstriktoren. So verbessert Ornipressin bei ca. 50% der Patienten mit HRS Typ I die Nierenfunktion, ruft jedoch bei über 35% der behandelten Patienten

ischämische Komplikationen hervor (Guevara 1998). Die Behandlung mit Terlipressin zeigt zwar eine Verbesserung des Serumkreatinin, jedoch keinen Überlebensvorteil (Colle 2002). Insgesamt zeigen Vasokonstriktoren weder für Typ I noch für Typ II einen langfristigen Überlebensvorteil (Gluud 2010).

Die Möglichkeit von Nierenersatzverfahren sollte kurzfristig erwogen werden, jedoch zeigen auch diese langfristig keinen Überlebensvorteil (Witzke 2004).

Eine TIPS-Anlage verbessert hingegen prinzipiell die Hämodynamik und Natriurese. In Studien konnte bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten mit HRS eine verbesserte Nierenfunktion und ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Brensing 2000; Guevara 1998b; Testino 2003).

1.4.6 Der TIPS als Therapiemaßnahme

Der TIPS stellt zwar keine kausale Behandlung in Bezug auf die zugrundeliegende Leberzirrhose dar, er ist jedoch eine effektive Methode, um die portale Hypertension zu behandeln. Im klinischen Alltag ist der TIPS bei der Behandlung von nicht beherrschbaren und rezidivierenden Varizenblutungen, therapierefraktären Aszites sowie dem hepatischen Hydrothorax etabliert. Weitere Einsatzgebiete sind das hepatorenale Syndrom, das Budd-Chiari-Syndrom und Pfortaderthrombosen (Anderson 2010; Han 2011; Hidajat 2005; Safka 2005).

Die optimale Höhe der Drucksenkung wird weiterhin diskutiert. Anfangs galt eine Drucksenkung von <12 mmHg als zwingend notwendig (Garcia-Tsao 1985; Groszmann 1990; Stanley 1998). Neuere Studien deuten hingegen daraufhin, dass eine Erniedrigung des PSG um $> 50\%$ (Biecker 2007; Rössle 2001) bzw. $> 20\%$ (Feu 1995) des Ausgangswertes ausreichend seien.

1.4.6.1 TIPS-Kontraindikationen

Abbildung 4 zeigt die Kontraindikationen auf, die eine TIPS-Anlage verhindern bzw. zu einer kritischen Indikationsstellung führen müssen.

Abbildung 4: TIPS-Kontraindikationen (nach Boyer 2010)

Absolute KI:	Relative KI:
Herzinsuffizienz	Hepatom (besonders zentral)
Pulmonale Hypertonie (>45 mm Hg)	Obstruktion aller Lebervenen
Multiple Leberzysten	Pfortaderthrombose
Unkontrollierte Sepsis	Koagulopathie (INR > 5)
Cholestase	Thrombozytopenie
Primäre Blutungsprävention	

1.4.6.2 Komplikationen der TIPS-Anlage

Abbildung 5 zeigt eine Auflistung der in der Literatur häufigsten Komplikationen.

Abbildung 5: TIPS-Komplikationen (nach Fidelman 2012)

Transkapsuläre Punktion:	33%
Punktionsbedingte Blutungen:	1-2%
Neue/verschlechterte Enzephalopathie:	30-46%
Verschlechterung der Leberfunktion:	10%
Stentstenosen:	18-78%

Die häufig beobachteten Stenosen sind auf eine Intimahyperplasie zurückzuführen, welche durch das Trauma der PTA hervorgerufen wird. Die Schwere des Traumas korreliert dabei mit der späteren Gefäßwandreaktion (Dolmatch 2007; Saxon 1996; Teng 1998). Um das Risiko einer eventuellen späteren HE zu minimieren, muss eine Balance zwischen Shuntvolumen und den Risiken einer hypertensiven Folgereaktion gefunden werden.

2. Zielsetzung

Der TIPS stellt eine etablierte Alternative zur alleinigen konservativen Therapie, endoskopischen Varizenkontrolle, Parazentesen und chirurgischen Shuntoperationen dar, mit dem die portale Hypertonie kontrolliert werden kann. Sein Indikationsspektrum wird stetig erweitert. Die überwiegende Zahl der Studien, insbesondere zu Langzeitergebnissen, beschäftigt sich hierbei meist alleinig mit der Kontrolle bzw. dem Ausbleiben von Symptomen der portalen Hypertonie, wie z.B. Aszites oder Varizenblutungen. Die Wirksamkeit in der Behandlung dieser einzelnen Symptomkomplexe ist meist gut erforscht. Relativ wenige Untersuchungen liegen hingegen zum einen zu den laborchemischen Veränderungen in der Zeit nach Etablierung des Shunts vor sowie zum anderen dazu, inwiefern eine Veränderung der Laborwerte zu einer Änderung im Risikoprofil des Patienten führen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, ein Bild von den stattfindenden Veränderungen systemischer Laborparameter im zeitlichen Verlauf der Erkrankung nach Behandlung mit einem TIPS zu erlangen und eventuelle Auffälligkeiten aufzudecken. Dies soll helfen den Verlauf der Erkrankung nach einer TIPS-Implantation – und zwar unabhängig von einzelnen Symptomen welche Thema vieler bereits publizierter Arbeiten war – objektivierbar zu erfassen und die Änderung der Morbidität laborchemisch zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Analyse der im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2007 bis 2011 mit einem TIPS behandelten Patienten durchgeführt. Dieses Kollektiv repräsentiert dabei ein klinisches Standardkollektiv, wie es im Krankenhausalltag überall vorkommen kann, ohne zuvor für die Zwecke einer Studie selektiert worden zu sein. Dies stellt die Grundlage für eine klinische Verallgemeinerbarkeit dar.

Im Speziellen untersucht die Arbeit ob und, wenn ja, wie sich die Profile für die Morbidität und Mortalität der behandelten Patienten, gemessen an den modernen laborchemischen Score-Werten MELD und MELD-Na, im zeitlichen Verlauf nach einer TIPS-Implantation veränderten. Zudem sollen die erzielten Ergebnisse analysiert werden, um mögliches Verbesserungspotential im Rahmen der TIPS-Anlage und Nachsorge zu evaluieren.

Das Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Dissertation ist die Auswertung des MELD-Na Wertes, der in dieser Kollektivstärke und einem Nachbeobachtungszeitraum von über 2 Jahren, zu diesem Zeitpunkt noch nicht publiziert wurde.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die Datenerfassung und –analyse wurden alle Patienten mit einem Alter von über 18 Jahren eingeschlossen, denen zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2011 am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock ein TIPS angelegt wurde. Insgesamt handelt es sich hierbei um 179 Patienten, bei welchen in diesem Zeitraum eine Erstanlage durchgeführt wurde (Revisionseingriffe bei vorheriger Erstanlage wurden nicht eingeschlossen). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Eingriffs 56,2 Jahre, der Median lag bei 56 Jahren. 71,5% waren männlich, 28,5% weiblich. Bei 6,7% der Patienten erfolgte der Eingriff als Notfalleingriff.

Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde retrospektiv analysiert. Durch eine vorhergehende Datenbankabfrage und deren Auswertung konnten die einzelnen Patienten ermittelt werden und deren Daten in einer eigens für diese Dissertation angefertigten Datenbank anonymisiert gesammelt werden. Nach der Datenerfassung wurde eine deskriptive und eine explorative Analyse der gesammelten Daten durchgeführt.

3.1.1 Laborchemische Parameter

Die laborchemischen Ausgangswerte der Patienten finden sich in *Tabelle 1 und 2*. Für diese Arbeit wurden ausschließlich der MELD-Score und der MELD-Na-Score verwendet.

8 Patienten litten an einer ausgeprägten Niereninsuffizienz und waren aufgrund dessen dialysepflichtig. Dieser Umstand wurde bei der Berechnung des Score-Wertes berücksichtigt.

Tabelle 1: MELD-Score Männer

Männer	MELD vor Eingriff	MELD-Na vor Eingriff
Mittelwert	15	19
Minimum	6	6
Maximum	35	36
25	10	14
Perzentile 50	14	17
75	18	22

Tabelle 2: MELD-Score Frauen

Frauen	MELD vor Eingriff	MELD-Na vor Eingriff
Mittelwert	13	16
Minimum	7	8
Maximum	24	26
25	9	12
Perzentile 50	12	15
75	17	19

3.1.2 MELD-Score als Laborparameter

Für die vorliegende Arbeit wurden aus den Patientenakten alle erforderlichen Daten gesammelt, um den MELD und MELD-Na-Score berechnen zu können. Dies sind namentlich das Gesamtbilirubin, das Serum-Kreatinin sowie das Serum-Natrium und die Blutgerinnungszeit. Letztere wurde in der standardisierten Variante des INR ermittelt. Ebenfalls wurde erhoben, ob der Patient in den letzten 2 Wochen vor der Blutentnahme dialysiert wurde. Anhand dieser Parameter wurden anschließend die entsprechenden Werte berechnet.

3.1.2.1 MELD-Score

Die Grundlage zum heute verwendeten MELD-Score wurde im Jahr 2000 von Malinchoc et al. von der Mayo Clinic (Rochester, USA) gelegt. Das Ziel ihrer Arbeit war es valide Parameter für schwere Lebererkrankungen benennen zu können, welche neben dem Schweregrad der Erkrankung, auch eine verlässliche postoperative (post TIPS) Überlebenswahrscheinlichkeit für die nächsten 3 Monate ausdrücken können sollten. Zu diesem Zweck wurden Patienten untersucht, welche eine elektive TIPS-Anlage erhalten hatten. Die Auswertung der Studie zeigte, dass sich die Konzentration von Serumkreatinin und Serumbilirubin, der INR sowie die zugrundeliegende Ursache der Lebererkrankung sich als derartige prädiktive Marker eignen (Malinchoc 2000). Im Jahre 2001 zeigten Kamath et al. an 4 heterogenen Gruppen von Patienten, dass sich der MELD-Score auch unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie der Lebererkrankung zuverlässig anwenden lässt (Kamath 2001). Seitdem wird die Ursache der Erkrankung nicht mehr berücksichtigt und das mathematische Modell des MELD-Score auf die momentan gültige Version justiert.

$$\text{MELD} = 9,57 * \ln(\text{SKreatinin in mg/dl}) + 3,78 * \ln(\text{Bilirubin ges. in mg/dl}) + 11,2 * \ln(\text{INR}) + 6,43$$

Der MELD-Score reicht von 6 bis 40 Punkten, wobei eine steigende Punktzahl einer erhöhten 3-Monatsmortalität bzw. einem erhöhten Schweregrad der Erkrankung entspricht. Bedingt durch diese Eigenschaften ist der MELD-Score 2002 von der UNOS als maßgeblicher Score für die Vergabe von Spenderlebern eingeführt worden (Wiesner 2003). Die Einführung des Scores führte zu einer Abnahme der Mortalität für Patienten auf der Warteliste von ca. 15%, was der besseren Priorisierung bei der Vergabe der verfügbaren Organe zuzuschreiben ist (Kamath 2007). Die europäische Vergabestelle Eurotransplant verwendet den MELD-Score seit 2003 als Vergabekriterium.

Der MELD-Score hat sich darüber hinaus dem Child-Pugh-Score bei der Überlebenswahrscheinlichkeitsvorhersage für Patienten mit einem TIPS als überlegen gezeigt (Fejfar 2006; Schepke 2003). Ein weiterer Vorteil des MELD-Score ist seine

Objektivierbarkeit, da er keine subjektiven Parameter, wie z.B. der Child-Pugh-Score, mit in die Bewertung einschließt.

3.1.2.2 MELD-Na-Score

Im Jahr 2006 stellten Biggins et al. fest, dass der MELD-Score, ergänzt um den Parameter der Serum-Natrium-Konzentration, eine noch verlässlichere Methode für die Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit schwer leberkranker Patienten darstellt als der MELD-Score allein (Biggins 2006). Daraufhin untersuchten Kim et al. die gesamte Warteliste für eine Spenderleber in den USA und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Score, erweitert um das Serum-Natrium, eine bessere Abschätzung ermöglicht und die Sterblichkeit vor Transplantation durch eine gezieltere Verteilung der Organe um 7% verringern kann (Kim 2008).

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} - \text{Na} - [0,025 * \text{MELD} * (140 - \text{Na})] + 140$$

Der MELD-Na-Score wird nur von einer Hyponatriämie beeinflusst und kann in diesem Fall bis zu 13 Punkte vom MELD-Score nach oben differieren, was einer stark erhöhten Sterblichkeitswahrscheinlichkeit entspricht. Die Spannweite des Scores reicht ebenfalls von 6 bis 40 Punkten.

Abbildung 6 zeigt die Score-Werte und die entsprechende statistische 3-Monats-Mortalität.

Abbildung 6: MELD-Score-Äquivalente

MELD-(Na)-Score	10	15	22	24	26	28	29	30	32	33	35	36	37	38	40
3-Monats-Mortalität	2%	5%	15%	21%	28%	37%	43%	49%	61%	68%	80%	85%	90%	93%	98%

3.2 Methoden

3.2.1 Sonographische Voruntersuchung

Alle elektiv geplanten Patienten wurden vor der TIPS-Anlage sonographisch untersucht, um ihre Eignung für einen Shunt zu ermitteln. Maßgeblich bei der Untersuchung waren neben dem Ausschluss von eventuellen Kontraindikationen, eine Übersicht der anatomischen Verhältnisse sowie des (peri-)hepatischen Gefäßstatus des Patienten. Bei Notfallpatienten wurde je nach Dringlichkeit auf eine Voruntersuchung verzichtet.

3.2.2 Ablauf einer Standard-TIPS-Implantation

Alle elektiven Eingriffe wurden dabei nach folgendem Standardprotokoll durchgeführt.

Die Eingriffe erfolgten in Analgosedierung (Piritramid und Midazolam) und Lokalanästhesie. Außerdem erhielten die Patienten 3000-5000 Einheiten Heparin zur Antikoagulation periinterventionell. Zusätzlich waren die Patienten zur Überwachung der Vitalparameter an eine Pulsoxymetrie angeschlossen.

Als Zugangsweg wurde die V. jugularis interna dextra in Seldingertechnik punktiert. In diese wurde bei Verwendung eines E-Luminexx®-Stent (Firma Bard) eine 8F Schleuse eingeführt und anschließend die V. hepatica dextra sondiert (war die Anlage eines Viatorr®-Stents (Firma Gore®) geplant, erfolgte später der Wechsel auf eine 10F Schleuse (Firma Cook).

Über einen Führungsdraht wurde nun eine modifizierte Ross'sche Nadel (Firma Optimed®), welche zurückgezogen in einem Hüllkatheter zum Schutz der Gefäßwände lag, vorgeschoben. Beim Erreichen der gewünschten Punktionsstelle wurden der Katheter und der Führungsdraht zurückgezogen und die Nadel dadurch freigesetzt. Unter der dreifachen Kontrolle von Ultraschall, Durchleuchtung und Aspiration mittels einer aufgesetzten Spritze am Ende der Nadel, wurde (meist) der rechte Pfortaderast transparenchymal punktiert.

Nach dem sicheren Platzieren der Nadel im Pfortaderast, wurde über einen zuvor eingebrachten Führungsdraht ein Ringkatheter in die V. lienalis vorgeführt und eine Kontrastmittelübersichtsaufnahme angefertigt. Anschließend wurde der Katheter in der V. portae platziert und eine portale Blutdruckmessung durchgeführt. Die Messung des ZVD erfolgte analog in der V. cava superior.

Zeigten sich in der angefertigten Übersichtsaufnahme hepatofugale Umgehungskreisläufe, so wurden diese standardmäßig vor der Implantation des Stents mit einem Histoacryl-Lipiodolgemisch verschlossen, um den Blutzustrom zur Leber zu erhöhen und das Risiko einer Blutung bzw. Rezidivblutung sowie eines frühen Stentverschlusses zusätzlich zu verringern.

Anschließend wurde ein Amplatz®-Draht (Firma Boston Scientific®) in der V. lienalis platziert und der Katheter entfernt. Über den Draht wurde ein Ballonkatheter in den zuvor geschaffenen Parenchymstichkanal der Leber geführt. Das proximale Ende kam in der V. hepatica und das distale Ende in der V. portae zum Liegen. Nach korrekter Positionierung des Ballons wurde dieser expandiert, um den Trakt aufzuweiten. Nach erfolgreicher Aufdehnung des Traktes wurde standardmäßig ein E-Luminexx®-Stent implantiert und anschließend auf 8mm Durchmesser anmodelliert. War es aufgrund von Anatomie oder Eingriffsbedingungen erforderlich, wurden weitere Stents verwendet, um das erforderliche Ergebnis zu erreichen.

Konnte die Implantation erfolgreich abgeschlossen und ein dauerhafter Shunt etabliert werden, wurde eine erneute Druckmessung durchgeführt. Hierbei sollte ein PSG von unter 12

mmHg erreicht werden. Andernfalls wurde der Stenttrakt stärker aufgedehnt, um den Druck weiter zu senken. Wurde der angestrebte Druckgradient erreicht, erfolgte eine abschließende Kontrollangiographie. Zeigten sich hier keine weiteren behandlungsbedürftigen Komplikationen (verbliebene Varizen, Stentstenosen, Stentknicken oder Abflussbehinderungen), wurde der Eingriff abgeschlossen und ein ZVK angelegt.

Die Patienten wurden nun stationär weiter überwacht und für drei Tage mit einem niedermolekularen Heparin (z.B. Clexane bzw. einem Heparin-Perfusor bei Niereninsuffizienz) antikoagulatorisch behandelt. Nach diesen ersten drei Tagen erhielten die Patienten nur noch Acetylsalicylsäure als Antikoagulanzen.

3.2.3 Notfallanlage eines TIPS

Bei Notfallpatienten, deren ösophagogastrale Blutungen endoskopisch nicht zu stillen waren, wurde prinzipiell nach demselben Standardschema verfahren.

3.2.4 Invasive Blutdruckmessung

Die invasive Blutdruckmessung zur Erfassung des PSG vor und nach Shuntanlage wurde jeweils mit einem Katheter manuell in der V. portae und der V. cava superior durchgeführt. Aus den jeweils erfassten Druckkurven wurde der jeweilige Mittelwert erhoben und dokumentiert. Der PSG wurde anschließend aus den beiden Mittelwerten errechnet ($PVD - ZVD = PSG$). Der PSG vor Intervention, abzüglich des PSG nach der Intervention, entspricht somit direkt der Drucksenkung nach der Shuntanlage.

3.2.5 Nachsorge der Patienten

Nach dem erfolgten Eingriff wurden die Patienten in der Regel am Folgetag mittels FKDS untersucht, um die Shuntfunktion zu beurteilen und eventuelle Stenosen oder Frühverschlüsse erkennen zu können. Hierbei wurden die Flussgeschwindigkeit (cm/s) im Shunt, das Flussvolumen (l/min) durch den Shunt, die Flussgeschwindigkeit sowie die Flussrichtung in der V. portae ermittelt.

Die weitere Nachsorge fand, falls zwischenzeitlich keine Komplikationen auftraten, im ersten Jahr nach drei, sechs und zwölf Monaten nach erfolgreicher Implantation statt. Danach erfolgte die Wiedervorstellung jährlich. Die Patienten erhielten in der Nachsorge routinemäßig eine FKDS im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Uni Klinik Rostock sowie eine Untersuchung und Laborwertkontrolle in der gastroenterologischen Hochschulambulanz der Universität Rostock.

Wurden in den Untersuchungen klinische Auffälligkeiten, Aszites, Ösophagusvarizen oder andere endoskopische Zeichen einer portalen Hypertonie, Stentstenosen, Stentverschlüsse oder Flussraten unter 50% des jeweiligen Ausgangswertes festgestellt, so erfolgte in Abhängigkeit von der primären klinischen Indikation (Aszites, Blutung, HRS, HE) und deren Wiederauftreten eine invasive Druckmessung, Kontrollportographie und ggf. eine Revision.

3.3. Stenttypen

Prinzipiell gibt es verschiedene Typen von Stents, die für eine TIPS-Anlage in Frage kommen. Sie unterscheiden sich in ihrem Aufbau, dem verwendeten Material und der Handhabung bei der Implantation.

3.3.1.1 Ungecoverte Stents

Der in Rostock standardmäßig verwendete E-Luminexx™ Stent (Bard®) ist ein ungecoverter Stent. Er besteht wie die meisten modernen Stents aus Nitinol (einer Nickel-Titan-Legierung) und bildet ein Gittergerüst von definierter Länge sowie Durchmesser. Die Oberflächenbeschaffenheit gewährleistet einen annähernd laminaren Blutfluss. Der Stent ist auf einem Trägerkatheter montiert und von einem Hüllkatheter umschlossen. Durch Zurückziehen des Hüllkatheter wird der Stent freigesetzt und nimmt seine definierte Form ein (selbstexpandierender Stent). Ist der Stent zu mehr als 2/3 freigesetzt, ist eine Positionsänderung nicht mehr möglich. Als Platzierungshilfe befinden sich am proximalen und distalen Ende des Stents röntgendichte Tantalmarkierungen. Die Stents können überlappend gelegt werden, so dass z.B. eine Verlängerung des Stenttraktes möglich ist.

3.3.1.2 Viatorr-Stentgraft

Der Viatorr®-Stent (Gore®) wurde speziell für die Indikation TIPS entwickelt und eignet sich für Neuanlagen und Revisionen. Er besteht aus einem Gerüst aus Nitinol und ist aus zwei unterschiedlichen selbstexpandierenden Bereichen aufgebaut. Sein längerer Anteil (verschiedene Längen wählbar) ist mit einer PTFE-Membran beschichtet und für den intrahepatischen Trakt vorgesehen. Die Membran soll die Fibroblasten an einer überschießenden Proliferation hindern, welche die Gefahr einer Intimahyperplasie birgt und somit zu einer späteren Stenose führen kann. Darüber hinaus sollen auch entstandene Gallelecks abgedichtet werden, da die Gallensäure eine stark thrombogene Wirkung besitzt.

Der zweite Bereich (2cm Länge) besitzt keine Membran und ist für die Portalregion vorgesehen. Der Viatorr® sitzt auf einem Trägerkatheter und wird durch das Zurückziehen

des Hüllkatheters implantiert. Am distalen und proximalen Ende des gecoverten Anteils befinden sich Goldmarkierungen als Implantationshilfe. Der Viatorr® besitzt eine hohe Radialkraft.

3.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Nach der Ermittlung aller mit einem TIPS versorgten Patienten im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2011, erfolgte eine retrospektive Datenerfassung anhand der Auswertung der Anlage- und Nachsorgebefunde sowie Krankenblätter. Bei fehlenden Akten wurde versucht diese zu ermitteln und die fehlenden Daten zu erheben. Dies beinhaltete die Suche der Akte auf den jeweiligen Stationen, den einzelnen Archiven des Krankenhauses sowie der Recherche in der Krankenhausambulanz. Bei einem „lost to follow-up“ wurde der zuletzt bekannte Hausarzt kontaktiert und ermittelt ob der Patienten noch lebte oder bereits verstorben (Todesdatum) war. Für die radiologischen Befunde wurde das Programm Centricity RIS 4.1 der Firma GE® verwendet. Labordaten wurden – soweit möglich – über das SAP®-Modul Lauris erfasst, ansonsten aus den jeweiligen Patientenakten. Die Speicherung der erhobenen Daten wurde mit einer speziell für diese Dissertation konzipierten Datenbank und dem Programm Microsoft® Excel 2007 realisiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 20 von IBM®, für dessen Benutzung zuvor ein Einführungskurs im Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock belegt wurde. Die Überlebenszeitanalyse (Gesamtüberleben) wurde nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Signifikanztestung der Blutdruckverläufe und der Laborwerte erfolgte mit dem t-Test für verbundene Stichproben. Die Korrelationsanalysen wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt. Eine verallgemeinerbare statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Die verwendeten Grafiken, Tabellen und Abbildungen wurden mit den Programmen Microsoft® Excel 2007 und SPSS 20 von IBM®, teils automatisch und teils manuell, erstellt und bearbeitet.

Wurde der Boxplot als grafische Darstellung verwendet und keine weiteren Angaben gemacht, so stellen die unteren bzw. oberen Begrenzungen der Box die 25 bzw. 75% Perzentile dar. Der waagerechte Balken mittig der Box ist der Median. Die Whisker an den Boxen begrenzen jeweils das 1,5-fache des Interquartilabstandes. Ausreißer werden durch Punkte und Extremwerte als Sternchen dargestellt.

3.4.1 Stammdaten

Von jedem Patienten wurde Patienten-ID, Geburtsdatum, Geschlecht, Zeitpunkt der Intervention (und eventuellen Revision) und der Hausarzt dokumentiert. Darüber hinaus wurden relevante klinische sowie benötigte Labordaten erfasst.

3.4.2 Ätiologie

Die jeweilige Genese wurde den Krankenakten entnommen und in der Datenbank erfasst (siehe hierzu *Tabelle 5: Detaillierte Darstellung der Genese, Seite 33*).

3.4.3 Indikationsstellung

Die Indikation für die TIPS-Anlage wurde der jeweiligen Überweiseranforderung entnommen, mit den klinischen Angaben abgeglichen und in der Datenbank erfasst.

3.4.4 Interventionsdaten

Aus den Befunden zur TIPS-Anlage wurden die gemessenen Blutdruckwerte, die verwendeten Stenttypen und deren Anzahl, die Stentgröße (Durchmesser & Länge in mm), die Aufdehnungsweite des implantierten Stents, die Heparinabgabe sowie das Vorhandensein von Varizen und deren Embolisation entnommen.

3.4.5 FKDS

Die FKDS diente im Rahmen der Nachsorge für die Ermittlung der Shuntfunktion. Bestimmt wurden die jeweiligen Flussgeschwindigkeiten sowie das Shuntvolumen.

3.4.6 Daten der Nachsorgeuntersuchungen

Aus den Ambulanzakten wurden die für den MELD-Score benötigten Laborwerte sowie die Daten der FKDS ermittelt.

3.5 Definitionen

3.5.1 Erfolgreiche TIPS-Anlage

Die Schaffung eines Shunttraktes zwischen einer Lebervene und einem Pfortaderast mit Hilfe eines Stents, welcher den PSG suffizient senkte, galt als technisch erfolgreiche Anlage. Dies entsprach mindestens einer Drucksenkung um 50% des Ausgangswertes bzw. einem absoluten Wert unter 12 mmHg.

3.5.2 Erfolgreiche Varizenembolisation

Varizen, welche nach der durchgeführten Embolisation in der anschließend angefertigten Kontrollangiographie keinen Kontrastmittelabstrom mehr aufwiesen, galten als erfolgreich verschlossen.

3.5.3 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum wurde ab einer erfolgreichen TIPS-Implantation bis zum Erreichen des 2-Jahreskontrolltermins gewählt. Patienten die eine Lebertransplantation erhielten, schieden aus der Nachsorge aus. Patienten die mehr als zwei aufeinanderfolgende Termine nicht wahrnahmen, wurden als „lost to follow-up“ gewertet.

3.5.4 Sterblichkeit

Die Gesamtsterblichkeit wurde für alle eingeschlossenen Patienten für den Zeitraum von 2 Jahren ab TIPS-Implantation ermittelt. Für Patienten die als „lost to follow-up“ galten, wurde versucht, das Überleben bzw. das Todesdatum nachträglich zu ermitteln. Patienten mit einer Lebertransplantation schieden aus der Betrachtung aus. Als Frühsterblichkeit wurde das Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS-Anlage definiert.

3.5.5 Shuntdurchgängigkeit

Primäre Durchgängigkeit war gegeben, wenn der Shunt nach der Anlage ohne Reintervention suffizient funktionierte. Sekundäre Offenheit bedeutete die suffiziente Wiederherstellung der Funktion des Shunts nach einer Reintervention.

3.5.6 TIPS-Stenose

Eine Stenose wurde angenommen, wenn das Stentlumen $<50\%$ seines Ursprungsdurchmesser betrug oder eine signifikanten Flussbeschleunigung bzw. Flussvolumenverminderung vorhanden war.

3.5.7 TIPS-Verschluss

Wurde im Shuntlumen bzw. am proximalen Ende des Stents kein Fluss ermittelt, wurde ein Stentverschluss angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Es wurden 179 Patienten (100%) behandelt (siehe Kapitel 3.1). Von diesen waren 51 weiblich (28,5%) und 128 männlich (71,5%). Zum Zeitpunkt des Eingriffes betrug das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten 56,7 Jahre und das Durchschnittsalter der männlichen Patienten 56 Jahre. (siehe Tabelle 3 & 4)

Tabelle 3: Patientenverteilung nach Geschlecht

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
männlich	128	71,5	71,5	71,5
weiblich	51	28,5	28,5	100,0
Gesamt	179	100,0	100,0	

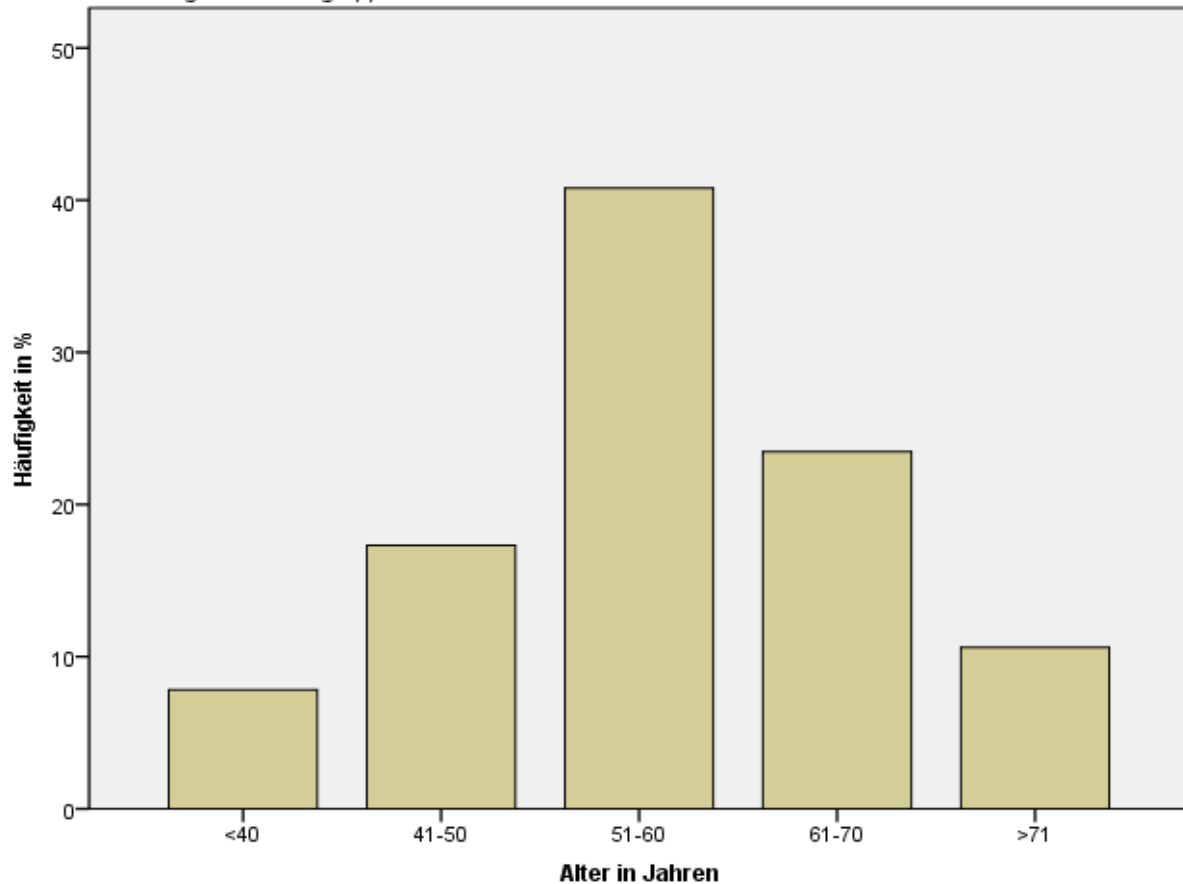
Tabelle 4: Durchschnittsalter

Geschlecht	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
männlich Alter Eingriff in Jahren	22	78	55,97	10,94
weiblich Alter Eingriff in Jahren	24	81	56,65	12,33

4.1.1 Altersstruktur der Patienten

Die am häufigsten behandelte Altersgruppe stellten mit 41% die 51-60 jährigen Patienten dar. Mit 8% bildeten die kleinste Gruppe die unter 40 jährigen Patienten (siehe Grafik 1). Das Durchschnittsalter aller behandelten Personen betrug 56,2 Jahre.

Grafik 1: Verteilung nach Altersgruppen



4.1.2 Genese der Grunderkrankungen

Die Genese der Leberzirrhose, die zu einer portalen Hypertonie führte, ist detailliert in *Tabelle 5 und Grafik 2* dargestellt.

Um die Analyse der Patienten aussagekräftiger gestalten zu können, wurden die Patienten nach gemeinsamen pathologischen bzw. pathophysiologischen Grundlagen in Gruppen (siehe *Tabelle 6 & Grafik 3*) zusammengefasst.

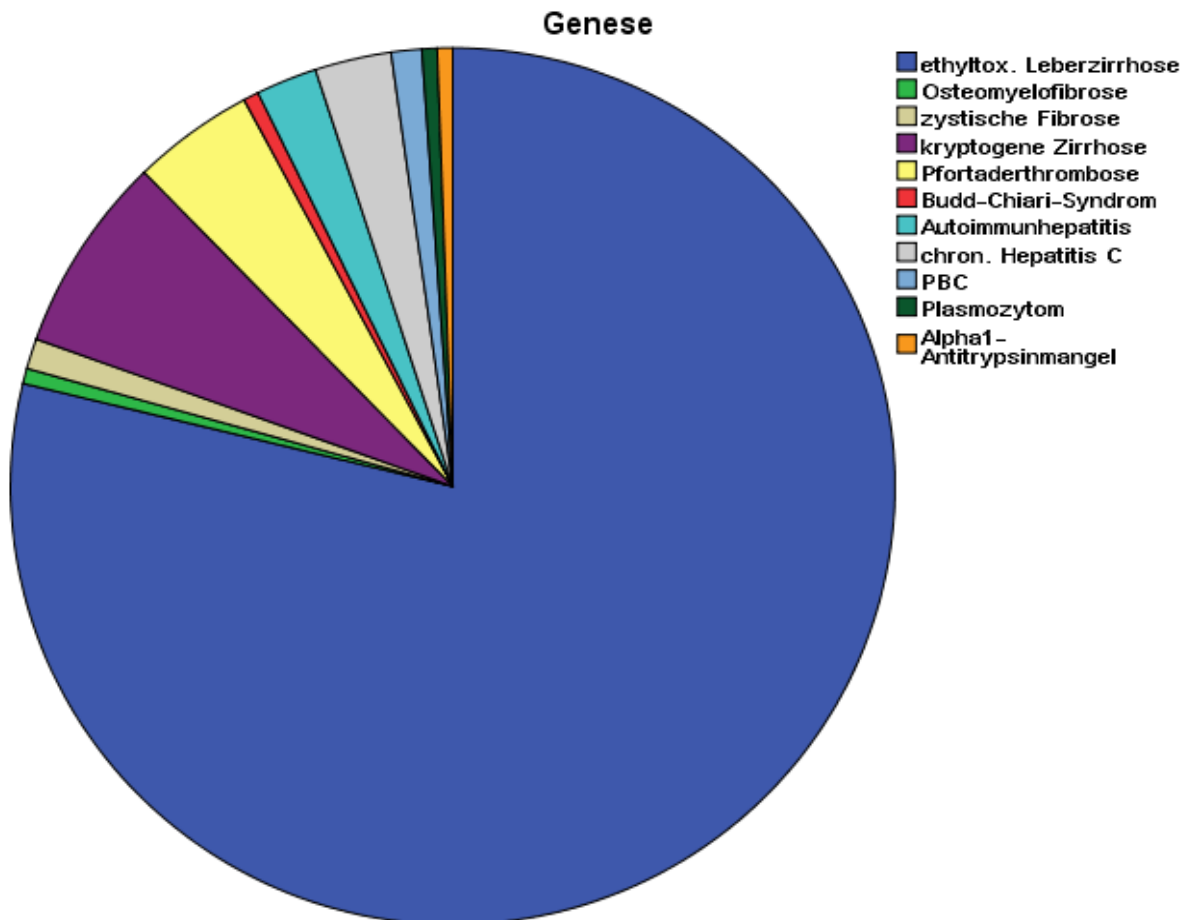
Mit über 3/4 aller behandelten Patienten ist die ethyltoxische Genese der Leberzirrhose der häufigste kausale Auslöser der portalen Hypertonie, welche mit einem TIPS behandelt wurde. Zwei weitere Gruppen – mit jeweils 6,1% – bilden Zirrhosen durch Gerinnungsstörungen bzw. entzündliche Grunderkrankungen. Bei 7,3% der behandelten Patienten ließ sich weder aus den Akten, noch im Nachhinein eine kausale Grunderkrankung sicher benennen. Mögliche Ursachen könnten hier zum Beispiel ein Medikamentenabusus oder ein nicht diagnostiziertes Leiden einer seltenen Entität sein. Eine weitere, aber mit nur 1,7% sehr kleine Gruppe, stellen die Stoffwechselerkrankungen dar.

Ergebnisse

Tabelle 5: Detaillierte Darstellung der Genese

Genese	Häufig- keit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ethyltoxische Leberzirrhose	141	78,8	78,8	78,8
kryptogene Leberzirrhose	13	7,3	7,3	86,0
Pfortaderthrombose	8	4,5	4,5	90,5
chron. Hepatitis C	5	2,8	2,8	93,3
Autoimmunhepatitis	4	2,2	2,2	95,5
zystische Fibrose	2	1,1	1,1	96,6
PBC	2	1,1	1,1	97,8
Osteomyelofibrose	1	0,6	0,6	98,3
Budd-Chiari-Syndrom	1	0,6	0,6	98,9
Plasmozytom	1	0,6	0,6	99,4
Alpha1-Antitrypsinmangel	1	0,6	0,6	100,0

Grafik 2: Grafische Verteilung der detaillierten Genese

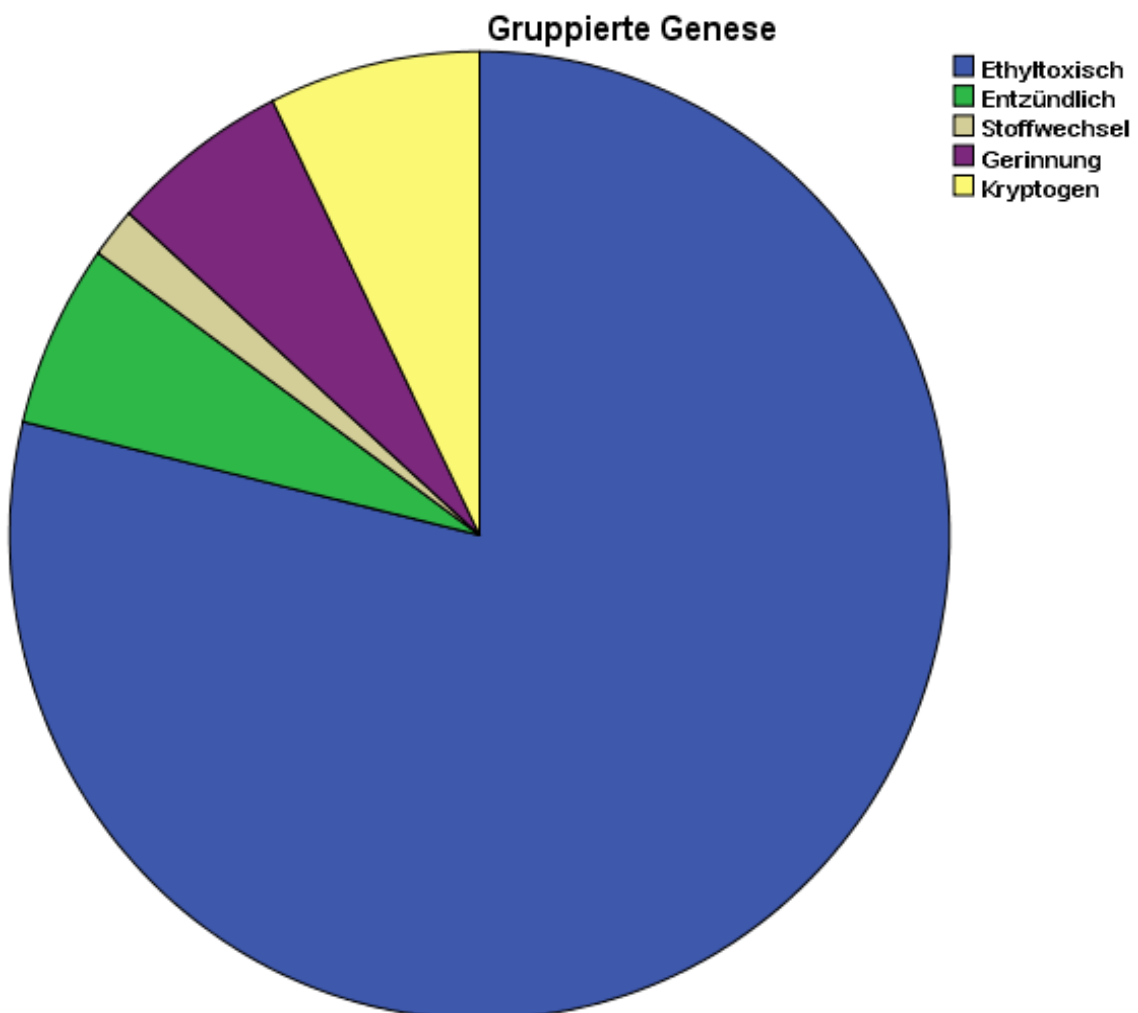


Ergebnisse

Tabelle 6: Gruppierte Genese nach grundlegender Pathologie

Genese in Gruppen	Häufig- keit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Ethyltoxisch	141	78,8	78,8	78,8
Kryptogen	13	7,3	7,3	86,0
Entzündlich	11	6,1	6,1	92,2
Gerinnung	11	6,1	6,1	98,3
Stoffwechsel	3	1,7	1,7	100,0
Gesamt	179	100,0	100,0	

Grafik 3: Grafische Verteilung der gruppierten Genese



4.1.3 Interventionsindikationen

Von den insgesamt 179 Patienten wurden 167 Patienten (93,3%) elektiv behandelt. Bei 12 Patienten (6,7%) wurde die Intervention als Notfalleingriff bei unstillbarer oGIB durchgeführt.

Der überwiegende Teil der behandelten Patienten hatte aufgrund ihrer Leberzirrhose mehrere Komorbiditäten.

Die häufigste Indikation für die TIPS-Anlage war in 66% der Fälle ein therapierefraktärer Aszites. Der bestehende Aszites war entweder alleiniger Behandlungsanlass (43%) oder in Kombinationen mit im Vorfeld bekannten ausgeprägten Varizen im Ösophagus (22,4%) bzw. des Gastrointestinaltraktes (0,6%). Von der Patientengruppe mit Varizen hatten 9% vor dem Eingriff bereits eine anderweitig versorgte Varizenblutung.

Bei 19,6% der Patienten wurde der Eingriff nach einer stattgehabten Blutung durchgeführt, um erneuten Blutungen präventiv vorzubeugen. Hierzu wurde der portale Hypertonus durch eine TIPS-Anlage gesenkt und die Varizen interventionell verschlossen. Die Varizen waren dabei zu 77% im Ösophagus und zu 23% im Gastrointestinaltrakt lokalisiert.

Die restlichen TIPS-Anlagen verteilten sich mit jeweils geringen Häufigkeiten auf Eingriffe zur hepatischen Flusserhaltung (3,4%), Ösophagusvarizen (2,8%) sowie gastrointestinalen Varizen (1,7%) ohne vorher stattgehabte Blutung.

Tabelle 7 gibt einen detaillierten Überblick über die einzelnen Indikationen, die zu einer TIPS-Anlage führten und deren jeweilige Verteilung.

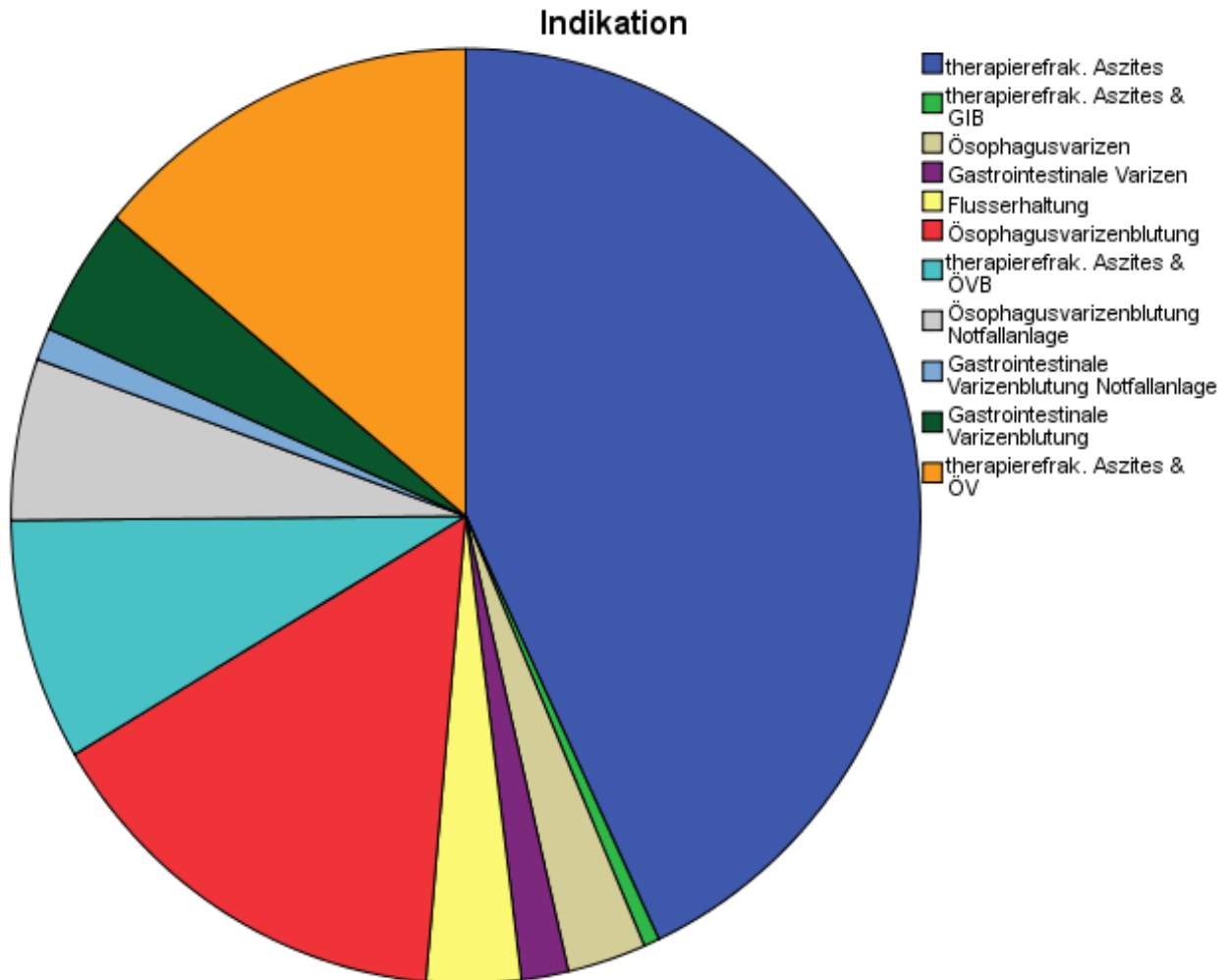
Ergebnisse

Tabelle 7: Indikation der Intervention

	Häufig- keit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Therapierefraktärer Aszites	77	43,0	43,0	43,0
Vorherige Ösophagusvarizenblutung	27	15,1	15,1	58,1
Therapierefraktärer Aszites & Ösophagusvarizen	25	14,0	14,0	72,1
Therapierefraktärer Aszites & vorherige Ösophagusvarizenblutung	15	8,4	8,4	80,4
Notfallanlage bei aktiver Ösophagusvarizenblutung	10	5,6	5,6	86,0
Vorherige gastrointestinale Varizenblutung	8	4,5	4,5	90,5
Hepatische Flusserhaltung	6	3,4	3,4	93,9
Ösophagusvarizen ohne Blutung	5	2,8	2,8	96,6
Gastrointestinale Varizen ohne Blutung	3	1,7	1,7	98,3
Notfallanlage bei aktiver gastrointestinaler Varizenblutung	2	1,1	1,1	99,4
Therapierefraktärer Aszites & vorherige gastrointestinale Blutung	1	0,6	0,6	100,0
Gesamt	179	100,0	100,0	

Grafik 4 vermittelt anhand eines Diagramms die Verteilung der einzelnen Indikationen, die zu einer TIPS-Anlage führten.

Grafik 4: Indikation zur TIPS-Anlage



4.1.2 Beobachtungszeitraum

Als maximale Beobachtungsdauer wurde ein Zeitraum von 24 Monaten nach TIPS-Implantation festgelegt. Die Spannweite der follow-up-Daten reicht somit von minimal 0 bis maximal 24 Monaten. Dieser Zeitraum beinhaltete vier nachstationäre Kontrolltermine. 30,2% der Patienten wurden über die maximal festgelegte Dauer von 2 Jahren zu allen Kontrolluntersuchungen gesehen. Die mittlere Beobachtungsdauer aller behandelten Patienten betrug 8,7 Monate. Lässt man die große Anzahl von Patienten (49,2%) außer Acht, die zu keinem Kontrolltermin erschienen sind und somit mit 0 Monaten Nachbeobachtungszeit eingingen, so lag die durchschnittliche Beobachtungsdauer bei 17,1 Monaten. Die Gründe für die hohe Anzahl an Patienten, welche keinen Kontrolltermin wahrnahmen, lagen zum

Ergebnisse

überwiegenden Teil an der mangelnden Compliance der zumeist alkoholabhängigen Patienten. Weitere Gründe für eine durchschnittlich kurze Beobachtungsdauer der Patienten sind ein frühzeitiger Tod nach der Intervention sowie eine Nachsorge an dem zum Teil weit entfernt liegenden Wohnort.

Tabelle 8 gibt die Anzahl von Patienten sowie ihrer jeweiligen maximalen Beobachtungsdauer an.

Tabelle 8: Beobachtungszeitraum

Monate	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	88	49,2	49,2	49,2
3	13	7,3	7,3	56,4
6	10	5,6	5,6	62,0
12	14	7,8	7,8	69,8
24	54	30,2	30,2	100,0
Gesamt	179	100,0	100,0	

4.2 Präinterventionelle Daten

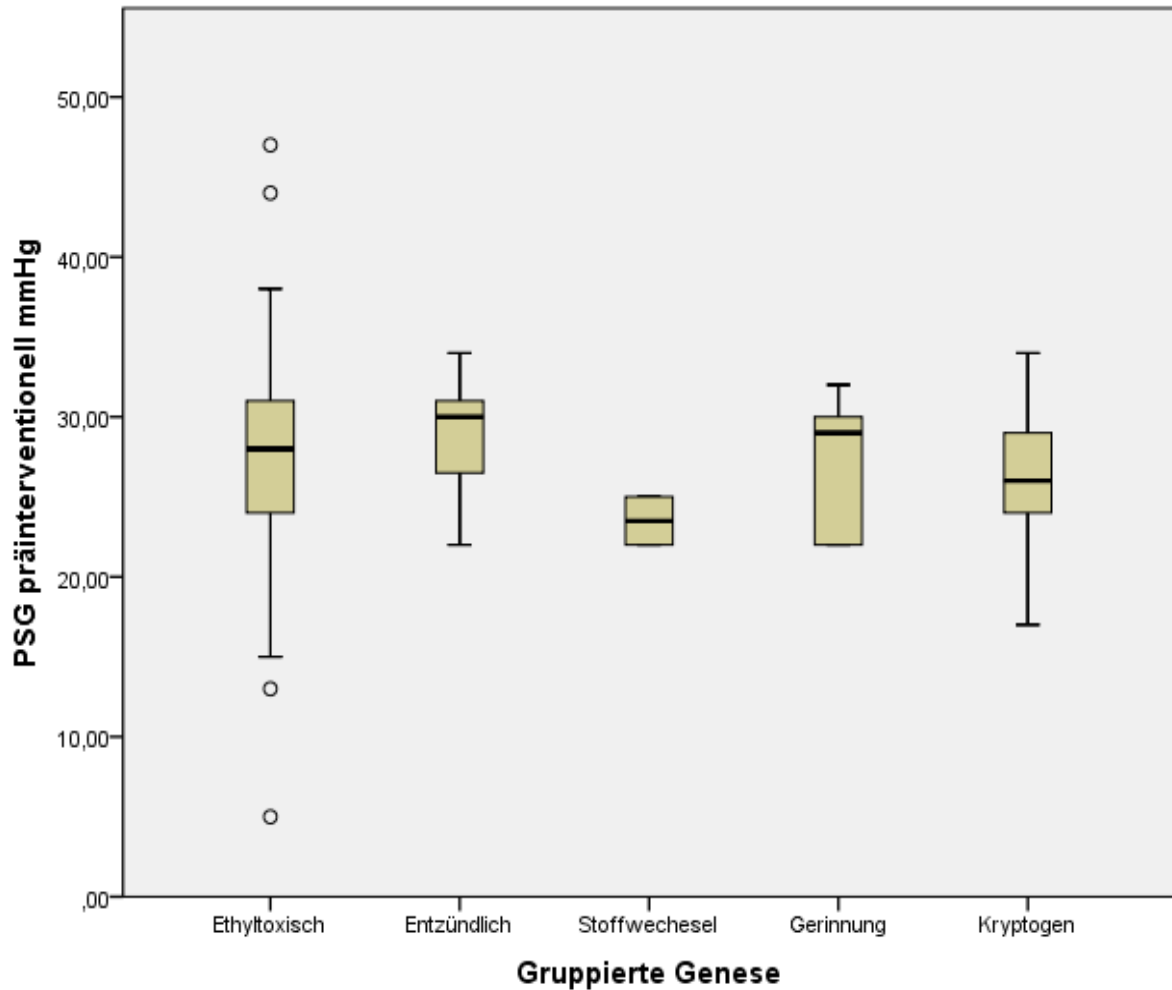
4.2.1 Druckverhältnisse vor TIPS

Davon ausgehend, dass ein PSG unter 5 mmHg die physiologische Norm darstellt (Toubia 2008), wiesen alle behandelten Patienten eine pathologische Erhöhung des PSG auf (*siehe Grafik 5*). Der durchschnittliche PSG aller behandelten Patienten betrug $27,5 \pm 5,3$ mmHg (Minimum/Maximum = 5/47 mmHg, Perzentile 25/75 = 24/31 mmHg). Männer und Frauen unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander (27,76 mmHg zu 26,89 mmHg, $p = 0,345$). Der durchschnittliche Messwert des ZVD betrug $6,9 \pm 3,8$ mmHg und der des PVD $34,4 \pm 5,7$ mmHg. Von 10 Patienten (Notfallanlagen) konnte kein PSG berechnet werden, da die entsprechenden Parameter nicht vollständig ermittelt wurden.

Patienten aus der Gruppe der entzündlichen Leberzirrhose, hatten dabei im Mittel die höchsten Drücke, wohingegen Patienten aus der Gruppe der ethyltoxischen Genese, die höchste Spannweite an Drücken aufwies.

Ergebnisse

Grafik 5: PSG vor TIPS, aufgeteilt nach der jeweiligen Genese



4.2.2 MELD-Score vor TIPS

Vor der TIPS-Anlage betrug der durchschnittliche MELD-Score aller Patienten $14,01 \pm 5,27$ (Minimum/Maximum = 6/35, Perzentile 25/75 = 10/17). Der durchschnittliche MELD-Na-Score betrug $17,46 \pm 5,67$ (Minimum/Maximum = 6/36, Perzentile 25/75 = 13/21). Der MELD-Na-Score war somit vor der Shuntanlage hochsignifikant höher ($p < 0,001$) als der MELD-Score.

Ebenfalls ist im Vergleich der Gruppen untereinander in *Grafik 6* zu erkennen, dass die Gruppe der Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose den höchsten durchschnittlichen MELD(-Na)-Score und die größte Spannweite aufweist.

Ergebnisse

Grafik 6: Verteilung des MELD-Score vor TIPS-Anlage sortiert nach Genese

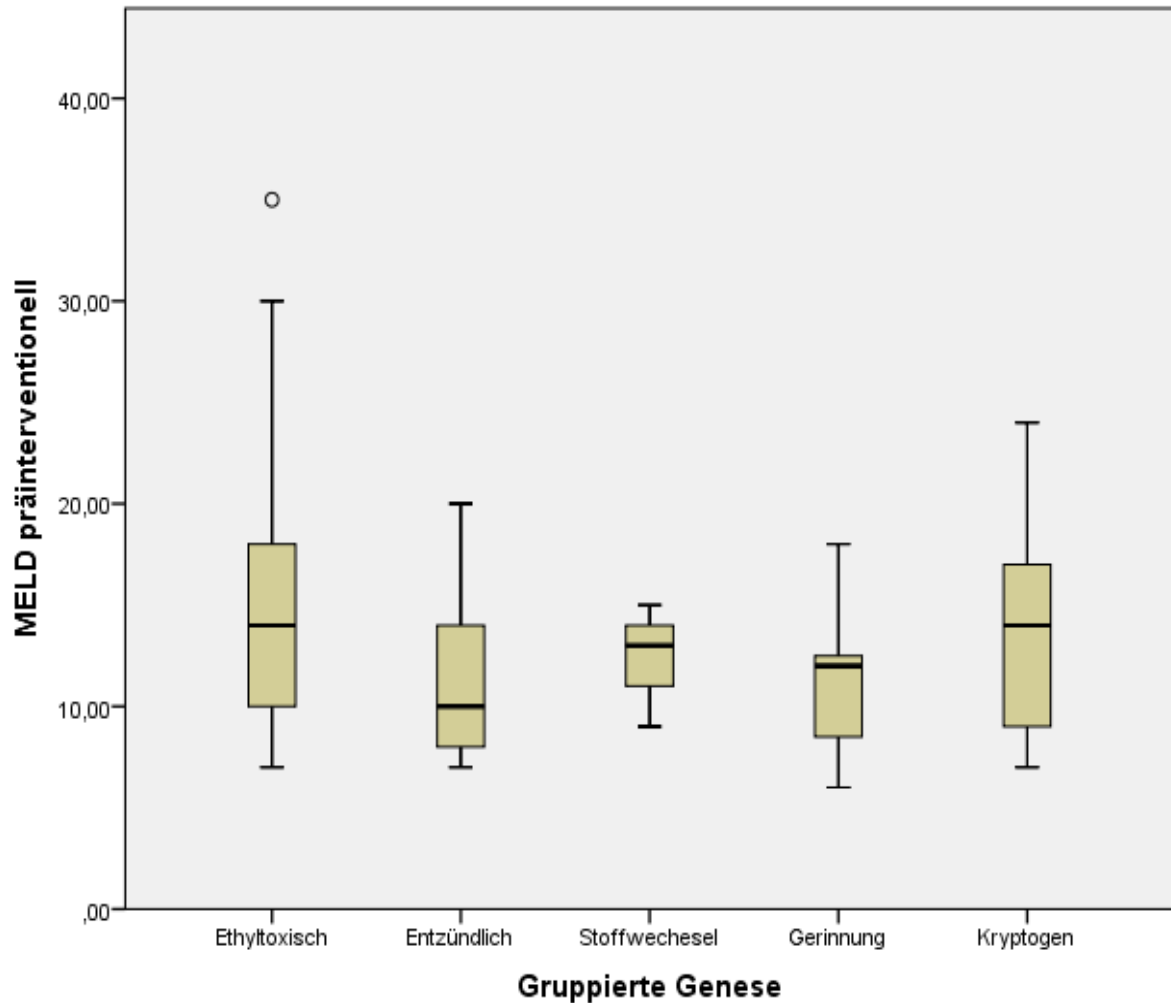


Tabelle 9 gibt einen detaillierten Überblick über die minimalen bzw. maximalen Score-Werte sowie deren jeweiligem Durchschnittswert, aufgeschlüsselt nach der jeweiligen Genese.

Tabelle 9: MELD(-Na)-Score vor TIPS-Anlage nach Genese getrennt

MELD-Score sortiert nach Genese		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Ethyltoxisch	MELD	141	7	35	15	5
	MELD-Na	141	9	36	18	6
Entzündlich	MELD	11	7	20	11	4
	MELD-Na	11	8	22	14	5
Stoffwechsel	MELD	3	9	15	12	3
	MELD-Na	3	12	16	14	2
Gerinnung	MELD	11	6	18	11	4
	MELD-Na	11	6	18	12	4
Kryptogen	MELD	13	7	24	14	5
	MELD-Na	13	9	26	16	5

4.3 TIPS-Anlage

Bei allen 179 Patienten konnte ein suffizient funktionierender TIPS etabliert werden. Die technische Erfolgsquote lag somit bei 100% aller durchgeführten Eingriffe.

4.3.1 Komplikationen

Alle Shuntanlagen verliefen während des Eingriffes ohne schwerwiegende dokumentierte Komplikationen. Es traten weder transkapsuläre Fehlpunktionen auf, noch kam es periinterventionell und/oder postinterventionell zu Blutungen. Es kam zu keinem verfahrensassoziierten Todesfall.

4.3.2 Verwendete Stenttypen

Tabelle 10 zeigt eine detaillierte Auflistung aller verwendeter Stenttypen und deren Kombinationen. Der am häufigsten verwendete Stenttyp (Institutsstandard) war der Luminexx®-Stent, welcher in 56% aller Patienten als alleiniger Stent zur Anwendung kam. In Kombination mit einem anderen Stent wurde der Luminexx®-Stent bei weiteren 10% der Patienten verwendet. Die zweithäufigste Anwendung fand die TIPS-Endoprothese Viatorr®. Sie wurde in 12% der Patienten als alleinige Prothese implantiert und bei weiteren 5% mit einem nicht gecoverten Stent kombiniert. Die weiteren Kombinationen waren „operator preferred“ bzw. patientenspezifisch notwendig.

Bei 6% der Patienten konnte trotz intensiver Auswertung aller verfügbaren Unterlagen nicht ermittelt werden, welche Stenttypen verwendet wurden.

Bei 65% der Patienten gelang die Schaffung eines suffizienten Shuntraktes zwischen einer Lebervene und einem Pfortaderast unter Verwendung lediglich eines Stents. Bei 33% der Patienten wurden zwei Stents benötigt und bei 2% waren 3 Stents nötig, um einen funktionsfähigen Shunt zu etablieren. *Tabelle 11* gibt hier hierüber eine detaillierte Aufstellung.

Ergebnisse

Tabelle 10: Auflistung aller verwendeter Stenttypen und deren Kombinationen

Stenttypen/ Stentkombination	Häufig- keit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Luminexx	100	55,9	55,9	55,9
Viatorr	22	12,3	12,3	68,2
Smart	16	8,9	8,9	77,1
Nicht dokumentiert	11	6,1	6,1	83,2
Viatorr + Luminexx	6	3,4	3,4	86,6
Misago	5	2,8	2,8	89,4
Luminexx + Smart	4	2,2	2,2	91,6
Luminexx + Genesis	3	1,7	1,7	93,3
Luminexx + Misago	2	1,1	1,1	94,4
Astron	2	1,1	1,1	95,5
Luminexx+ AbsolutePro	1	0,6	0,6	96,1
Smart + Astron	1	0,6	0,6	96,6
Sinus	1	0,6	0,6	97,2
Viatorr + JoGraft	1	0,6	0,6	97,8
Luminexx + Astron	1	0,6	0,6	98,3
Viatorr + Smart	1	0,6	0,6	98,9
Smart + Easy Wallstent	1	0,6	0,6	99,4
Luminexx + JoGraft	1	0,6	0,6	100,0
Gesamt	179	100,0	100,0	

Tabelle 11: Anzahl verwendeter Stents pro Patient

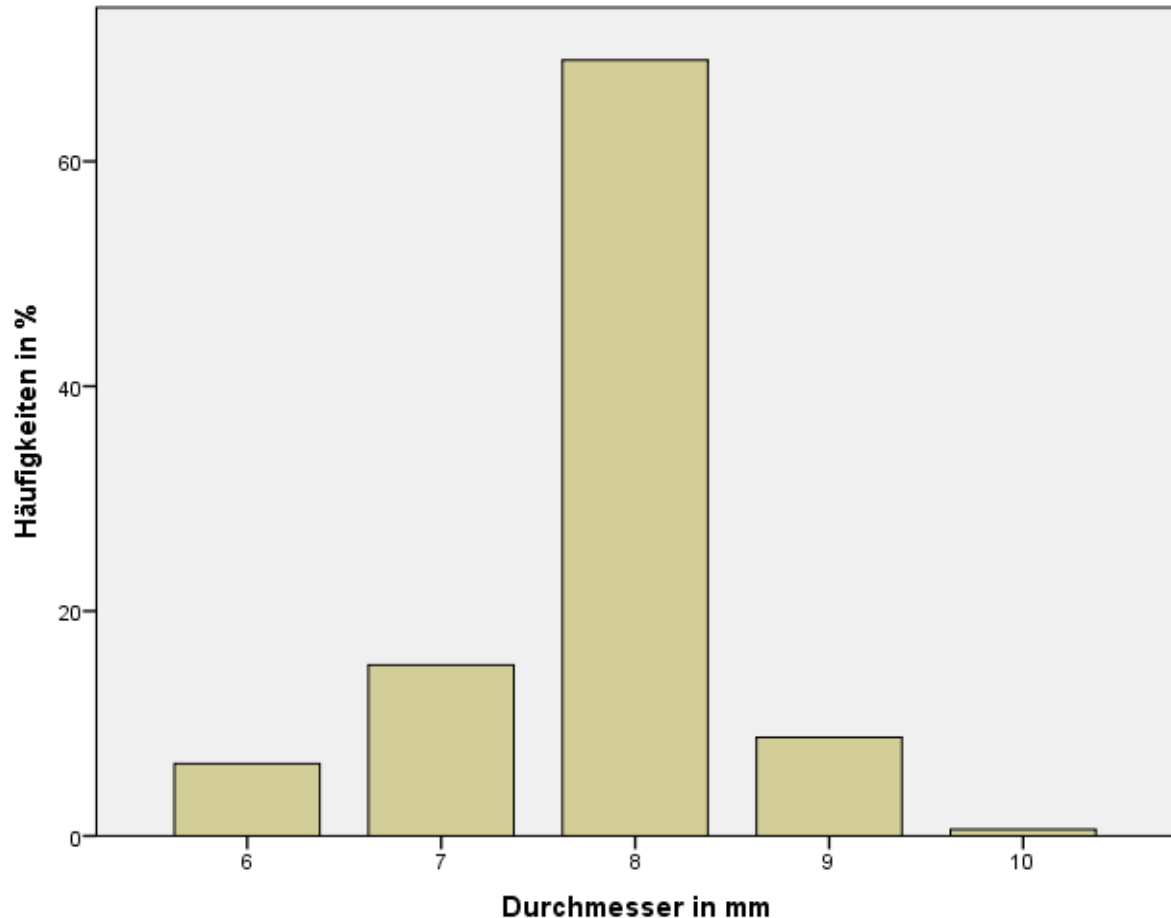
	Häufig- keit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1	110	61,5	65,1	65,1
2	56	31,3	33,1	98,2
3	3	1,7	1,8	100,0
Gesamt	169	94,4	100,0	

Die Kombination von mehreren Stents war dann notwendig, wenn ein einzelner Stent zu kurz war, zusätzliche Stenosen der Lebervenen vorlagen oder ein harmonischerer Stenttrakt für einen laminareren Blutfluss geschaffen werden sollte.

4.3.3 Shuntdurchmesser

Bei 69% der Patienten wurde der Stent bei der Implantation auf 8mm Durchmesser aufgedehnt bzw. anmodelliert (*siehe Grafik 7*). Der durchschnittliche Durchmesser betrug $7,82 \pm 0,7$ mm (Minimum/Maximum = 6/10 mm).

Grafik 7: Shuntaufdehnungsweite bei Anlage



4.3.4 Heparingabe

Bei 147 Patienten (82%) wurde bereits während der TIPS-Implantation Heparin zur Antikoagulation verabreicht. Im Mittel waren es für beide Geschlechter 3470 ± 743 IE Heparin (Minimum/Maximum = 2500/7000 IE, Perzentile 25/75 = 3000/4000 IE). Der Unterschied bei der Heparingabe für Männer bzw. Frauen war dabei nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,669$).

4.3.5 Varizenembolisation

Bei 131 Patienten (73,2%) fanden sich zum Zeitpunkt der Intervention angiographisch nachweisbare hepatofugale Umgehungskreisläufe. In 87,8% (115 Patienten) der Fälle wurden die Varizen als hämodynamisch relevant eingestuft und während der Intervention selektiv mit einem Katheter sondiert sowie anschließend mit einem Histoacryl-Lipiodol-Gemisch verschlossen. In einer anschließenden Kontrollangiographie kamen die Varizen nicht mehr zur Darstellung und es zeigte sich ein hepatopetaler Fluss.

4.4 Postinterventionelle Daten

4.4.1 Druckverhältnisse nach TIPS

Durch die Anlage des TIPS konnte bei allen Patienten der portosystemische Druckgradient deutlich gesenkt werden. Nach der Etablierung des Shunts betrug der PSG im Durchschnitt noch $8,86 \pm 2,83$ mmHg (Minimum/Maximum = 1/21 mmHg, Perzentile 25/75 = 7/10 mmHg). Dies bedeutet im Vergleich zu den Drücken vor der TIPS-Anlage, dass der PSG signifikant zu den durchschnittlichen Ausgangswert von $27,5 \pm 5,3$ mmHg gesenkt werden konnte ($p < 0,01$).

Tabelle 12 gibt eine detaillierte Übersicht über die Druckwerte vor und nach TIPS-Anlage, aufgeschlüsselt nach der gruppierten Genese der Patienten sowie dem Geschlecht. Ausgewiesen werden jeweils die zugehörigen Druckmittelwerte in mmHg. Aus den Differenzen des jeweiligen PVD und ZVD ergibt sich der PSG, welcher mit der ermittelten Standardabweichung angegeben wurde. Aus der Differenz von präinterventionellem PSG und postinterventionellem PSG ergibt sich die jeweilige absolute Senkung des PSG nach Shuntetablierung. *Tabelle 13* gibt nach selbigem Vorgehen eine Übersicht, geordnet nach Indikation und Stenttyp.

Ergebnisse

Tabelle 12: Übersicht aller Druckwerte vor und nach TIPS-Anlage nach Geschlecht und Genese sortiert

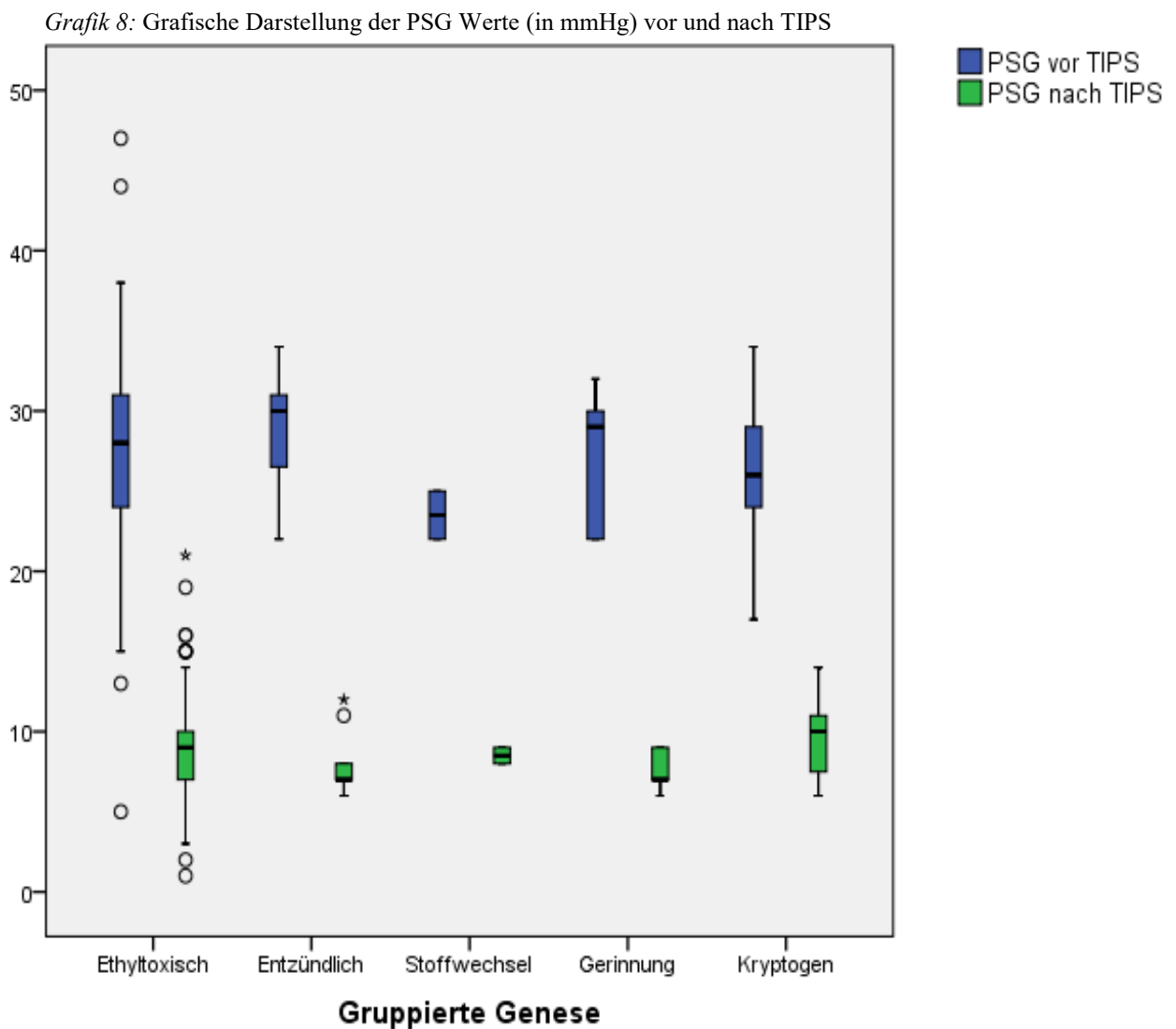
Drücke in mmHG	Geschlecht		Gruppierte Genese					Gesamt
	weiblich	männlich	Ethyltoxisch	Entzündlich	Stoffwechsel	Gerinnung	Kryptogen	
	Mittelwert (n = 46)	Mittelwert (n = 123)	Mittelwert (n = 139)	Mittelwert (n = 11)	Mittelwert (n = 2)	Mittelwert (n = 5)	Mittelwert (n = 12)	Mittelwert (n = 169)
PVD präinterventionell	34,66	34,40	34,61	34,36	30,67	32,20	34,92	
ZVD präinterventionell	7,83	6,63	6,95	5,91	5,50	5,20	9,00	
PVD postinterventionell	21,72	21,67	21,91	20,09	18,33	18,40	22,75	
ZVD postinterventionell	13,13	12,73	12,98	12,18	9,50	10,80	13,17	
PSG präinterventionell	26,89	27,76	27,67	28,45	23,50	27,00	25,92	27,53
(Standardabweichung)	(± 5,12)	(± 5,41)	(± 5,50)	(± 3,91)	(± 2,12)	(± 4,69)	(± 5,05)	(± 5,33)
PSG postinterventionell	8,65	8,94	8,93	7,91	8,50	7,60	9,58	8,87
(Standardabweichung)	(± 2,59)	(± 2,92)	(± 2,97)	(± 1,92)	(± 0,71)	(± 1,34)	(± 2,31)	(± 2,83)
Senkung des PSG	18,24	18,82	19,07	20,54	15,00	19,40	16,34	18,66

Ergebnisse

Tabelle 13: Übersicht aller Druckwerte vor und nach TIPS-Anlage nach Stenttyp und Indikation sortiert

Drücke in mmHG	Stentgrundtyp		Gruppierte Indikation					Gesamt
	Ungecovert	Gecovert	Aszites	Varizen	Varizenblutung	aktive Blutung	andere	
	Mittelwert (n = 139)	Mittelwert (n = 30)	Mittelwert (n = 116)	Mittelwert (n = 8)	Mittelwert (n = 33)	Mittelwert (n = 11)	Mittelwert (n = 1)	Mittelwert (n = 169)
PVD präinterventionell	34,21	35,70	34,46	33,88	32,85	39,63	34,92	
ZVD präinterventionell	6,97	6,90	6,87	7,13	6,09	10,09	9,00	
PVD postinterventionell	21,82	21,00	21,66	22,88	20,29	25,45	22,75	
ZVD postinterventionell	12,97	12,20	12,73	13,00	12,41	15,00	13,17	
PSG präinterventionell	27,25	28,80	27,61	26,75	26,70	29,55	25,92	27,53
(Standardabweichung)	(± 5,27)	(± 5,52)	(± 4,63)	(± 5,15)	(± 5,9)	(± 9,69)	(± 5,05)	(± 5,33)
PSG postinterventionell	8,88	8,80	8,94	9,88	7,88	10,45	9,58	8,87
(Standardabweichung)	(± 2,89)	(± 2,58)	(± 2,82)	(± 2,80)	(± 1,75)	(± 4,59)	(± 2,31)	(± 2,83)
Senkung des PSG	18,37	18,82	18,67	16,87	18,82	19,10	16,34	18,66

Grafik 8 verdeutlicht exemplarisch die in allen Gruppen signifikante ($p < 0,05$) Drucksenkung des PSG. Ein signifikanter Unterschied in der erreichten Drucksenkung zwischen den einzelnen Gruppen (Geschlecht, Genese, Indikation, Stenttyp) ließ sich nicht erkennen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde lediglich der PSG vor und nach TIPS-Anlage verwendet und dementsprechend auf die Darstellung des PVD bzw. ZVD verzichtet.



4.4.2 FKDS nach TIPS-Anlage

In den darauffolgenden Tagen (in der Regel am Folgetag der Shuntanlage) erhielten alle Patienten eine farbkodierte Dopplersonographie zur Kontrolle des Eingriffes sowie zum Ausschluss von Verschlüssen und der Erfassung der Flussparameter.

Bei 154 Patienten konnte dabei eine mittlere Flussgeschwindigkeit von $133,28 \pm 38,9$ m/s (Minimum/Maximum = 47,50/300,00 m/s, Perzentile 25/75 = 110,00/150,00 m/s) im

Shunttrakt ermittelt werden. Die Flussgeschwindigkeit in der Pfortader (n=154) betrug zum selben Zeitpunkt $32,88 \pm 15,12$ m/s (Minimum/Maximum = 11,00/140,00 m/s, Perzentile 25/75 = 25,88/35,00 m/s). Das Shuntvolumen (n=109) betrug im Mittel $1,95 \pm 0,62$ l/min (Minimum/Maximum = 0,40/5,00 l/min, Perzentile 25/75 = 1,75/2,18 l/min). Bei neun Patienten wurde zum Zeitpunkt der ersten FKDS ein Verschluss ermittelt, der letztlich zu einer Revision führte.

Die weitere Datenanalyse ergab unter den Geschlechtern, Altersgruppen und der verschiedenartigen Genese keine signifikanten Unterschiede in den Flussgeschwindigkeiten oder dem Shuntvolumen. Lediglich die Flussgeschwindigkeit in gecoverten Stents (Viatorr®) war signifikant niedriger ($p=0,026$) als jene in ungecoverten Stents.

Für die Messung der exakten Flussgeschwindigkeit ist indes zu beachten, dass diese in den ersten Tagen nach der Shuntanlage zum Teil ungenau oder nicht möglich waren, da eine akustische, durch Lufteinschlüsse verursachte, Barriere vorlag. (Lake 2006) Dies gilt insbesondere für gecoverte Stents. Aus diesem Grund konnte für 16 Patienten keine exakten Werte in der Erstkontrolle bestimmt werden.

4.4.3 MELD-Score nach TIPS

Nach der TIPS-Anlage wurde den Patienten im Zeitraum von ein bis sieben Tagen Blut entnommen. Der durchschnittliche MELD-Score (n=154) betrug zu diesem Zeitpunkt $15,56 \pm 5,88$ (Minimum/Maximum = 7/40, Perzentile 25/75 = 11/19). Der durchschnittliche MELD-Na-Score (n=154) lag bei $18,62 \pm 5,90$ (Minimum/Maximum = 7/40, Perzentile 25/75 = 14/22,25). Der MELD-Na-Score zeigte sich wie vor der Shuntanlage hochsignifikant höher ($p<0,001$) gegenüber dem MELD-Score zum gleichen Zeitpunkt.

Im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Shuntanlage zeigten sich nach der TIPS-Anlage signifikant ($p=0,001$) erhöhte MELD-Score-Werte bei den behandelten Patienten. Dieser Befund zeigte sich in der Gruppenanalyse besonders deutlich bei den Patienten mit ethyltoxischer bzw. entzündlicher Genese der Grunderkrankung ($p=0,016$ bzw. $0,028$) bzw. nach Indikation sortiert für die Gruppen mit Aszites und einem Notfall-TIPS bei aktiver Blutung ($p=0,011$ und $p=0,049$). Der MELD-Na-Score zeigte sich gegenüber dem Ausgangswert ebenfalls erhöht, dies jedoch nicht in einem statistisch signifikanten Maße ($p = 0,06$).

Ergebnisse

Grafik 9: Grafische Darstellung des MELD(-Na)-Score vor und nach TIPS nach Genese sortiert

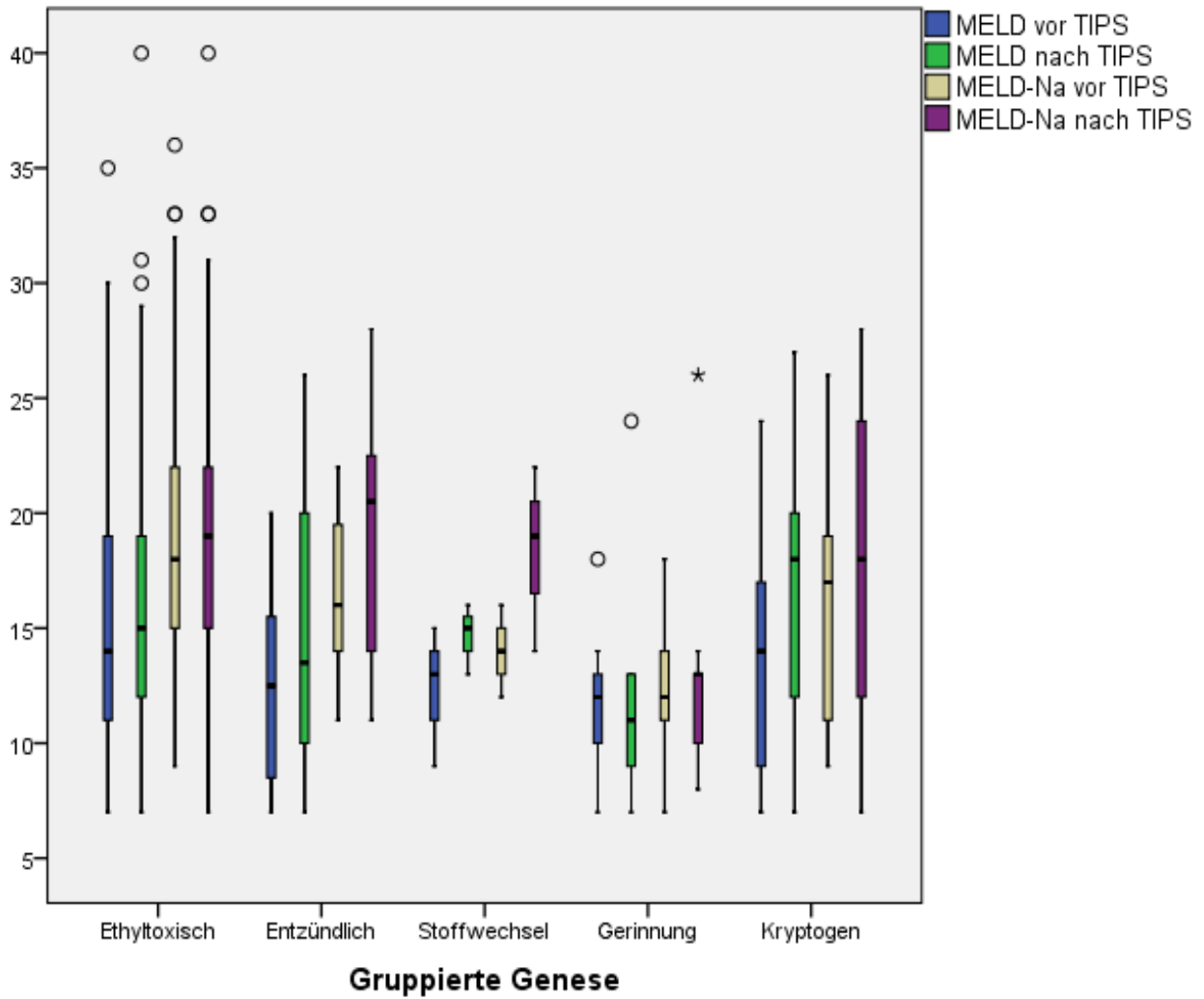


Tabelle 14: MELD(-Na)-Score nach TIPS-Anlage nach Genese sortiert

MELD-Score nach Genese sortiert		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Ethyltoxisch	MELD	121	7	40	15	6
	MELD-Na	121	7	40	19	6
Entzündlich	MELD	8	7	26	15	7
	MELD-Na	8	11	28	19	6
Stoffwechsel	MELD	3	13	16	14	2
	MELD-Na	3	14	22	18	4
Gerinnung	MELD	9	7	24	11	5
	MELD-Na	9	8	26	13	5
Kryptogen	MELD	13	7	27	16	6
	MELD-Na	13	7	28	18	7

Ergebnisse

Grafik 10: Grafische Darstellung des MELD(-Na)-Score vor und nach TIPS nach Indikation sortiert

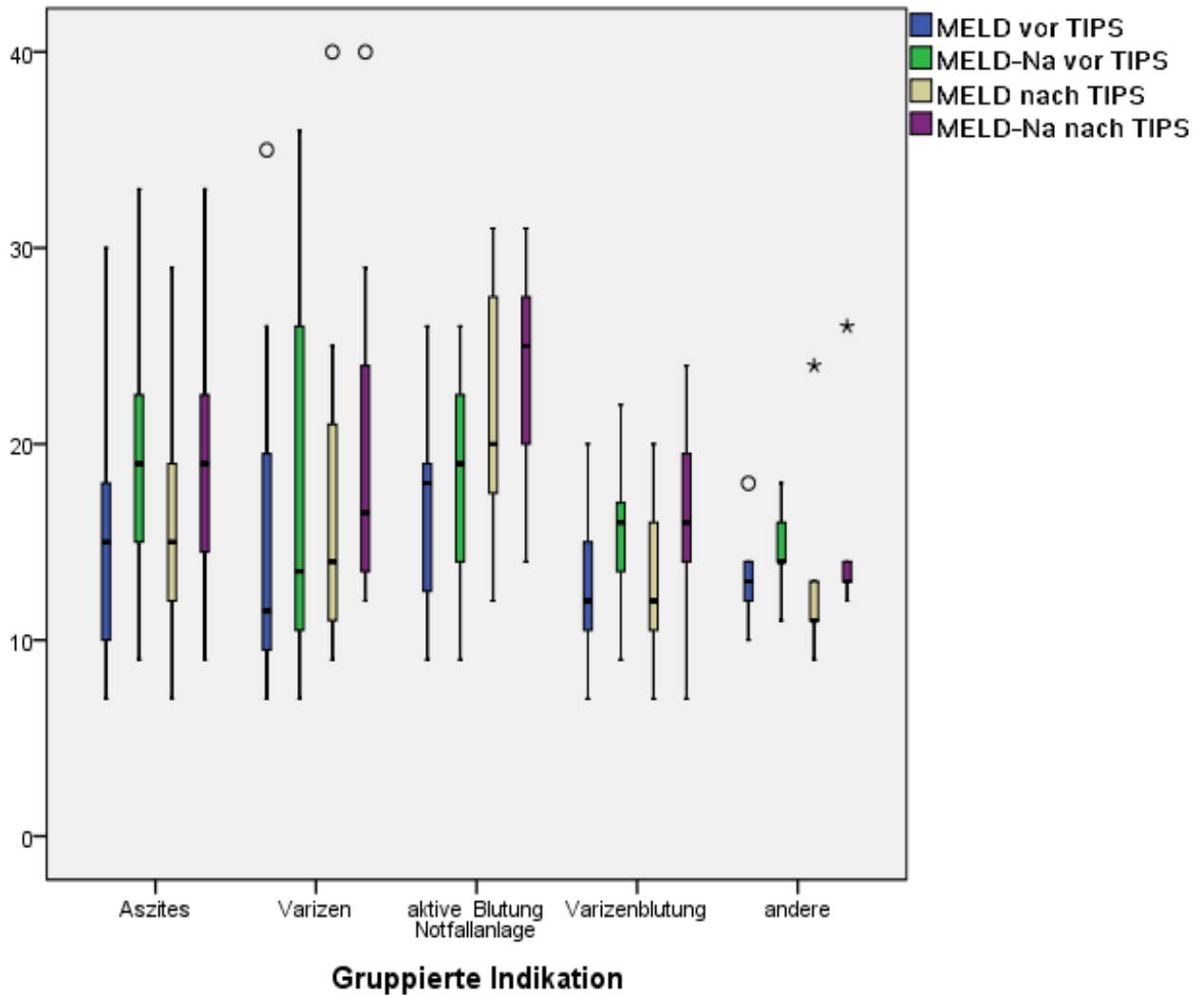


Tabelle 15: MELD(-Na)-Score nach TIPS-Anlage nach Indikation sortiert

MELD-Score nach Indikation sortiert		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Aszites	MELD	99	7	29	15	5
	MELD-Na	99	9	33	18	6
Varizen	MELD	8	9	40	17	10
	MELD-Na	8	12	40	20	10
aktive Blutung	MELD	11	12	31	21	7
	MELD-Na	11	14	31	23	6
Varizenblutung	MELD	31	7	20	12	4
	MELD-Na	31	7	24	16	5
Andere	MELD	5	9	24	13	6
	MELD-Na	5	12	26	15	6

4.5. Klinischer Verlauf

Nach erfolgreicher TIPS-Anlage und erfolgter Kontrolle der Shuntfunktion, war für die Patienten eine regelmäßige Nachsorge mit Laborwertkontrolle und FKDS vorgesehen. Die Intervalle für komplikationsfreie Verläufe waren 3, 6, 12 und 24 Monate nach TIPS-Anlage.

4.5.1 FKDS im Verlauf

Die FKDS stellt das Mittel der Wahl in der nicht invasiven TIPS-Verlaufskontrolle dar. Sie ermöglicht Funktions- und Umfelddiagnostik der Erkrankung sowie die Beurteilung von Komorbiditäten (z.B. Cholezystitis), der Leberzirrhose und in gewissen Maße ein Screening für das Auftreten von HCC (Darcy 2012).

4.5.1.1 Flussgeschwindigkeit im Stenttrakt

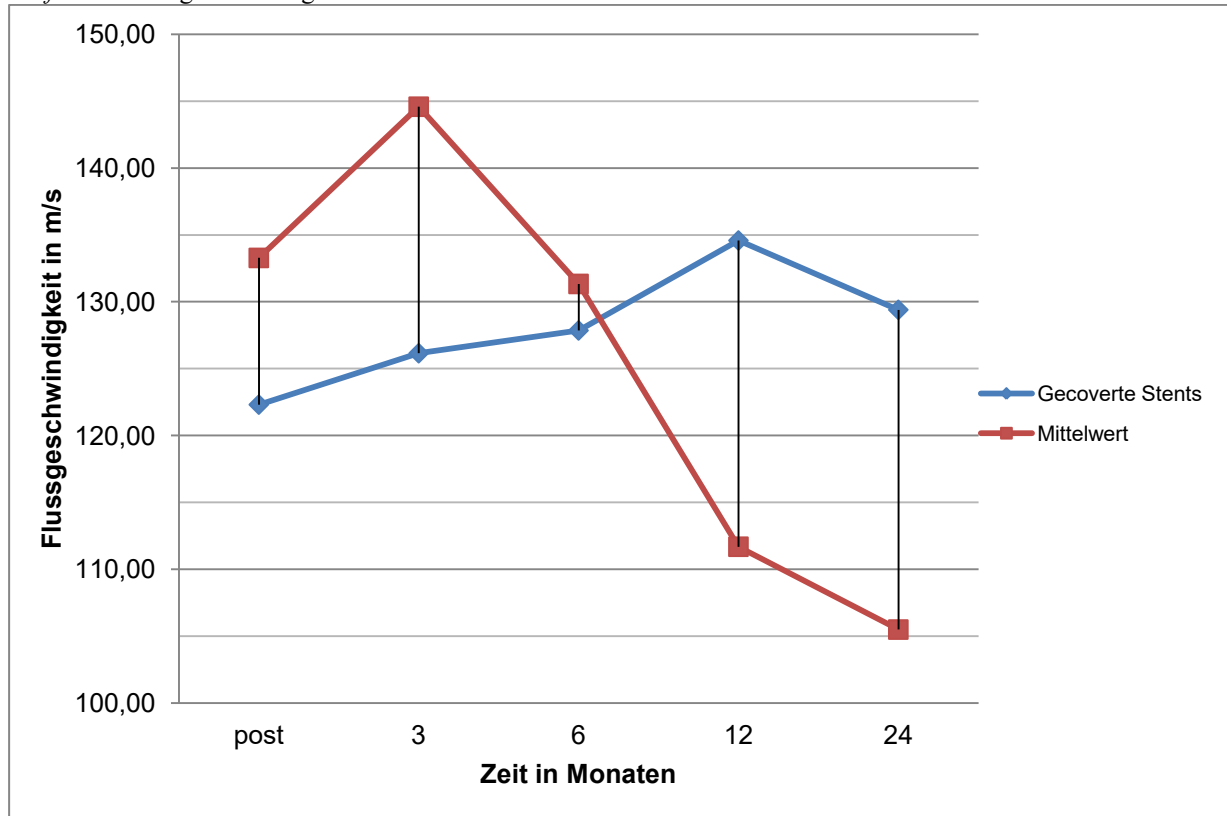
Unmittelbar nach der TIPS-Anlage betrug die mittlere Flussgeschwindigkeit im Stent $133,28 \pm 38,9$ m/s (Minimum/Maximum = 47,50/300,00 m/s, Perzentile 25/75 = 110,00/150,00 m/s). Zum Zeitpunkt der ersten regulären Kontrolluntersuchung nach drei Monaten hatte sich die mittlere Flussgeschwindigkeit auf $144,58 \pm 52,65$ m/s (Minimum/Maximum = 42,50/350 m/s, Perzentile 25/75 = 110,00/180,00 m/s) erhöht, was einem relativen Anstieg von 8,5% entsprach. Der nächste Kontrolltermin fand sechs Monate nach der TIPS-Implantation statt. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich die mittlere Flussgeschwindigkeit wieder um den Bereich des Ausgangswertes eingependelt und betrug $131,34 \pm 53,18$ m/s (Minimum/Maximum = 25,00/290,00, Perzentile 25/75 = 105,00/150,00). Im weiteren Verlauf der Nachsorge zeigte sich nun jedoch eine deutliche Abnahme der Flussgeschwindigkeit im Shunt. So betrug die mittlere Geschwindigkeit nach einem Jahr noch $111,69 \pm 69$ m/s (Minimum/Maximum = 20,00/280,00 m/s, Perzentile 25/75 = 82,50/132,50 m/s). Nach einem weiteren Jahr (2-Jahreskontrolltermin) zeigte sich eine erneute Abnahme der mittleren Flussgeschwindigkeit auf 79% des Ausgangswertes. Die Flussgeschwindigkeit betrug somit im Mittel $105,50 \pm 57,90$ m/s (Minimum/Maximum = 10,00/300,00 m/s, Perzentile 25/75 = 66,25/131,13 m/s).

Während die Gruppenanalysen nach Genese der Erkrankung, Geschlecht und Altersgruppen keine verallgemeinerbaren Auffälligkeiten aufwiesen, zeigte sich bei der Analyse der einzelnen Stenttypen eine Abweichung von den Verläufen der Mittelwerte aller Patienten. Die Mittelwerte der Gruppe der ungecoverten Stents verhielten sich wie die mittleren Flussgeschwindigkeiten aller Patienten, die nach einem initialen Anstieg allmählich abfielen. Die Gruppe der gecoverten Stents zeigte hingegen einen relativ stabilen Verlauf. Die Flussgeschwindigkeit nach der TIPS-Anlage betrug $122,31 \pm 23,76$ m/s. Der weitere Verlauf betrug $126,15 \pm 59,94$ m/s (3 Monate), $127,86 \pm 83,76$ m/s (6 Monate), über $134,58 \pm 75,34$

Ergebnisse

m/s (1 Jahr) und endete bei $129,40 \pm 48,81$ m/s nach 2 Jahren Beobachtungszeit. Diese Zahlen veranschaulichen den relativ konstanten Verlauf der Flussgeschwindigkeit im Shunttrakt über die Zeit, welcher bei den ungedeckten Stents nicht gegeben war (siehe Grafik 11). Zu beachten ist jedoch die geringe Fallzahl der gedeckten Stents.

Grafik 11: Flussgeschwindigkeiten im Stent



4.5.1.2 Shuntvolumen

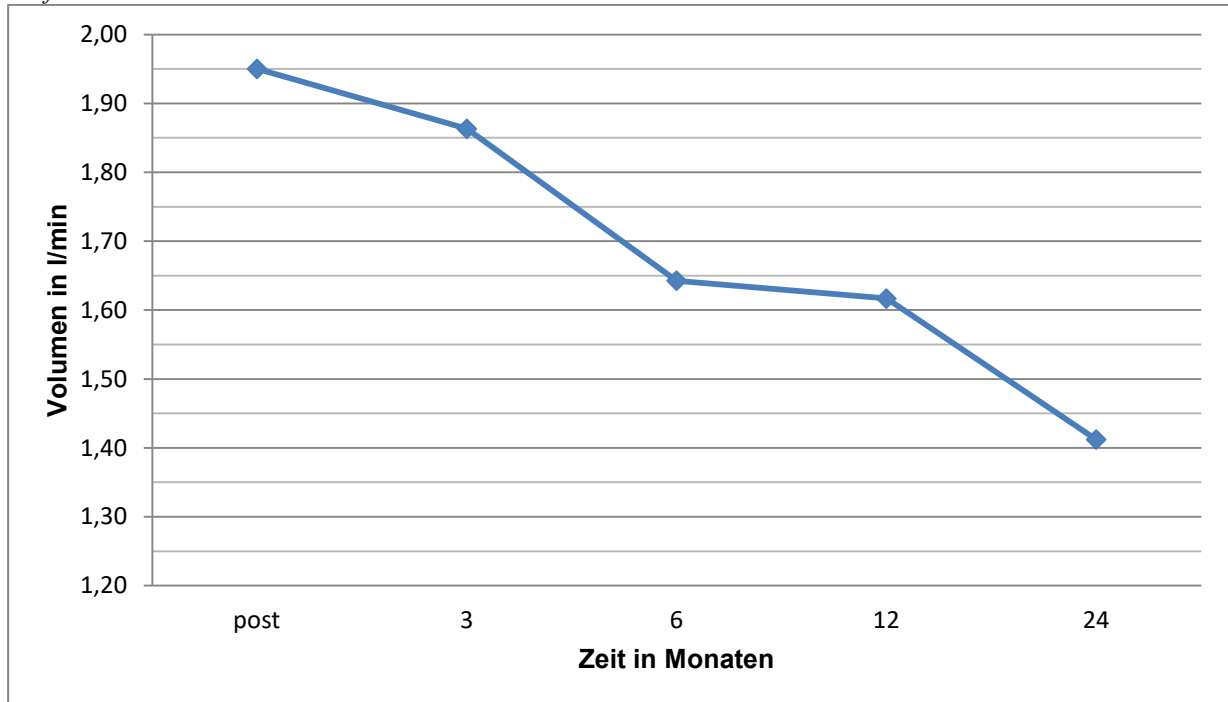
Das Shuntvolumen wurde bei allen Kontrolluntersuchungen – sofern technisch möglich – mitbestimmt (siehe Grafik 12). Der anfängliche Mittelwert nach Shuntanlage lag bei $1,95 \pm 0,62$ l/min (Minimum/Maximum = 0,40/5,00 l/min, Perzentile 25/75 = 1,75/2,18 l/min). Zum ersten Kontrolltermin nach drei Monaten betrug das Volumen noch $1,86 \pm 0,52$ l/min (Minimum/Maximum = 0,60/3,30 l/min, Perzentile = 25/75 1,60/2,07 l/min). Bei den nächsten beiden Kontrollterminen (6 bzw. 12 Monate) zeigte sich ein zu den Vorwerten reduziertes mittleres Shuntvolumen, welches jedoch in diesem Zeitraum konstant blieb. Das Volumen lag bei $1,64 \pm 0,55$ l/min (Minimum/Maximum 0,13/2,84 l/min, Perzentile 25/75 = 1,35/1,90 l/min) bzw. $1,62 \pm 0,53$ l/min (Minimum/Maximum = 0,30/3,00 l/min, Perzentile 25/75 = 1,30/1,92 l/min). Zwei Jahre nach der TIPS-Anlage zeigte sich bei den Patienten ein weiter leicht reduzierter mittlerer Fluss im Shunt. Zu diesem Zeitpunkt betrug das

Ergebnisse

Flussvolumen noch $1,41 \pm 0,66$ l/min (Minimum/Maximum = 0,20/2,80 l/min, Perzentile 25/75 = 1,00/1,88 l/min). Dies entspricht 72% des Ausgangswertes bei Anlage des Shunts.

Die Analyse des Shuntvolumens für die einzelnen Gruppen (Indikation, Genese und Stenttyp) ergab keine signifikanten Auffälligkeiten.

Grafik 12: Shuntvolumen im Verlauf

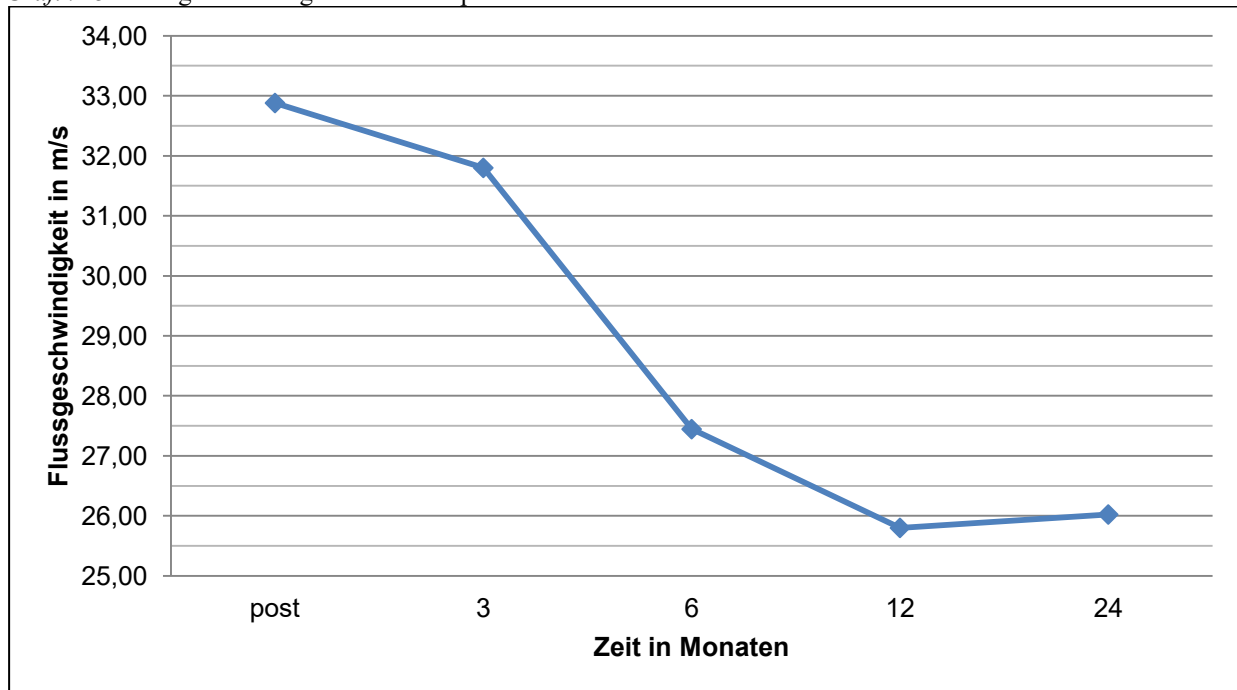


4.5.1.3 Flussgeschwindigkeit V. portae

Die Flussgeschwindigkeit in der V. portae zeigte im Verlauf der ersten beiden Kontrolltermine einen anfänglichen Abfall, und zu den späteren Kontrollterminen eine Stabilisierung (*siehe Grafik 13*). Der Ausgangswert nach TIPS-Anlage betrug $32,88 \pm 15,12$ m/s (Minimum/Maximum = 11,00/140,00 m/s, Perzentile 25/75 = 25,88/35,00 m/s). Nach drei Monaten war die mittlere Flussgeschwindigkeit moderat gesunken und betrug nun noch $31,80 \pm 11,02$ m/s (Minimum/Maximum = 15,00/80,00 m/s, Perzentile 25/75 = 25,25/35,00 m/s). Drei weitere Monate später zeigte sich ein deutlicherer Abfall der Geschwindigkeit auf $27,45 \pm 10,26$ m/s (Minimum/Maximum = 13,00/80,00 m/s, Perzentile 25/75 = 22,25/30,00 m/s). Ein Jahr nach der Shuntanlage fiel die mittlere Geschwindigkeit auf ihren niedrigsten Wert und befand sich bei $25,80 \pm 7,38$ m/s (Minimum/Maximum = 7,50/60,00 m/s, Perzentile 25/75 = 21,63/27,88 m/s). Auf diesem Niveau stabilisierte sich der Mittelwert der Flussgeschwindigkeit wieder und betrug zwei Jahre nach der TIPS-Implantation $26,02 \pm 12,67$ m/s (Minimum/Maximum = 10,00/90,00, Perzentile 25/75 = 20,00/30,00 m/s).

Die weitere Analyse der einzelnen Gruppen nach Alter, Geschlecht, Genese und Stenttyp ergaben keine signifikanten Auffälligkeiten.

Grafik 13: Flussgeschwindigkeit in der V. portae



4.5.2 MELD(-Na)-Score im Verlauf

Allen Patienten wurde zu den vorgesehenen Kontrollterminen Blut entnommen, um die Leberfunktion anhand von laborchemischen Daten zu kontrollieren. Bei der Korrelationsanalyse (nach Spearman) zeigt sich, dass der MELD-Score und der MELD-Na-Score in ihren Verlauf während des Beobachtungszeitraums auf einem hochsignifikanten Niveau ($p < 0,001$) miteinander korrelieren. Es wurde neben der allgemeinen Analyse, jeweils eine Subgruppenanalyse (Genese, Indikation, Geschlecht, Alter und Stenttyp) durchgeführt und signifikante Ergebnisse benannt (*siehe Grafiken 14, 15 & 16 sowie Tabelle 16 & 17*).

Nachdem sich der MELD-Score nach der TIPS-Anlage signifikant ($p = 0,001$) bzw. sich der MELD-Na-Score annähernd signifikant ($p = 0,063$) verschlechterte und deutlich über seinen Ausgangswert stieg, erholten sich die Werte zum 3-Monatskontrolltermin wieder und lagen nun unter den Ausgangswerten vor der Anlage. Die Erholung lag für den MELD-Score dabei auf einem hochsignifikanten ($p = 0,000$) Niveau, die des MELD-Na-Score im deutlich signifikanten ($p = 0,004$) Bereich. Im Durchschnitt betrug der MELD-Score drei Monate nach der Anlage $12,93 \pm 4,67$ (Minimum/Maximum = 7/28, Perzentile 25/75 = 10/15). Der MELD-Na-Score war gegenüber dem MELD-Score hochsignifikant ($p = 0,000$) erhöht und betrug zum

Ergebnisse

selben Zeitpunkt im Durchschnitt $16,27 \pm 5,14$ (Minimum/Maximum = 12/19, Perzentile 25/75 = 8/32). Die Gruppenanalyse zeigte, dass besonders in den Gruppen der ethyltoxischen und entzündlichen Genese sowie der männlichen Patienten und der 51 bis 60 jährigen Patienten der MELD-Score deutlich sank. In der Zeitspanne von 30 Tagen nach TIPS-Anlage und der 3-Monatskontrolle verstarben elf Patienten.

In den darauffolgenden drei Monaten der Nachsorge (6-Monatskontrolle) stieg der MELD-Score wieder leicht von $12,93 \pm 4,67$ auf $13,59 \pm 5,69$ (Minimum/Maximum = 7/40, Perzentile 25/75 = 10/15,25) an. Der MELD-Na-Score lag erneut hochsignifikant ($p=0,000$) über dem MELD-Score, fiel aber hingegen im selben Zeitraum von $16,27 \pm 5,14$ auf $15,97 \pm 6,07$ (Minimum/Maximum = 7/40, Perzentile 25/75 = 12/19). Beide Entwicklungen waren auf einem statistisch nicht signifikanten Niveau ($p=0,279$). Die Analyse der einzelnen Gruppen ergab ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Fünf Patienten verstarben in diesen drei Monaten und ein weiterer Patient erhielt eine Lebertransplantation und schied aus der Nachbeobachtung aus.

Der nächste Kontrollpunkt der Nachsorge lag sechs Monate nach dem Vorhergehenden und fand somit ein Jahr nach der Shuntimplantation statt. Acht weitere Patienten verstarben in diesem Zeitraum und ein weiterer Patient schied aufgrund einer Lebertransplantation aus. In diesem Zeitraum vollzogen der MELD- und der MELD-Na-Score statistisch signifikante ($p=0,019$ bzw. $0,025$) Erhöhungen zu ihren Vorwerten, die absolut gesehen jedoch eher moderat erscheinen. So stieg der MELD-Score moderat von $13,59 \pm 5,69$ auf $13,84 \pm 5,54$ (Minimum/Maximum = 7/33, Perzentile 25/75 = 10,75/17) und lag nun wieder im Bereich des Wertes vor der TIPS-Implantation. Der MELD-Na-Score stieg geringfügig deutlicher, von zuvor $15,97 \pm 6,07$ auf $16,48 \pm 5,88$ (Minimum/Maximum = 7/35, Perzentile 25/75 = 12/20,75), an. Er lag damit aber noch deutlich unter den Werten vor der Implantation und war hochsignifikant ($p=0,000$) höher als der MELD-Score zur selben Zeit. Die Analyse der einzelnen Gruppen ergaben keine signifikanten Abweichungen vom Durchschnitt aller Patienten.

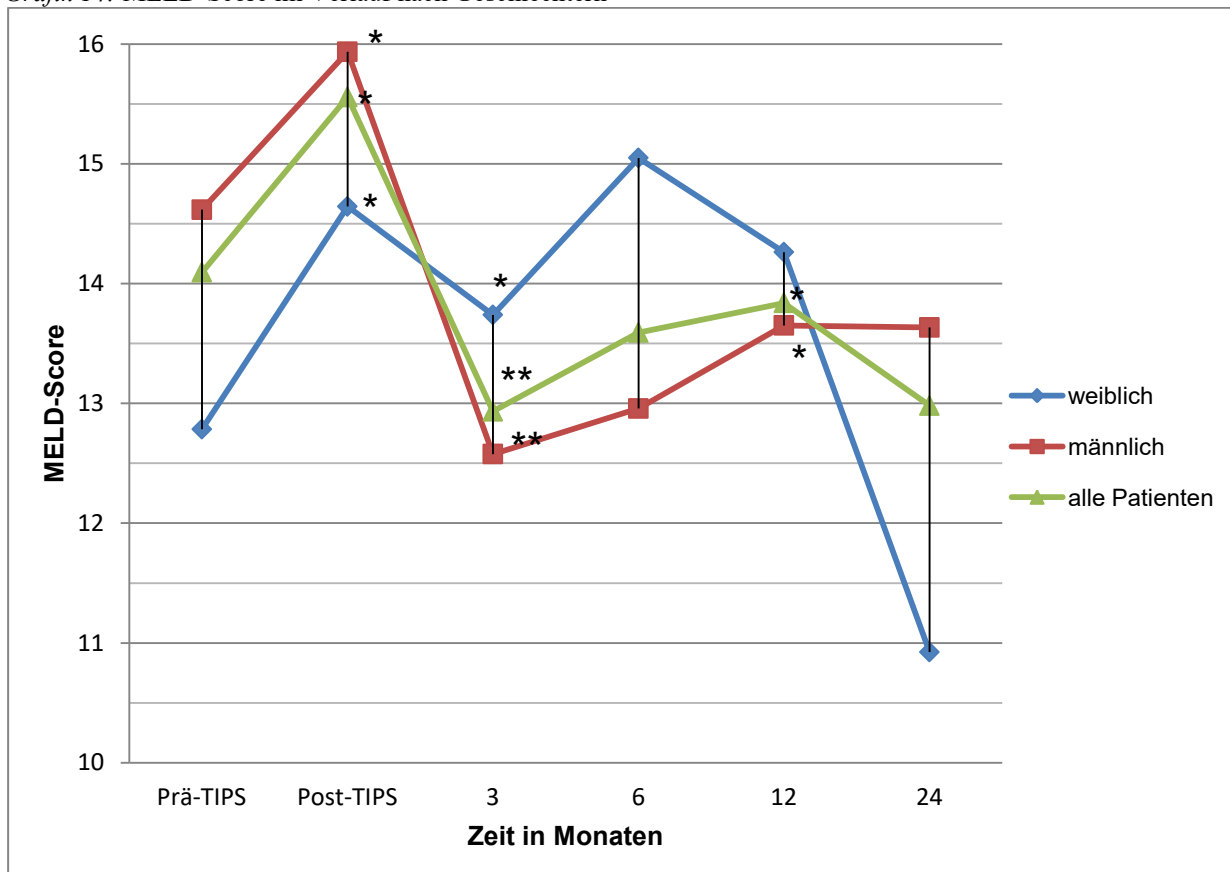
Der letzte Kontrollpunkt der Datenanalyse lag zwei Jahre nach der TIPS-Anlage und fand ein Jahr nach der vorhergehenden Kontrolle statt. Sowohl der MELD-, als auch der MELD-Na-Score, nahmen im Mittel gegenüber ihren Vorwerten deutlich ab. So sank der MELD-Score von zuvor $13,84 \pm 5,54$ auf nunmehr $12,98 \pm 5,84$ (Minimum/Maximum = 6/34, Perzentile 25/75 = 9/16,25). Der MELD-Na-Score fiel von $16,48 \pm 5,88$ auf $15,79 \pm 6,25$ (Minimum/Maximum = 7/34, Perzentile 25/75 = 10,25/19). Somit war auch zu diesem Zeitpunkt der MELD-Na-Score hochsignifikant ($p=0,000$) höher als der MELD-Score. Die

Ergebnisse

Senkung der Score-Werte fand trotz optischer Eindrücklichkeit außerhalb des statistischen Signifikanzniveaus ($p=0,454$) statt und auch die Analyse der einzelnen Gruppen wies keine Auffälligkeiten gegenüber dem Durchschnitt aller Patienten auf. Im Zeitverlauf zwischen den letzten beiden Kontrollterminen verstarben zehn weitere Patienten.

Nach 2 Jahren Beobachtungszeit zeigte sich im Mittel ein MELD-(Na)-Score, der unter dem Wert vor der TIPS-Anlage liegt. Frauen zeigten eine etwas deutlichere Erholung als Männer und der MELD-Na-Score fiel deutlicher als der MELD-Score. In den Gruppenanalysen zeigten sich keine statistischen Auffälligkeiten, außer der signifikanten Erholung der Werte nach der TIPS-Anlage hin zum 2-Jahreskontrolltermin der unter 40-jährigen Patienten für MELD- und MELD-Na-Score.

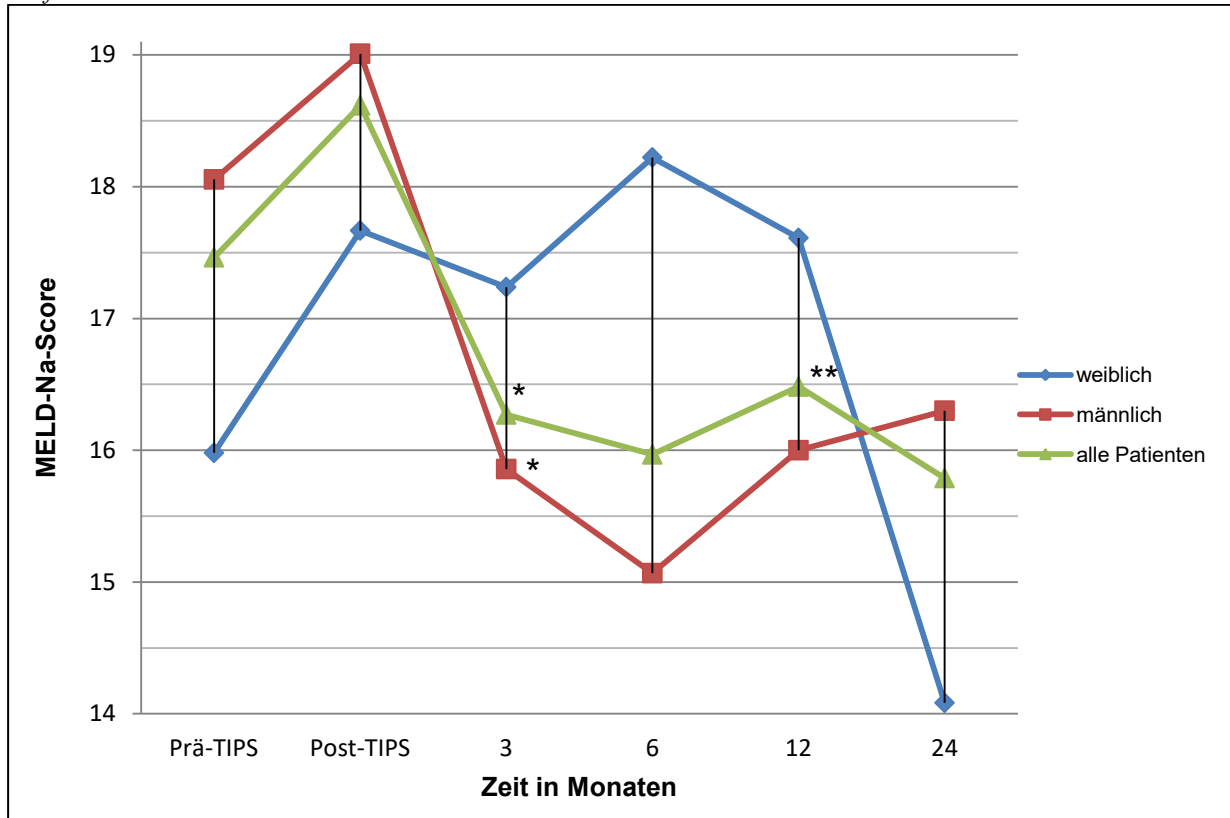
Grafik 14: MELD-Score im Verlauf nach Geschlechtern



*=signifikante ($p<0,05$) & **=hochsignifikante ($p<0,001$) Änderungen gegenüber Vorwert

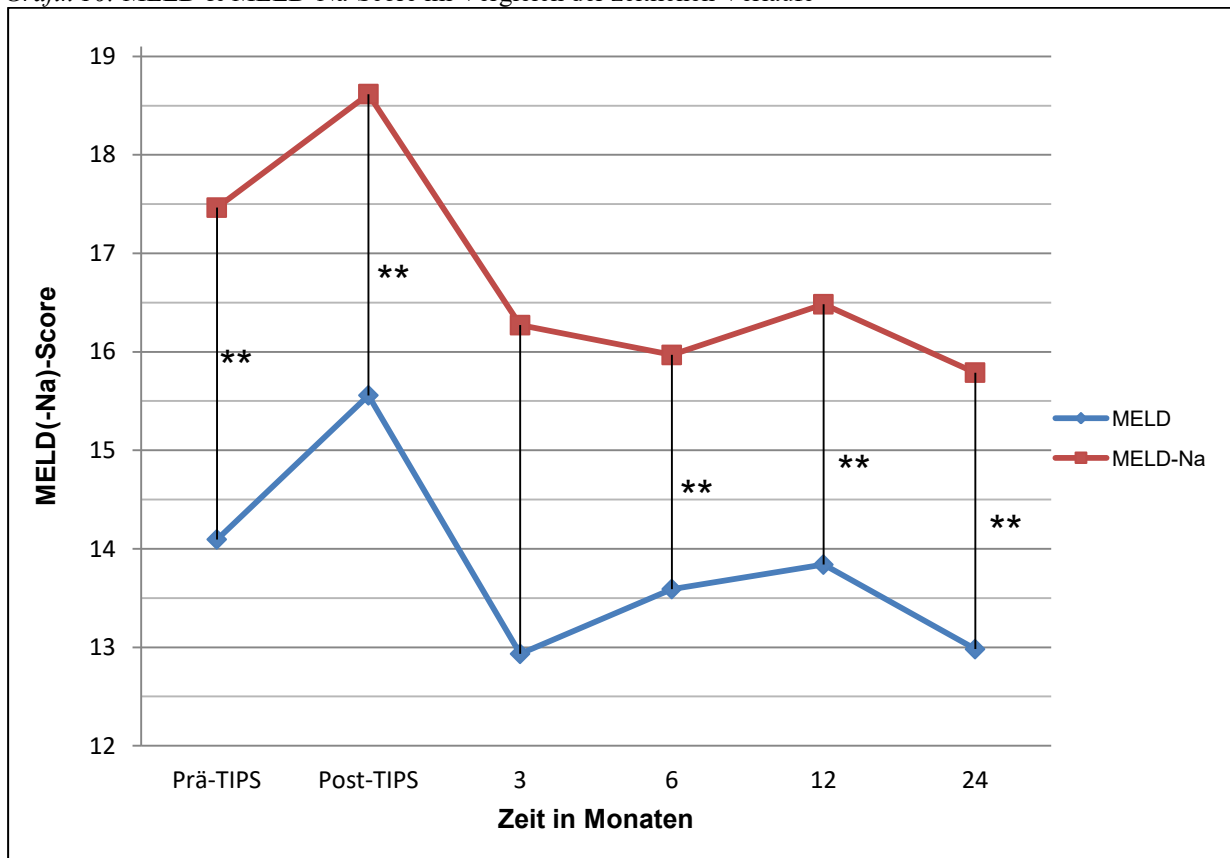
Ergebnisse

Grafik 15: MELD-Na-Score im Verlauf nach Geschlechtern



*=signifikante ($p < 0,05$) & **=hochsignifikante ($p < 0,001$) Änderungen gegenüber Vorwert

Grafik 16: MELD & MELD-Na-Score im Vergleich der zeitlichen Verläufe



**=hochsignifikante Korrelation im Bezug auf den zeitlichen Verlauf

Ergebnisse

Tabelle 16: Übersicht der Verläufe des MELD-Score nach Geschlecht und Alter sortiert

*=signifikant ($p < 0,05$) & **=hochsignifikant ($p < 0,001$)

MELD-Score	Geschlecht		Altersgruppen					Gesamt
	weiblich	männlich	<40 a	41 - 50 a	51 - 60 a	61 - 70 a	> 71 a	
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
MELD vor TIPS	12,784 (n=51)	14,617 (n=128)	15,643 (n=14)	14,129 (n=31)	13,753 (n=74)	14,357 (n=42)	13,631 (n=19)	14,095 (n=179)
MELD nach TIPS	14,644 (n=45)	15,936 (n=109)	15,500 (n=14)	15,222 (n=27)	14,967 (n=64)	16,555 (n=33)	16,500 (n=16)	15,558 (n=154)
Veränderung zum Vorwert	1,86*	1,319*	-0,143	1,093	1,214*	2,198	2,869	1,463*
MELD 3 Mo. nach TIPS	13,739 (n=23)	12,577 (n=52)	14,000 (n=6)	15,067 (n=15)	11,758 (n=33)	12,750 (n=16)	13,600 (n=5)	12,933 (n=75)
Veränderung zu zuvor	-0,905*	-3,359**	-1,5*	-0,155	-3,209**	-3,805*	-2,9	-2,625**
MELD 6 Mo. nach TIPS	15,050 (n=20)	12,957 (n=46)	13,000 (n=6)	13,364 (n=11)	13,471 (n=34)	14,167 (n=12)	14,667 (n=3)	13,591 (n=66)
Veränderung zum Vorwert	1,311	0,38	-1	-1,703	1,713	1,417	1,067	0,658
MELD 12 Mo. nach TIPS	14,263 (n=19)	13,651 (n=43)	12,667 (n=6)	15,143 (n= 14)	12,393 (n=28)	15,539 (n=13)	21,000 (n=1)	13,839 (n=62)
Veränderung zum Vorwert	-0,787	0,694*	-0,333	1,779	-1,078	1,372	6,333	0,248*
MELD 24 Mo. nach TIPS	10,923 (n=13)	13,634 (n=41)	11,833 (n=6)	13,357 (n=12)	13,083 (n=24)	12,222 (n=9)	19,000 (n=1)	12,981 (n=54)
Veränderung zum Vorwert	-3,34	-0,017	-0,834	-1,786	0,69	-3,317	-2	-0,858
Veränderung zum Ursprung	-1,861	-0,983	-3,801	-0,772	-0,67	-2,315	5,369	-1,114

Ergebnisse

Tabelle 17: Übersicht der Verläufe des MELD-Na-Score nach Geschlecht und Alter sortiert

*=signifikant ($p < 0,05$) & **=hochsignifikant ($p < 0,001$)

MELD-Na-Score	Geschlecht		Altersgruppen					Gesamt
	weiblich	männlich	<40 a	41 - 50 a	51 - 60 a	61 - 70 a	> 71 a	
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
MELD-Na vor TIPS	15,980 (n=51)	18,055 (n=128)	18,000 (n=14)	18,452 (n=31)	17,315 (n=73)	17,427 (n=42)	16,105 (n=19)	17,464 (n=179)
MELD-Na nach TIPS	17,667 (n=45)	19,009 (n=109)	17,786 (n=14)	18,370 (n=27)	18,250 (n=64)	19,697 (n=33)	19,000 (n=16)	18,617 (n=154)
Veränderung zum Vorwert	1,687	0,954	-0,214	-0,082	0,935	2,27	2,895	1,153
MELD-Na 3 Mo. nach TIPS	17,238 (n=21)	15,857 (n=49)	17,000 (n=5)	19,154 (n=13)	14,906 (n=32)	16,067 (n=15)	17,400 (n=5)	16,271 (n=70)
Veränderung zu zuvor	-0,429	-3,152*	-0,786	0,784	-3,344*	-3,63	-1,6	-2,346*
MELD-Na 6 Mo. nach TIPS	18,222 (n=18)	15,067 (n=45)	16,000 (n=6)	17,700 (n=10)	15,219 (n=32)	16,083 (n=12)	17,667 (n=3)	15,968 (n=63)
Veränderung zum Vorwert	0,984	-0,79	-1	-1,454	0,313	0,016	0,267	-0,303
MELD-Na 12 Mo. nach TIPS	17,611 (n=18)	16,000 (n=42)	15,333 (n=6)	19,667 (n=12)	14,143 (n=28)	18,615 (n=13)	23,000 (n=1)	16,483 (n=60)
Veränderung zum Vorwert	-0,611	0,933	-0,667	1,967	-1,076	2,532	5,333	0,515*
MELD -Na24 Mo. nach TIPS	14,083 (n=12)	16,300 (n=40)	14,333 (n=6)	18,417 (n=12)	15,209 (n=24)	14,444 (n=9)	19,000 (n=1)	15,789 (n=52)
Veränderung zum Vorwert	-3,528	0,3	-1	-1,25	1,066	-4,171	-4	-0,694
Veränderung zum Ursprung	-1,897	-1,755	-3,667	-0,035	-2,106	-2,983	2,895	-1,675

4.5.3 Korrelationsanalyse FKDS und MELD-Score

In der absoluten Tendenz sanken die ermittelten Parameter und lagen am Ende der Beobachtungsdauer deutlich unter ihren Ausgangswerten (*siehe Grafik 17*). Zwischenzeitlich stieg der MELD-Score nach dem 3-Monatswert wieder leicht an und erhöhte sich bis zum 1-Jahreswert leicht. Die mittlere Geschwindigkeit im Stent zeigte hingegen einen einmaligen Anstieg zum 3-Monatskontrolltermin und ging danach in einen kontinuierlichen Abfall über, der sich bis zum letzten ermittelten Kontrollwert fortsetzte. Die Werte zeigten somit zwischenzeitlich einen leicht entgegengesetzten Verlauf, verliefen anschließend aber nach einem Jahr wieder gemeinsam mit fallender Tendenz.

Somit ergab sich erst ab dem Zeitpunkt der 1-Jahreskontrolle eine signifikante Korrelation ($r=0,443$, $p=0,001$), davor ist kein statistisch signifikant korrelierender Verlauf belegbar.

Grafik 17: Zeitlicher Verlauf von der Flussgeschwindigkeit im Stent (cm/s) mit dem MELD-Score



4.6 Stentdysfunktionen

4.6.1 TIPS-Revision

Bei insgesamt 64 Patienten (35,8% aller Implantationen) musste nach dem erneuten Auftreten von klinischen Symptomen bzw. wegen in Kontrolluntersuchungen festgestellten

Dysfunktionen des Shunts eine Revision des TIPS durchgeführt werden. Bei 50% dieser Patienten handelte es sich dabei um Frührevisionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation (Frühverschluss).

Bei 55 dieser Patienten (85,9%) war eine Revision ausreichend. Bei 9 weiteren Patienten (14,1%) waren 2 Revisionen notwendig um eine suffiziente Shuntfunktion wiederherzustellen.

Mit 48,4% war der häufigste Revisionsgrund ein thrombotisch verschlossener TIPS. Bei 29,7% der Patienten war eine hämodynamisch bzw. klinisch relevante TIPS-Stenose mit verminderten Flussraten der Grund für eine Revision. Durch ein zu hohes Shuntvolumen und den damit hervorgerufenen rezidivierenden hepatischen Enzephalopathien, musste bei 14,1% der revidierten Patienten eine Shuntreduktion erfolgen. Bei jeweils 3,1% der Revisionen handelte es sich um Shunterweiterung (Aufdehnung) bzw. einer Korrektur eines dislozierten Stents. Bei einem Patienten trat ein behandlungsbedürftiges arteriopoortales Shunting auf.

In allen durchgeführten Revisionen gelang es eine suffiziente Shuntfunktion wiederherzustellen.

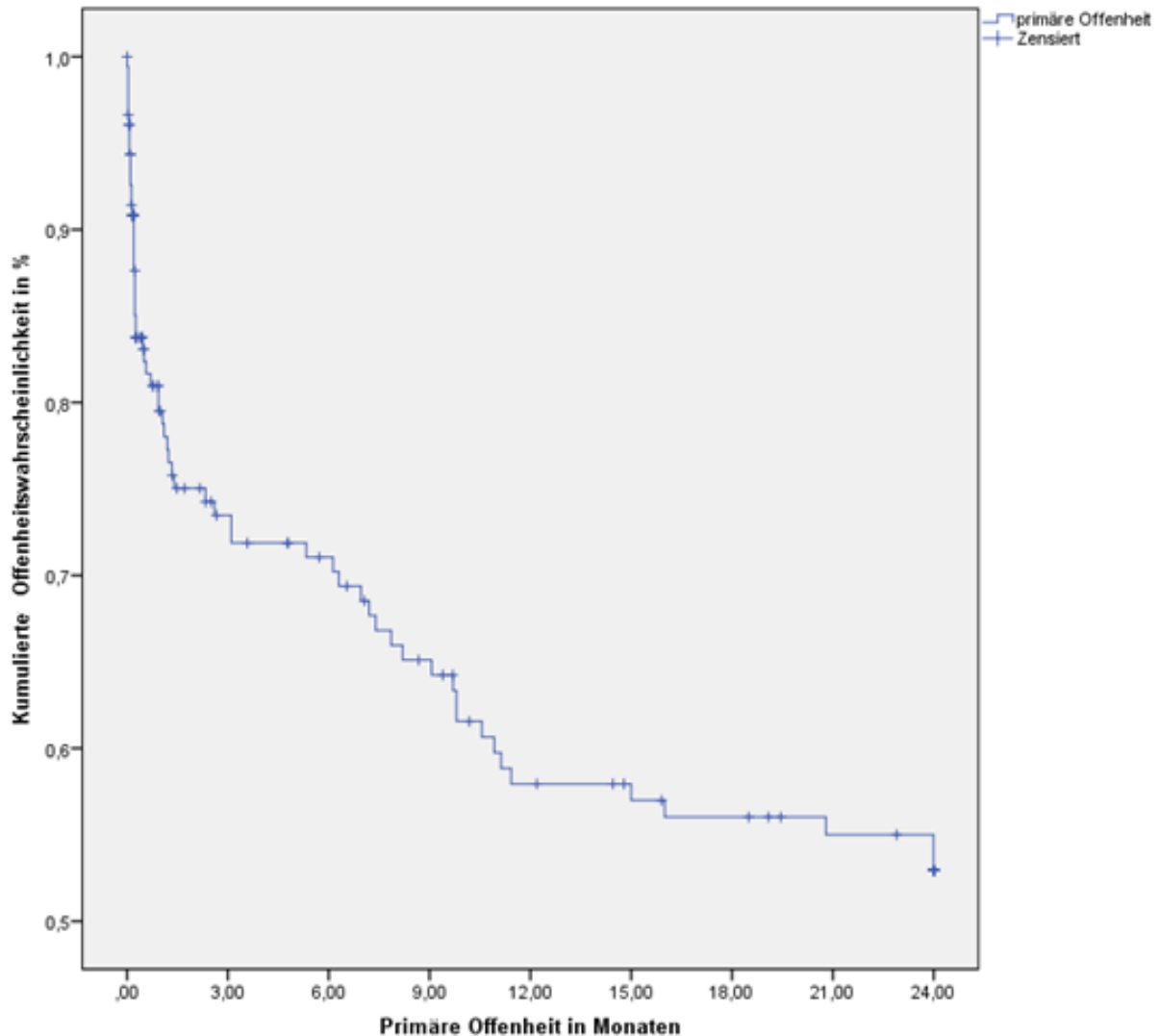
4.6.2 Stentoffenheit

Die primäre Offenheit betrug 30 Tage nach der Shuntanlage 80%. Nach drei und sechs Monaten betrug die Offenheit 72% bzw. 71%. Die primäre 1-Jahresoffenheitswahrscheinlichkeit betrug 58% und lag für 2 Jahre bei 53% (*siehe Grafik 18*).

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten ($p=0,316$) Unterschiede in der Dauer der Shuntdurchgängigkeit für gecoverte und ungecoverte Stents.

Die sekundäre Offenheit nach Reintervention betrug 100%.

Grafik 18: Primäre Offenheit des TIPS



4.6.3 Korrelationsanalyse Stentoffenheit und Überleben

Die Analyse der Daten ergab eine hochsignifikante positive Korrelation ($r=0,675$, $p=0,000$) zwischen der primären Offenheit (korrekte Funktion) des TIPS und dem Überleben der Patienten. Je länger der Stent seine Funktion ordnungsgemäß erfüllte, desto länger überlebten die Patienten.

4.7 Mortalität

Bei 35 Patienten (19,5%) konnte trotz intensiver Recherche nicht ermittelt werden, ob es innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes zu einem Todesfall kam („lost to follow-up“). Von den insgesamt 179 Patienten, die im Zeitraum von 2007 bis 2011 einen TIPS erhielten, sind 51 Patienten während der zwei Jahre andauernden Nachbeobachtung nachweislich

Ergebnisse

verstorben (siehe Tabelle 18 & 19). Dies entspricht einer Gesamtsterblichkeit von 28,5% innerhalb von zwei Jahren bzw. unter Ausschluss der „lost to follow-up“-Fälle 35,4%. 93 Patienten waren zwei Jahre nach der TIPS-Implantation nachweislich noch am Leben. Dies entspricht 52% der Patienten bzw. unter Ausschluss der „lost to follow-up“-Fälle 64,6%. Die Subgruppenanalyse ergab lediglich eine signifikant erhöhte Sterblichkeit für die Gruppe der Notfallpatienten ($p=0,000$).

Tabelle 18: Todesfälle sortiert nach Genese

Gruppiert nach Genese	Verstorben?	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Ethyltoxisch	ja	40	28,4	28,4
	nein	73	51,8	80,1
	Lost to follow-up	28	19,9	100,0
	Gesamt	141	100,0	
Entzündlich	ja	1	9,1	9,1
	nein	8	72,7	81,8
	Lost to follow-up	2	18,2	100,0
	Gesamt	11	100,0	
Stoffwechsel	ja	1	33,3	33,3
	nein	2	66,7	100,0
	Gesamt	3	100,0	
Gerinnung	ja	2	18,2	18,2
	nein	7	63,6	81,8
	Lost to follow-up	2	18,2	100,0
	Gesamt	11	100,0	
Kryptogen	ja	7	53,8	53,8
	nein	3	23,1	76,9
	Lost to follow-up	3	23,1	100,0
	Gesamt	13	100,0	

Ergebnisse

Tabelle 19: Todesfälle sortiert nach Indikation

Gruppiert nach Indikation	Verstorben?	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Aszites	ja	35	29,7	29,7
	nein	61	51,7	81,4
	Lost to follow-up	22	18,6	100,0
	Gesamt	118	100,0	
Varizen	ja	2	25,0	25,0
	nein	4	50,0	75,0
	Lost to follow-up	2	25,0	100,0
	Gesamt	8	100,0	
aktive Blutung Notfallanlage	ja	8	66,7	66,7
	nein	4	33,3	100,0
	Gesamt	12	100,0	
Varizenblutung	ja	5	14,3	14,3
	nein	20	57,1	71,4
	Lost to follow-up	10	28,6	100,0
	Gesamt	35	100,0	
andere	ja	1	16,7	16,7
	nein	4	66,7	83,3
	Lost to follow-up	1	16,7	100,0
	Gesamt	6	100,0	

4.7.1 Frühsterblichkeit

17 Patienten verschieden innerhalb der ersten 30 Tage nach der TIPS-Implantation. Dies entsprach einer 30-Tages-Mortalitätswahrscheinlichkeit von 9,5%. Sechs dieser Patienten erhielten den TIPS als Notfallanlage bei aktiven und nicht anderweitig stillbaren Varizenblutungen. Die Frühsterblichkeit dieser notfallmäßig behandelten Patienten lag somit bei 50% und ist demnach signifikant höher als bei der Gruppe der elektiv behandelten Patienten.

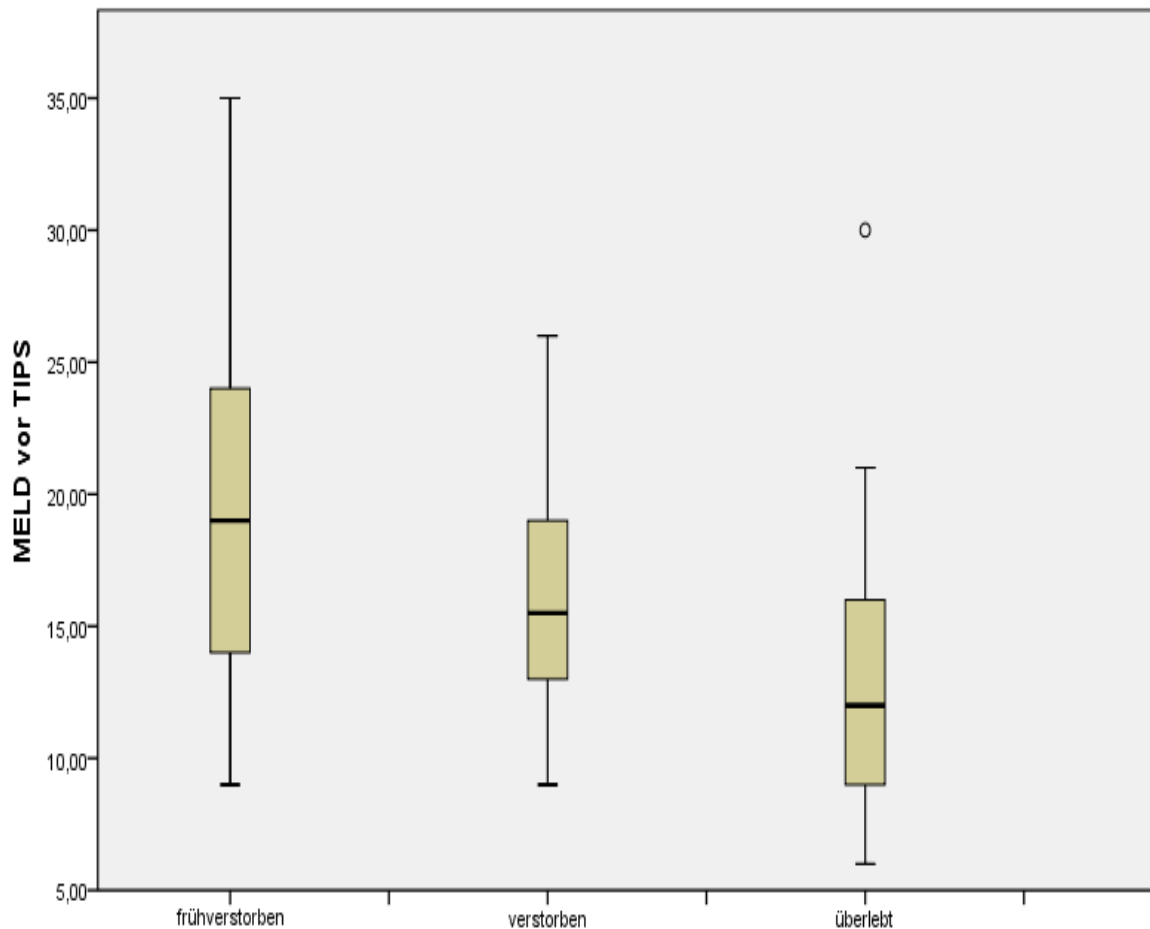
Der durchschnittliche MELD-Score der frühverstorbenen Patienten lag bei 19,5 (Minimum/Maximum = 9/35) und der MELD-Na-Score bei 22,9 (Minimum/Maximum = 9/36). Diese Score-Werte waren gegenüber dem Durchschnitt aller Patienten (14,1 bzw. 17,5) deutlich erhöht.

Grafik 19 zeigt die Verteilung des MELD-Score vor TIPS-Anlage, unterteilt in innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS frühverstorbenen Patienten, Patienten die nach den ersten 30 Tagen

Ergebnisse

post TIPS verstorben sind und Patienten die während der gesamten Nachbeobachtungszeit nicht verstorben sind. Für die Patientengruppen der Frühverstorbenen und der im Verlauf der Beobachtungsdauer verstorbenen Patienten lässt sich gegenüber der Gruppe der im Verlauf nicht verstorbenen Patienten ein hochsignifikant ($p=0,000$ & $p=0,001$) erhöhter MELD-Score vor der TIPS-Anlage feststellen.

Grafik 19: Vergleich des MELD-Score für Frühverstorbene, im Verlauf Verstorbenen und Überlebenden

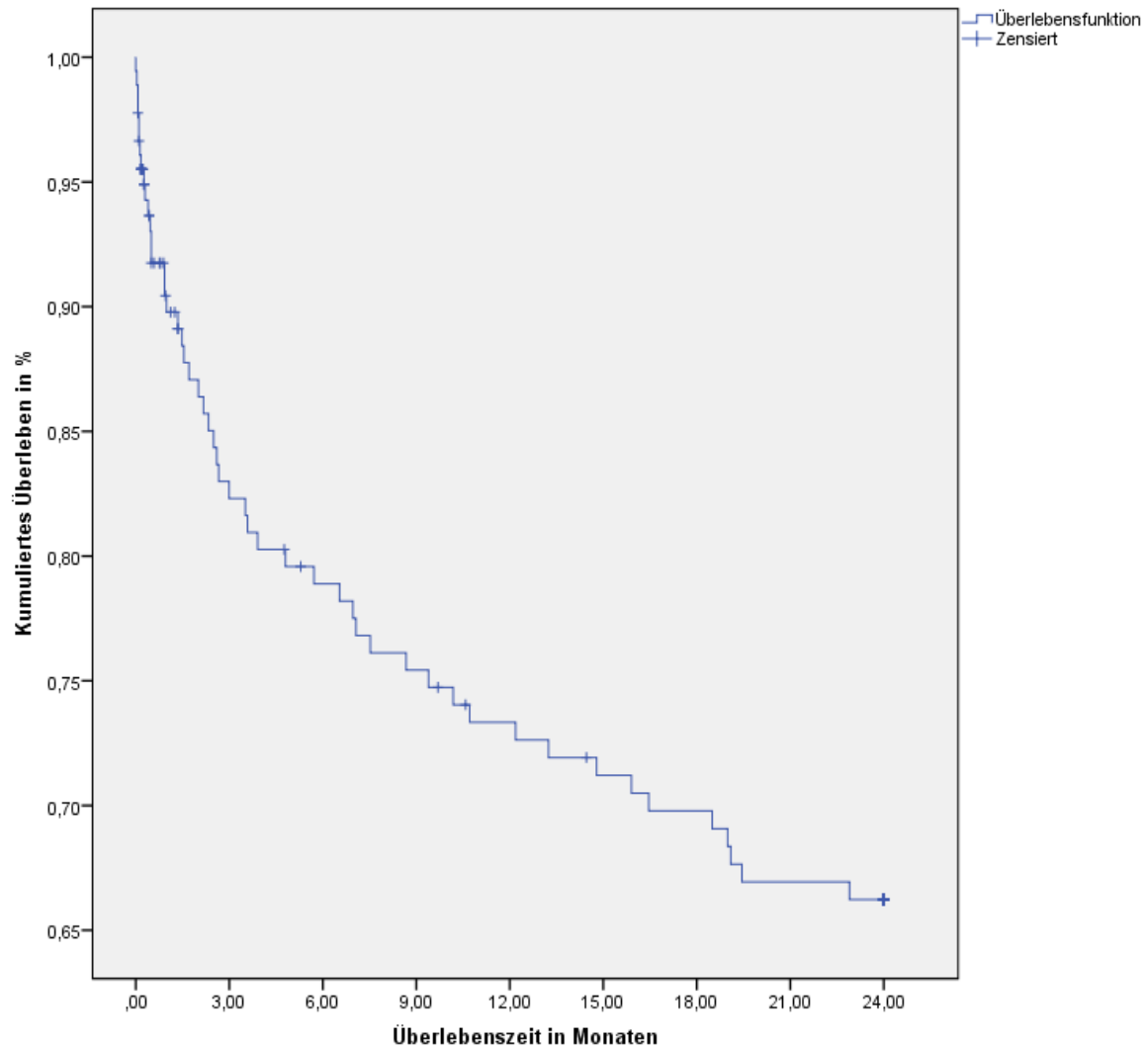


4.7.2 Kumulatives Überleben

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit betrug für das erste Jahr nach der TIPS-Anlage 73%. Die kumulative 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 66%. *Grafik 20* stellt dies anhand einer Kaplan-Meier-Kurve anschaulich dar, welche die „lost to follow-up“-Fälle in der Berechnung berücksichtigt.

Ergebnisse

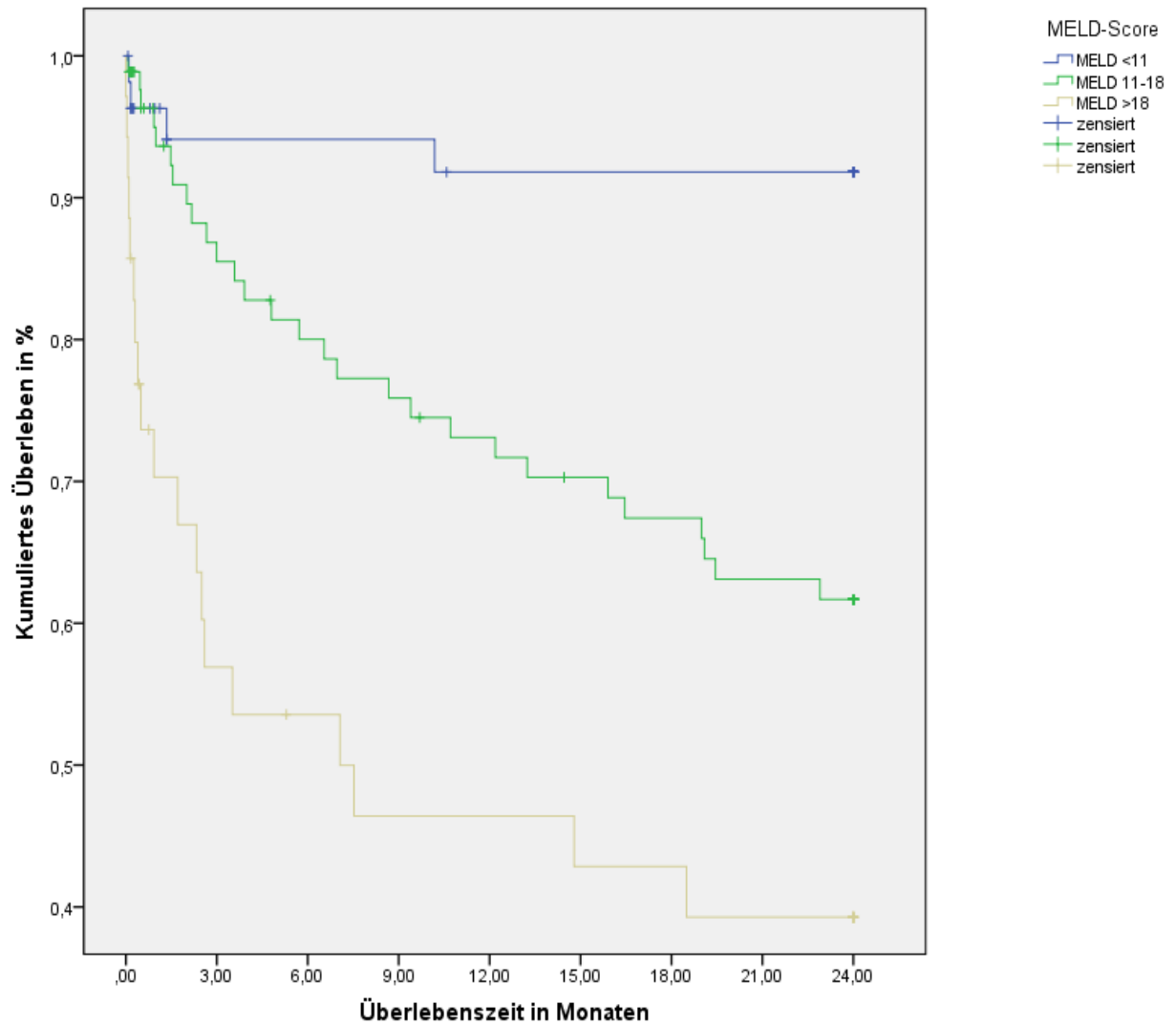
Grafik 20: Kaplan-Meier-Kurve alle Patienten (kumulatives Überleben)



Grafik 21 stellt die Kaplan-Meier-Kurven unterteilt nach dem jeweiligen MELD-Score vor der TIPS-Anlage dar. Gruppe 1 mit einem MELD-Score < 11 ($n=89$, Durchschnitt = $8,65 \pm 1,14$, Minimum/Maximum = 6/10) hatte eine kumulative 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 92% und auch die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 92%. Für die Patientengruppe 2 betrug der MELD-Score vor Shuntimplantation 11 bis 18 ($n=55$, Durchschnitt = $14,3 \pm 2,20$, Minimum/Maximum = 11/18). Die kumulative 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für diese Gruppe betrug 73% sowie 62% für die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit. In Gruppe 3 befanden sich alle Patienten mit einem MELD-Score > 18 ($n=35$, Durchschnitt = $22,23 \pm 3,86$, Minimum/Maximum = 19/35). Die kumulative 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für diese Gruppe betrug 46% und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 39%.

Ergebnisse

Grafik 21: Kaplan-Meier-Kurve nach MELD-Score Gruppen (kumulatives Überleben)

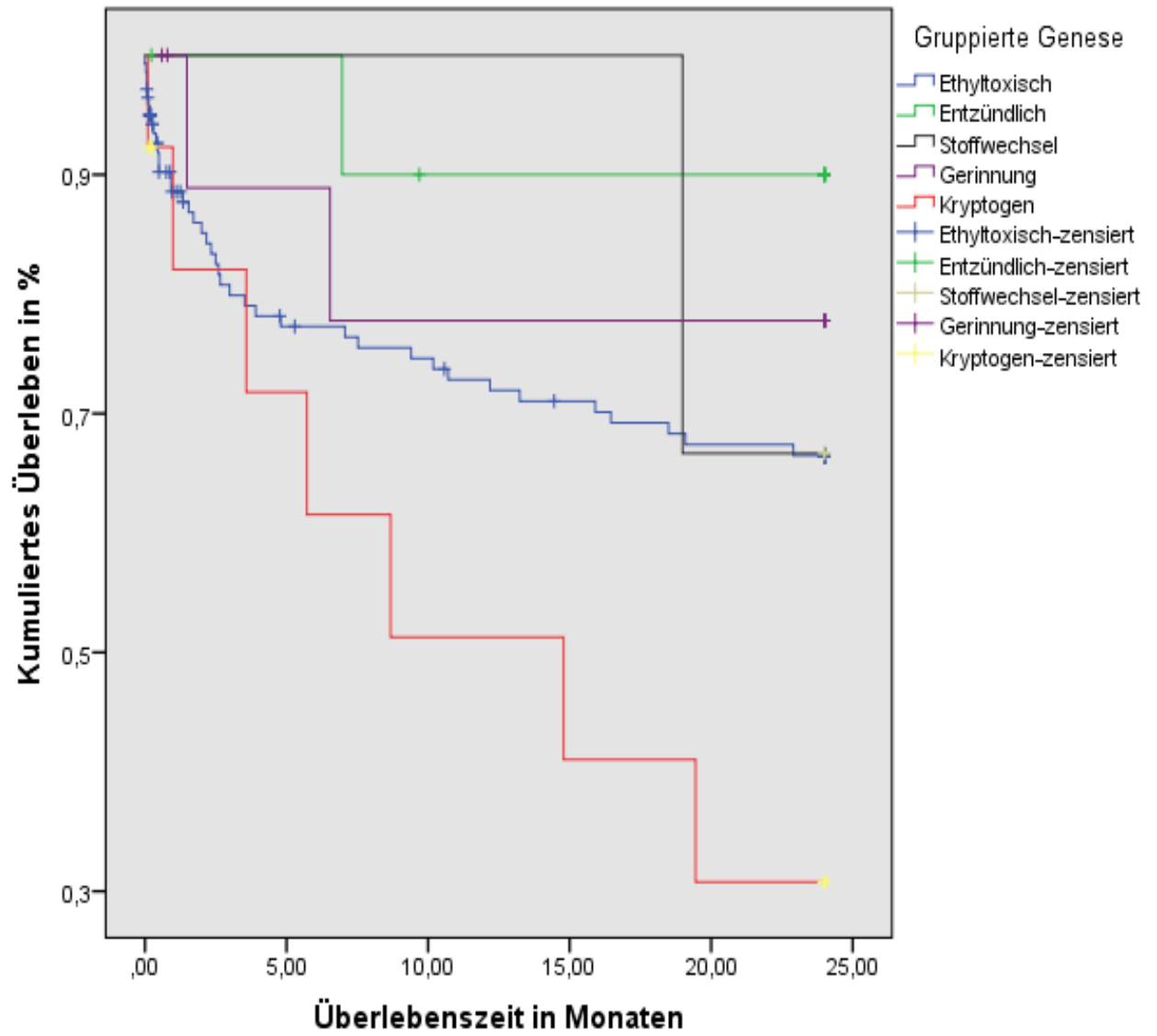


Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Cox-Regressionsanalyse ($p=0,000$) zwischen diesen 3 Patientengruppen. Je höher der initiale MELD-Score vor der Shuntanlage war, desto geringer war die kumulative Überlebenszeit der Patienten.

Die *Grafiken 22, 23 und 24* stellen die verschiedenen Kaplan-Meyer Kurven der unterschiedlichen Subgruppen dar und zeigen dabei optisch stark unterschiedliche Verläufe, welche sich in der mathematischen Analyse jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht verallgemeinern lassen ($p=0,330$, $p=0,459$, $p=0,155$).

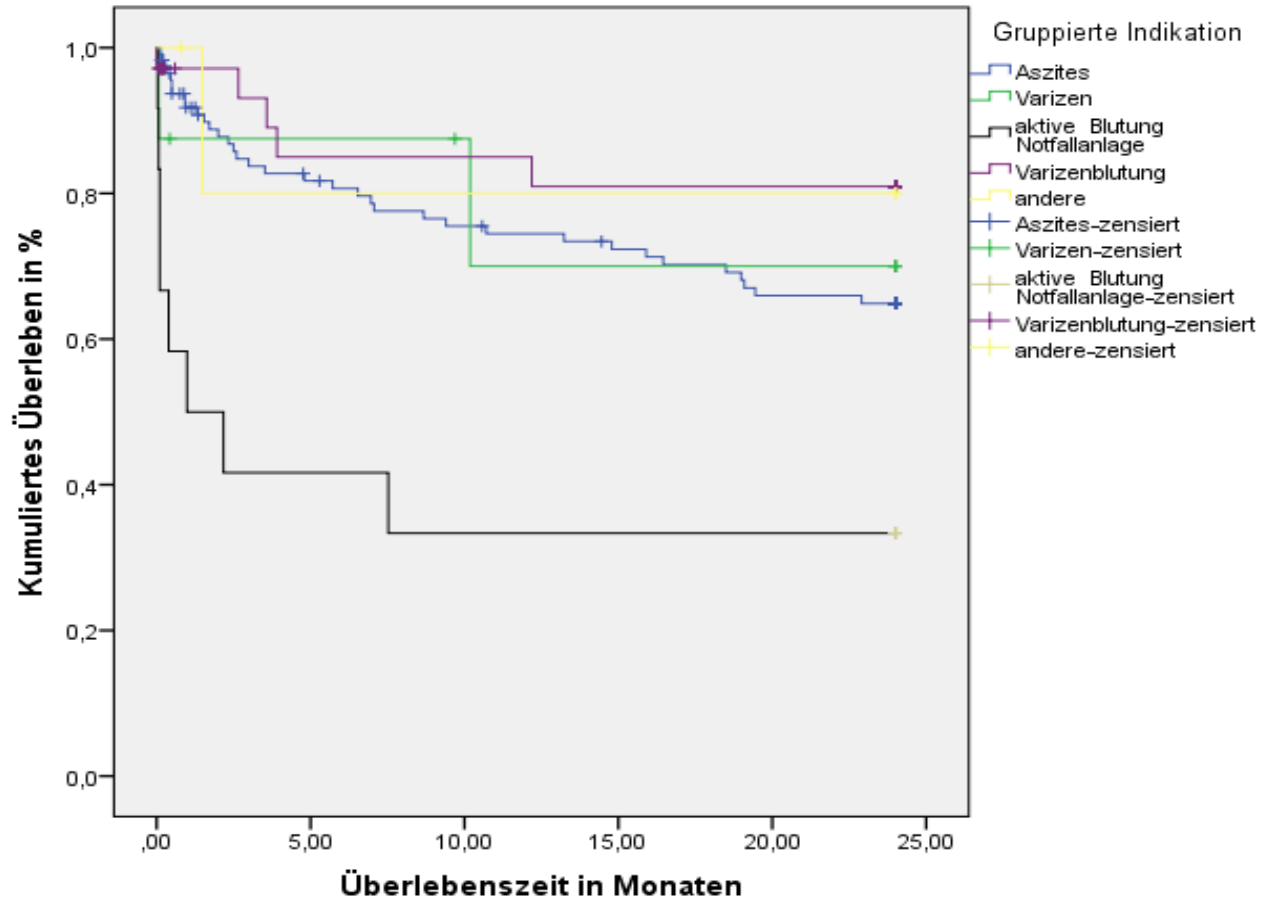
Ergebnisse

Grafik 22: Kaplan-Meier-Kurve nach gruppierter Genese (kumulatives Überleben)

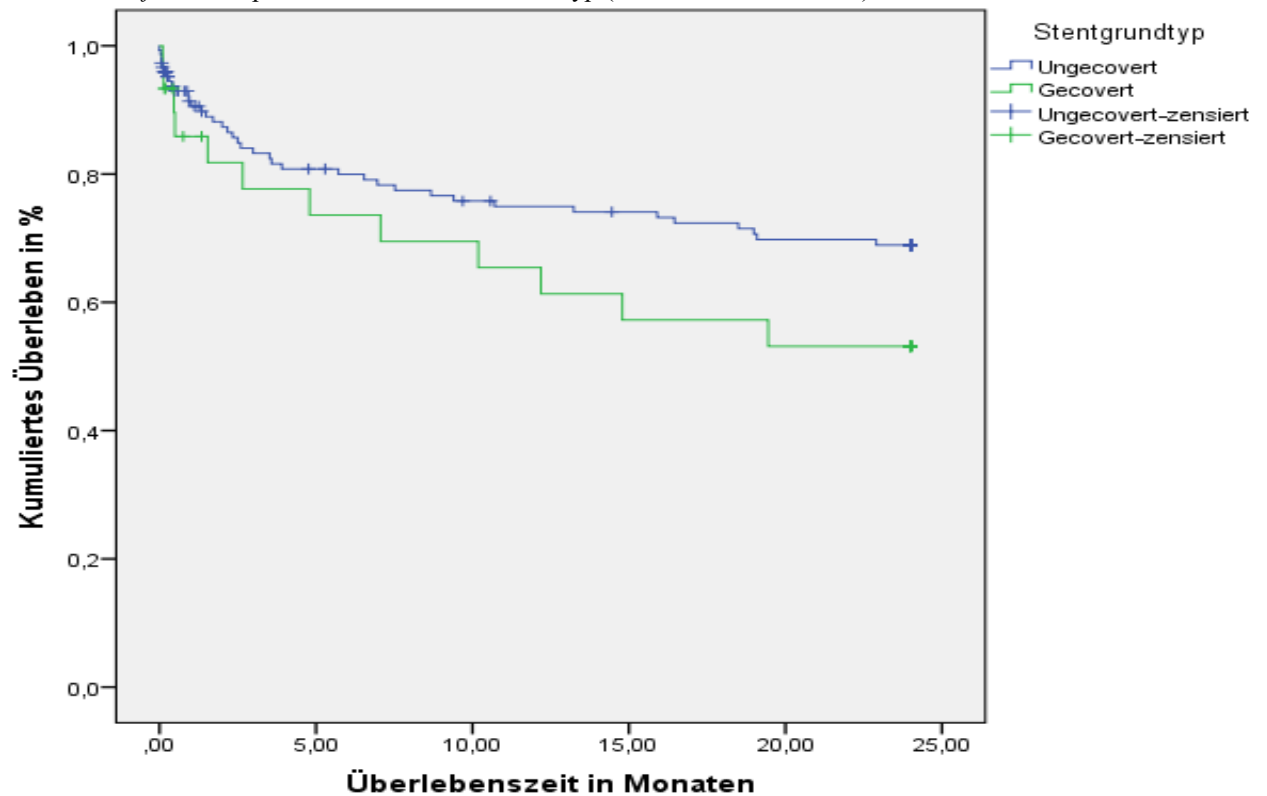


Ergebnisse

Grafik 23: Kaplan-Meier-Kurve nach gruppierter Indikation (kumulatives Überleben)



Grafik 24: Kaplan-Meier-Kurve nach Stenttyp (kumulatives Überleben)



5. Diskussion

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt gehört heute zu den etablierten Verfahren der Interventionellen Radiologie. Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Rostock werden jedes Jahr ca. 40 TIPS-Neuanlagen von einem erfahrenen und seit mehreren Jahren bestehendem Ärzteteam durchgeführt. Das Hauptanwendungsgebiet liegt in der Behandlung der symptomatischen portalen Hypertonie. Zu diesem zählen in erster Linie die beiden großen Indikationsgruppen der rezidivierenden Varizenblutungen und der therapierefraktäre Aszites. Auf die Ursache der überwiegenden Behandlungsanlässe, der Leberzirrhose, hat diese Form der Therapie jedoch allenfalls rekompensierende Wirkung (Boyer 2010).

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, wie bzw. ob sich das Risikoprofil der Patienten hinsichtlich ihrer Leberfunktion anhand standardmäßig in der Nachsorge erfasster und objektiv bewertbarer Routinelaborwerte im Verlauf verändert. Der Schwerpunkt der Arbeit lag dabei auf der Auswertung des MELD(-Na)-Scores. Eine Auswertung und Analyse eines nicht zu Studienzwecken selektierten Kollektives dieser Größe in einem zweijährigem Follow-up sind bisher noch nicht publiziert worden.

Insgesamt war die Grundannahme dieser Arbeit, dass der TIPS eine geeignete und im Anwendungsverfahren sichere Methode in der Behandlung von überwiegend multimorbiden Patienten ist, die das Risikoprofil der Patienten in Bezug auf die Leberfunktion nicht nachhaltig verschlechtert und sich in der Summe ein positiver Effekt hinsichtlich Morbidität und Mortalität ergibt. Dies zeigen die einzelnen retrospektiv ermittelten und ausgewerteten Patientendaten, deren Ergebnis mit der aktuellen Literatur verglichen und diskutiert wird.

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Patientencharakteristika

In dem behandelten Patientenkollektiv war die überwiegende Anzahl der Patienten männlich (71,5%). Diese geschlechtsspezifische Verteilung ist auch in anderen Studien nachgewiesen worden und kann als repräsentativ bezeichnet werden (Gaba 2012; Gazzera 2009; Russo 2002). Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage betrug 56,2 Jahre und auch die mit 42% größte Patientengruppe war im Alter zwischen 51 und 60 Jahren. Dieser Altersdurchschnitt stellt ebenfalls im Vergleich zu anderen Studien einen repräsentativen Durchschnitt für die in Rostock behandelten Patienten dar (Angermayr 2003;

Banares 2005; Gaba 2012; Goykhman 2010; Ferral 2004; Russo 2002). Somit ergaben sich bei dieser Betrachtung keine signifikanten Unterschiede zu anderen Arbeiten.

5.1.2 Ätiologie

Betrachtet man die Grunderkrankung, die zu einer portalen Hypertonie führte und somit zu einer Behandlung durch eine TIPS-Implantation, fällt auf, dass mit 78,8% die ethyltoxische Leberzirrhose der mit Abstand häufigste ätiologische Auslöser war. Dies erscheint recht hoch, jedoch zeigen auch andere Studien aus Ländern mit einem westlich geprägten Lebensstil, dass Alkohol überproportional oft (50 bis 67%) als Auslöser genannt wird (Angermayr 2003; Banares 2005; Russo 2002; Salerno 2007). Zudem kommt in dieser Arbeit die regionale Besonderheit zum Tragen, dass Mecklenburg-Vorpommern bei der Anzahl der Alkoholiker und alkoholassozierten Todesfälle weit über dem Bundesdurchschnitt liegt und in dieser Statistik sogar den traurigen Spitzenreiter darstellt (Statistisches Bundesamt 2012a). In der Zusammenschau erklären dieser Fakt und die Zahlen der anderen Studien die hohe Anzahl an Patienten mit ethyltoxischer Genese in diesem Kollektiv.

Eine mit lediglich 2,8% der Fälle im Kollektiv eher unterrepräsentierte Gruppe stellen dagegen die Leberzirrhosen auf der Grundlage von viralen Hepatitiden dar. So reichen die Angaben zu Hepatitis B und C bedingter Leberzirrhosen in anderen TIPS-Studien von 14 bis zu 44,6% (Ferral 2004; Narahara 2011; Salerno 2002; Thuluvath 2003). Dieser Umstand der ungleichen Verteilung der Ätiologie könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Durchseuchung der Bevölkerung mit Hepatitisviren, insbesondere an Hepatitis B und C, in Deutschland als sehr gering einzuschätzen ist. Zum einen wird eine Impfung im Säuglingsalter seit 1995 empfohlen und zum anderen lassen sich viele junge Erwachsene nachimpfen. So zeigt eine aktuelle Studie, dass die Durchseuchung mit Hepatitis-B-Viren lediglich noch 5,1% der Bevölkerung betrifft. Die Durchseuchung mit Hepatitis-C-Viren liegt noch geringer und wird mit 0,3% der Bevölkerung angegeben. Deutschland ist somit auch im europäischen Vergleich nur gering von viralen Hepatitiden betroffen (Poethko-Muller et al. 2013). In anderen Ländern treten das Hepatitis B und C Virus jedoch endemisch auf und führen somit zu einer wesentlich höheren Prävalenz an chronischen Verläufen die zu einer Leberzirrhose führen können (Jemal 2011). Weltweit gesehen sind Hepatitisviren sogar für ca. 50% der HCC-Fälle verantwortlich zu machen (El-Serag 2011). Diese Gründe erklären, warum 63% der Hepatitis-B-Erkrankung in Deutschland bei Immigranten auftreten (Fischer 2012). Fasst man diese Fakten zusammen, erklärt sich auch der geringe Anteil an viral bedingten Zirrhosen in dem behandelten Patientenkollektiv gegenüber der Häufung viraler Genesen in der Literatur.

Die unterschiedliche Ätiologie der Grunderkrankung spielt insofern eine wichtige Rolle, dass empirisch aus dem klinischen Alltag bekannt ist, dass Suchterkrankungen eine besondere Herausforderung an die Patientenführung darstellen, damit auch in der Nachsorge und in der Einhaltung der Therapieempfehlungen, insbesondere der Abstinenz von Alkohol, die Compliance der Patienten möglichst hoch ist. Der hohe Anteil an alkoholabhängigen Patienten in diesem Kollektiv dürfte somit zu einer nicht zu unterschätzenden Dunkelziffer an Patienten geführt haben, welche weiterhin regelmäßig oder zeitweilig Alkohol konsumiert haben und sich somit weiterhin lebertoxisch verhalten haben. Bei 14 Patienten war zudem ein fortwährender Alkoholabusus gesichert. Auch zeigt sich in der Nachsorge eine hohe Anzahl an „Lost to follow-up“-Fällen und nur 52 Patienten waren nachweislich regelmäßig in der Nachsorge bei ihrem Hausarzt. Dies lässt sich zu mindestens zum Teil aus der erschwerten Führbarkeit dieses Patientengutes erklären.

Zusammenfassend ist insgesamt davon auszugehen, dass ein derartiges Kollektiv bei der Objektivierung der Leberleistung schlechter abschneidet, als ein nachweislich abstinentes Kollektiv. Dies bleibt insofern eine Hypothese, da eine Kontrollgruppe nicht zur Verfügung stand bzw. die anderen Ätiologien für statistisch sichere Aussagen in dem ausgewerteten Kollektiv zu stark unterrepräsentiert waren.

5.1.3 Indikation zur TIPS-Anlage

In dem behandelten Patientenkollektiv gab es unterschiedliche Indikationen, die zu einer TIPS-Anlage führten. Der mit Abstand häufigste Grund der für eine Anlage vorlag, war der therapierefraktäre Aszites. Dieser war mit 43% alleiniger Behandlungsgrund und bei weiteren 23% zum Zeitpunkt der Anlage der führende Grund bei multiplen Symptomen, wie z.B. zusätzlich vorhandene Varizen. Zusammengenommen war der therapierefraktäre Aszites somit bei zwei Dritteln aller Patienten der behandelte Symptomschwerpunkt. Die zweite große Gruppe der Indikation stellten mit 19,6% die Patienten mit einer Varizenblutung dar. Auch in der Literatur finden sich Arbeiten mit ähnlich gemischten Verteilungen der Indikation, wie z.B. Russo et. al. mit 37% Aszites und 54% Blutungen (Russo 2002). Andere Arbeiten zeigen hingegen eine stark einseitig gewichtete Indikationsstellung, wie z.B. Banares et. al., die zu 91% Blutungsgeschehen als Indikation angaben (Banares 2005). Viele andere Studien beschäftigten sich indes nur mit homogenen Kollektiven einer Indikation (García-Pagán 2010; Thuluvath 2003). Diese Verteilung spiegelt die große Spannweite der verschiedenen Kollektive wider.

Das in Rostock behandelte Kollektiv liegt demnach mit dessen beiden Hauptindikationen der therapierefraktären Aszites und der Varizenblutung im Bereich anderer Studien, ohne dass

Patienten vorher ausgewählt worden wären. Die in der Studie behandelten Patienten wurden nicht gesondert selektiert, sondern entsprechen der interdisziplinären Indikationsstellung über die Notwendigkeit einer TIPS-Anlage der jeweils behandelnden Ärzte. Es entspricht somit in seiner Verteilung dem klinischen Alltag und weniger der gewichteten Auswahl der meisten vergleichbaren Studien, welche sich häufig nur auf einen Schwerpunkt konzentriert haben.

5.2 TIPS-Dysfunktion

Für eine suffiziente Behandlung der portalen Hypertonie mittels eines TIPS ist eine Grundvoraussetzung dessen Offenheit und der ungehinderte Durchfluss von Blut. Dieser kann jedoch aus verschiedenen Gründen gestört sein. Die häufigsten Gründe hierfür sind zum einen thrombotische Verschlüsse, welche entweder im Sinne der Virchow Trias durch das Fremdmaterial des Stents als solches bzw. durch nicht laminare Flussveränderungen im Stent hervorgerufen werden. Zum anderen können Gerinnsel durch in den Shunttrakt einsickernde Galle aus verletzten Gallengängen verursacht werden. Ein weiterer häufiger Grund ist eine im Verlauf zunehmende Einengung durch eine Pseudointima-Hyperplasie, verursacht durch lebereigene Fibroblasten oder eine echte Intimahyperplasie in den überstenteten Abschnitten der Lebervene (Cura 2008). Um die Shuntfunktion zu gewährleisten wurden deshalb in definierten Abständen standardmäßige sonographische Kontrollen durchgeführt, welche bei Bedarf durch interventionelle Kontrollen bzw. Interventionen wie einer Ballondilatation erweitert wurden.

5.2.1 TIPS Offenheit

Die innerhalb des Patientenkollektivs ermittelten Offenheitswahrscheinlichkeiten lassen darauf schließen, dass der Shunt insbesondere in den ersten 30 Tagen nach dessen Anlage anfällig für einen Verschluss zu sein scheint. So betrug die Offenheitswahrscheinlichkeit nach 30 Tagen lediglich 80%. Diese Auffälligkeit findet sich auch in anderen Studien, wie z.B. bei Barange et al. (Barange 1999). Zu 71,9% trat der Frühverschluss bei Patienten auf, welche wegen eines refraktären Aszites behandelt wurden. Weder unter Zuhilfenahme der Literatur noch in der retrospektiven Analyse der Daten lässt sich eine plausible Hypothese ableiten, warum überproportional viele Frühverschlüsse bei Patienten mit Aszites auftraten und ob dies unter Umständen einen eigenständigen Risikofaktor in Bezug auf einen Frühverschluss darstellt. Hierzu könnten eventuell spätere prospektive Untersuchungen Aufschluss geben. Vom Verteilungsmuster der Nebendiagnosen ließen sich, gegenüber Patienten die keinen Frühverschluss erlitten, ebenfalls keine Auffälligkeiten erkennen.

Hervorzuheben ist, dass der Ausgangs-MELD-Score bei Patienten mit Frühverschlüssen im Durchschnitt hochsignifikant ($p=0,000$) niedriger war (12,8 zu 14,4), als bei Patienten mit durchgängigem Shunt zum gleichen Kontrollzeitpunkt. Auffälligkeiten dieser Patienten, wie z.B. eine geringere periinterventionelle Heparin-gabe oder ein verändertes antikoagulatorisches Behandlungsschema wurden nicht festgestellt. Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Beobachtung könnte sein, dass bei einem niedrigen MELD-Score (die Patienten wiesen einen niedrigeren INR auf) die Leberfunktion (z.B. die Synthese von Gerinnungsfaktoren) noch vergleichsweise gut gewährleistet ist und somit auch die Blutgerinnung funktionell besser ist als bei höheren Score-Werten. Dies wiederum könnte eine erhöhte Gerinnungsneigung plausibel erklären, die zu den vermehrt auftretenden Stentthrombosen führt. Hier könnte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob eine Anpassung der Antikoagulation, adaptiert an den jeweiligen MELD-Score, zu verbesserten Offenheitsraten in der Frühphase nach der Anlage führt.

Zu den nachfolgenden Kontrollterminen fand sich eine relative Stabilisierung der Shuntoffenheit. Zwar fiel die Offenheitswahrscheinlichkeit zum 6-Monatskontrolltermin auf 71% und betrug ein Jahr nach der Shuntanlage noch 58% des Ausgangsniveaus, jedoch war die Verschlussrate über die Zeit gesehen gegenüber den ersten 30 Tagen nach TIPS deutlich verlangsamt. Zum definierten Endzeitpunkt der Nachbeobachtung, 24 Monate nach der Implantation, lag die Offenheit des Shunts bei 53%. Diese Werte sind vergleichbar zu anderen Studien, mit minimalen Abweichungen in beide Richtungen zu den jeweiligen Zeitpunkten, so dass sich hier keine wesentlichen Auffälligkeiten zeigten (Haskal 1994; Jung 2009; Perarnau 2014; Sterling 1997).

Bei gesonderter Betrachtung der Stentgrundtypen zeigte der Viatorr-Stent auch in dieser Studie absolut gesehen eine verringerte Verschlussrate gegenüber den nicht gecoverten Stents (20% vs. 29,5%). Die in der Literatur zu findende signifikante Überlegenheit konnte in diesem Kollektiv jedoch nicht bestätigt werden (Yang 2010). Dies liegt in allererster Linie an der Anzahl der verwendeten gecoverten Stents, welche in diesem Kollektiv unterrepräsentiert ist und deshalb nicht ausreichend sicher statistisch vergleichbar ist. Andere Auffälligkeiten, wie z.B. Indikationsstellung oder abweichende Genese ließen sich nicht eruieren, so dass diese als Ursache eher unwahrscheinlich sind.

Wurden Verschlüsse bzw. relevante Stenosen oder verdächtig erhöhte bzw. verminderte Flussgeschwindigkeiten in der Sonographie festgestellt, wurde bei entsprechender klinischer Notwendigkeit eine Revision durchgeführt. Das Behandlungsspektrum reichte hierbei von einer reinen mechanischen Ballondilatation (PTA) des Shunttraktes, bis hin zur Implantation

weiterer Stents, soweit dies erforderlich schien um eine suffiziente Shuntfunktion wiederherzustellen. Dieses angewandte Vorgehen entsprach den Empfehlungen, so dass insgesamt von einer allgemein akzeptierten Handlungsweise ausgegangen werden kann und hierdurch keine Verzerrung im Follow-up zu erwarten ist (Darcy 2012).

5.2.2 Aszites & Hepatische Enzephalopathie

Das erneute Auftreten von Aszites wurde in dieser Arbeit nicht näher untersucht. Der TIPS ist eine seit Jahren etablierte und in randomisiert-kontrollierten Studien bereits gut untersuchte Methode, um therapierefraktären Aszites erfolgreich zu behandeln und – verglichen mit anderen Behandlungsmethoden – das Überleben dieser Patientengruppe zu verlängern (Bai 2014; Gines 2002; Lebrec 1996; Rössle 2000; Salerno 2004; Sanyal 2003). Zudem war es retrospektiv nicht mehr exakt möglich eventuell wiederaufgetretenen Aszites genauer zu quantifizieren, da die Krankenakten in der Regel keine nähere Quantifizierung der Aszitesmenge enthielten. Darüber hinaus ließen sich auch eventuell stattgehabte Episoden von Aszites zwischen den Kontrolluntersuchungen, die z.B. durch den Hausarzt behandelt wurden, nicht zwangsläufig aus den klinikinternen Patientenakten ermitteln. Bei 25 Patienten wurde das erneute temporäre Auftreten von Aszites in den Akten vermerkt, welches bei 20 Patienten mit medikamentöser Therapie behandelt wurde. Zwei Patienten erhielten Parazentesen.

Ähnlich verhielt es sich mit dem Auftreten von Episoden der hepatischen Enzephalopathie. Obwohl bei 9 Patienten ein Reduktionsstent aufgrund von rezidivierender hepatischer Enzephalopathie implantiert wurde und diese Fälle somit als gesichert gelten, erfolgte keine systematische Auswertung. In den Patientenakten wurden HE-Episoden zwar grundsätzlich bei Auftreten in der Klinik vermerkt (bei 26 Patienten war dies der Fall), jedoch war eine retrospektive Analyse und Gradeinteilung nach wissenschaftlich exaktem Maßstab nicht mehr gegeben, da die Patientenakten diese nicht detailliert genug auswiesen und zusätzlich nicht durchgängig mittels standardisierter Testverfahren ermittelt worden. Zudem war auch hier davon auszugehen, dass Patienten teilweise außerhalb der Klinik behandelt wurden oder unbemerkt leichte Episoden durchliefen und somit ein verzerrtes Bild bei der Analyse entstanden wäre. Prinzipiell gilt das Risiko einer HE-Episode nach TIPS-Anlage gegenüber Patienten, deren Varizenblutungen endoskopisch bzw. deren Aszites mit Parazentesen behandelt werden, als erhöht (Riggio 2008; Zheng 2008). Neuere Studien zeigen jedoch auch, dass diese erhöhte Frequenz der HE nur für das Auftreten einer erstmaligen HE-Episode gilt, die absolute Häufigkeit von HE-Episoden bei Patienten, die bereits HE-Episoden erlitten haben, jedoch nicht signifikant erhöht ist (Peter 2013). Zudem zeigen die Daten, dass auch

eine Verbesserung der HE unter TIPS möglich ist (Kircheis 2009). Aufgrund der guten allgemeinen Studienlage und den retrospektiv nicht befriedigend zu erhebenden Daten wurde auf eine spezifische Auswertung und Analyse dieser beiden Parameter verzichtet.

5.2.3 Varizenblutungen

Ein funktionierender TIPS verringert signifikant das Risiko einer Rezidivblutung bzw. Erstblutungen von Varizen und verlängert somit das Überleben der Patienten. Dies wurde bereits in kontrollierten Studien nachgewiesen (Boyer 2010; Corbett 2012; Salerno 2007). Eine systematische Auswertung erfolgte in dieser Arbeit nicht, da die hohe Rate an verstorbenen „lost to follow-up“-Fällen dieses nicht nach exakten Maßstäben ermöglichte. So war zwar in der Regel bekannt, ob und wann ein Patient verstorben war, jedoch ließ sich nicht ermitteln, ob z.B. eine Varizenblutung der Grund dafür war. Problematisch in der Erhebung der Daten war hierbei insbesondere, dass der Großteil der verstorbenen Patienten ambulant verstarb und somit kein Zugriff auf die Daten der genauen Todesursache vorlag. Bei 7 Patienten kam es zu einer gesicherten Varizenblutung trotz vorheriger TIPS-Behandlung, welche endoskopisch gestillt werden konnte.

Die ebenfalls obligat in Rostock durchgeführte Embolisation von vorhandenen Varizen sorgt für eine zusätzliche Reduktion des Blutungsrisikos, welches von vorhandenen Umgehungskreisläufen ausgeht, was von Studien ebenfalls belegt wird (Chen 2013; Kirby 2013). Eine gezielte Auswertung ob diese Literaturangaben auf das behandelte Kollektiv direkt übertragbar sind, konnte aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht belegt werden. Insgesamt ist aber davon auszugehen, dass einmal verschlossene Varizen auch bei einem akuten oder subakuten Shuntverschluss nicht mehr reperfundiert werden und somit von ihnen kein akutes Blutungsrisiko ausgeht, so dass der protektive Faktor in der Theorie auch auf das vorliegende Kollektiv übertragbar sein sollte. Für eine Verbesserung der Datenlage, könnten zukünftige Untersuchungen mit entsprechenden Kontrollgruppen dienen.

5.3 Einfluss des TIPS auf Morbidität und Mortalität

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt ist eine seit über zwei Jahrzehnten in der klinischen Routine etablierte und nachweislich wirkungsvolle Behandlungsmethode der portalen Hypertension und ihrer resultierenden Symptome. Die zwei häufigsten und in der Klinik am meisten behandelten Symptome sind der Aszites und die (rekurrente) Varizenblutung. Diese therapeutische Wirkung wird in erster Linie durch das Herabsetzen des portosystemischen Druckgradienten erzielt und ist in vielen größeren Studien belegt worden.

Auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte in allen Fällen eine signifikante Drucksenkung durch die Shuntanlage erzielt werden. Der PSG betrug nach der Anlage im Mittel noch $8,86 \pm 2,83$ mmHg, was ungefähr einem Drittel des Ausgangswertes entsprach. Damit wurde auch der Zielkorridor von <12 mmHg bzw. eine Reduzierung um 50% des Ausgangs-PSG erreicht, der in anderen Studien als therapeutisch vorteilhaft beschrieben wurde um Aszites zu vermeiden und Varizenblutungen vorzubeugen (Biecker 2007; Groszmann 1990; Stanley 1998; Qin 2013).

Neben den Risiken, die der Pfortaderhochdruck mit sich bringt – welche durch einen TIPS nachweislich suffizient behandelt werden können – besteht jedoch weiterhin das Risiko einer biochemisch insuffizient arbeitenden Leber. Die sich daran anschließende Frage ist, inwieweit der TIPS die vor der Anlage bestehenden Verhältnisse beeinflusst oder diese eventuell sogar verändert. Eine weitere Frage ist, ob und, wenn ja, wie sich dadurch das Risikoprofil der Patienten in Bezug auf Morbidität und Mortalität verändert. Diese Frage ist von besonderem Interesse, da eine TIPS-Anlage häufig als Übergangslösung bis zu einer möglichen Lebertransplantation erwogen wird und den Gesundheitszustand im Idealfall nicht weiter verschlechtern sollte. Zwar gilt die Lebertransplantation immer noch als einziger kurativer Ansatz bei einer Leberzirrhose und ihren Folgen, jedoch ist die Anzahl an Spenderorganen begrenzt. Um Patienten daher möglichst lange in einem stabilen Stadium zu halten, ist die Methode des TIPS solange notwendig bis eventuell ein Organ zur Transplantation gefunden werden kann oder diese – im optimalen Fall – auf absehbare Zeit bei einem guten und stabilen Zustand nicht notwendig wird.

Der MELD - bzw. MELD-Na-Score ist für die Risikostratifizierung in Bezug auf Morbidität sowie Risikoeinschätzung vor medizinischen Eingriffen und Mortalität besonders geeignet, da seine Ermittlung anhand objektiv gewonnener Daten eine möglichst unverzerrte retrospektive Aufarbeitung erlaubt und gleichzeitig einen prospektiv Abschätzung des Risikos ermöglicht. Daher wurde dieser für eine analysierende Auswertung über den Zustand des Patientenkollektives herangezogen. So gibt der MELD-Score per se das Risiko an innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben. Darüber hinaus wurden bestimmte Grenzwerte in Studien ermittelt, die das Risiko von medizinischen Eingriffen bewertbarer machen. Ein MELD-Score ≥ 20 ist z.B. mit einem postoperativen Mortalitätsrisiko von $> 50\%$ assoziiert, wohingegen ein MELD von ≤ 8 lediglich mit einem Risiko von 5,7% verbunden ist. Mit diesem Wissen kann bei steigenden Werten auch von einer zunehmenden allgemeinen Morbiditätsniveau des jeweiligen Patienten ausgegangen werden, da mit erhöhten Werten die kompensatorische Organismusleistung abnimmt. Umgekehrt gilt für sinkende Werte eine

Verbesserung der Morbidität (Lau 2013). Der MELD-Na-Score ist neben seiner Morbiditäts- und Mortalitätsabschätzung auch dazu geeignet, das Risiko einer Rezidivblutung abzuschätzen. Diese erhöht sich ebenfalls mit steigenden Werten und führt somit zu einem erhöhtem Morbiditätsniveau des betroffenen Patienten (Wang 2013). Trotz seiner relativ simplen Zusammensetzung aus routinemäßig erfassten Laborwerten (siehe Kapitel 3.1.2) ist der MELD(-Na)-Score somit für eine aussagekräftige Abschätzung des Patientenzustands (im Verlauf) geeignet.

Für das behandelte Patientenkollektiv wurden vor und nach dem Eingriff sowie zu den Nachsorgeterminen nach drei, sechs, zwölf und vierundzwanzig Monaten post implantationem die jeweiligen Laborwerte aus den Akten ermittelt, um die zugehörigen MELD(-Na)-Score-Werte zu berechnen. Die einzelnen Laborwerte dienten in erster Linie zwar der Einordnung des jeweiligen Krankheitsstadiums der Patienten zum Zeitpunkt des Nachsorgetermins, sie lassen aber auch einen indirekten Rückschluss auf die Auswirkungen des TIPS auf die Erkrankung zu, wenn man die Veränderungen im zeitlichen Verlauf auswertet (Asrani 2010; Huo 2005).

Der durchschnittliche Ausgangswert des MELD-Score vor der TIPS-Anlage betrug 14,1 und der des MELD-Na 17,5. Dies entsprach einem ungefähren Mortalitätsrisiko für die nächsten drei Monate von leicht über 5%. Nach der Einbringung des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts stiegen die Werte für den MELD-Score auf einem signifikanten Niveau an. Die Werte des MELD-Na-Scores stiegen knapp unterhalb des Signifikanzniveaus an. Der MELD-Score betrug nun 15,6 und der MELD-Na-Score 18,6. Dieser Anstieg war gleichbedeutend mit einer Verschlechterung des Leberfunktionszustandes der Patienten, welcher mit einer erhöhten Morbidität und einem gestiegenem Mortalitätsrisiko einherging. Dieses lag nun bei ca. 10% für den Zeitraum der nächsten drei Monate, was nahezu eine Verdopplung des relativen Risikos bedeutet. Die Erklärung für die Erhöhung des MELD-Score, welche unabhängig von der Ausprägung des initialen Schweregrades der Erkrankung und in ähnlicher Höhe bei allen 3 MELD-Gruppen stattfand, kann in zwei wesentlichen Ursachen vermutet werden. Zum einen wird in der Leber ein gewisses Implantationstrauma durch die Punktionsnadel verursacht, welches für den Anstieg verantwortlich sein könnte. Dieses Trauma ist jedoch in Bezug auf die Gesamtgröße der Leber als sehr klein einzustufen und bildet somit keine alleinig ausreichende Erklärung für den signifikant stattgefundenen Anstieg. Eher ist davon auszugehen, dass die Eröffnung des Shunts die Versorgung der Leber mit portalvenösem Blut verändert, indem ein Teil von diesem an der Leber bewusst vorbeigeleitet wird. Das Blut aus der Pfortader ist dabei aus anatomischen und

physiologischen Gegebenheiten maßgeblich für die Stoffwechselleistung des Organs. Durch den abrupten Entzug dieses Blutes kommt es zu einer initial verminderten Synthese- und Detoxikationsrate der Leber. Diese beiden Punkte könnten zusammen erklären, weshalb der MELD-Score kurzzeitig nach der Implantation ansteigt, bis sich das Organ an die einsetzende vermehrte arterielle Durchblutung adaptiert hat und wieder eine verbesserte Stoffwechselleistung erreicht wird (Radeleff 2009). Ähnliche Erhöhungen von Leberlaborparametern und eine damit verbundene erhöhte Mortalität fanden auch Casadaban et. al. (Casadaban 2014).

Hier ist bereits hervorzuheben, dass diese signifikante initiale Verschlechterung bei allen Patienten gleichsam auftrat und dies unabhängig von ihrem Ausgangsniveau war. Dies bedeutet bei näher Betrachtung, dass Patienten die bereits mit einem hohen Risiko in die TIPS-Implantation gehen, einer überproportionalen Steigerung ihres Risikos unterliegen, da der MELD-Score keinen linearen Verlauf aufweist, sondern durch eine logarithmische Funktion ausgedrückt wird. Patienten die sich im mittleren bis oberen Bereich der MELD-Skala befinden, vollziehen bei einer Steigerung um einen definierten absoluten Betrag einen wesentlich höheren Sprung in der Mortalitätswahrscheinlichkeit, als Patienten die die gleiche absolute Erhöhung von einem tieferen MELD-Niveau aus durchlaufen (siehe *Abbildung 6*, S. 23). Umgekehrt haben dagegen Patienten mit einem niedrigen Ausgangswert absolut gesehen nur einen geringen Anstieg ihres Risikoprofiles. Diese Beobachtung der initialen Verschlechterung, passt ebenfalls zu der Beobachtung von Peter et. al., welche eine erhöhte Frequenz von erstauftretender HE beobachtet haben, bei Patienten die zuvor keine Episode erlebten (Peter 2013). Hier kann man mutmaßen, dass Patienten an bestimmten Schwellenwerten der Leberfunktion dekompensieren, nachdem der TIPS zu einer initialen Verschlechterung geführt hat und ihre erste HE durchlaufen. Patienten die diesen Schwellenwert bereits zuvor überschritten haben, erleiden keine häufigeren Episoden der HE, da ihre Leber bereits entsprechend vorgeschädigt war und die Dekompensation bereits stattfand. Hier könnte es von Interesse sein, diesen vermuteten Schwellenwert in vorher geplanten und entsprechend kontrollierten Studien zu ermitteln, um den TIPS rechtzeitig zu implantieren, um das erstmalige Auftreten einer HE zu minimieren.

Drei Monate nach der Anlage erfolgte der nächste reguläre Kontrolltermin. In diesem Zeitraum stabilisierten sich der MELD- und MELD-Na-Score wieder und sanken dabei deutlich unter ihre Ausgangswerte prä implantationem ab (MELD- bzw. MELD-Na 12,9 bzw. 16,3). Dies war gleichbedeutend mit einer Verbesserung der Morbidität und des 3-Monats-Mortalitätsrisikos auf ca. 5%. Im selben Zeitraum sank auch das Shuntvolumen, welches durch den Stent geleitet wurde, um ca. 5% ab und die Flussgeschwindigkeit in der Pfortader

sank. Dies spricht für eine relative Normalisierung der Leberperfusion und der konsekutiven Erholung der Leberfunktionswerte unter Beibehaltung der TIPS-Vorteile hinsichtlich der Behandlung der portalen Hypertonie.

Zum zweiten poststationären Kontrolltermin, der sechs Monate nach der Implantation stattfand, stiegen die MELD-Scores nur geringgradig an. Dies führte aber nicht zu einer quantifizierbaren Veränderung des Morbiditätslevels oder der Mortalitätswahrscheinlichkeit. Ein weiteres halbes Jahr später stiegen die Werte im Bereich eines statistisch signifikanten Niveaus, blieben aber mit einem MELD-Score von 13,8 und MELD-Na-Score von 16,5 absolut gesehen immer noch unter den Werten die sie vor der TIPS-Anlage aufwiesen. Zum festgelegten Endzeitpunkt der Studie, vierundzwanzig Monate nach Implantation, lagen beide MELD-Scores unter den Werten vor der Anlage (13,0 bzw. 15,8). Die Veränderungen der Score-Werte wurden dabei von allen Patienten, unabhängig von der Ausgangshöhe, in gleicher Weise (auf dem jeweiligen Niveau) nachvollzogen, so dass sich kein signifikant unterschiedlicher Verlauf der Werte bei unterschiedlich hohen MELD-Scores ergab. Auch innerhalb der einzelnen Subgruppen ergab sich kein statistisch auffälliger Unterschied im Verlauf.

In der Zusammenschau aller Werte zeigt sich, dass der TIPS über einen längeren Zeitraum von zwei Jahren betrachtet keine signifikanten Nachteile in Bezug auf das Level der Morbidität bzw. der Mortalitätswahrscheinlichkeit, ermittelt anhand der MELD-Scores, aufweist. Die anfängliche Verschlechterung wurde innerhalb der ersten drei Monate überkompensiert und führte zu einer Verbesserung der Werte unterhalb des Ausgangsniveaus. Im weiteren Verlauf stellte sich keine deutliche Veränderung der Werte ein, die zu einem quantifizierbaren signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko geführt hätten. Der MELD-Na-Score verhielt sich in seinem Verlauf nahezu parallel zum MELD-Score, wobei der Anstieg nach der TIPS-Anlage auf einem nicht signifikanten Niveau stattfand. Insgesamt bewegte sich der MELD-Na-Score während der ganzen Zeitspanne auf einem leicht höheren Niveau, wobei insbesondere in Bezug auf den MELD-Na-Score ein stärkerer Abfall nach TIPS zu erwarten gewesen wäre. Mehrere Studien hatten hier zuvor eine verbesserte Nierenfunktion mit steigendem Serum-Natrium nach TIPS zeigen können (Hartleb 2012; Rössle 2010). Dies hätte einen fallenden MELD-Na-Score zur Folge gehabt, welcher so nicht nachgewiesen werden konnte. Eine mögliche Erklärung für den erwarteten, jedoch nicht vollumfänglich nachgewiesenen Abfall, könnte die Einnahme von Medikamenten (z.B. Diuretika) gewesen sein, welche den Serum-Na-Spiegel beeinflusst haben. Die Verwendung dieser Medikamente wurde teilweise dokumentiert, teilweise eventuell von Hausärzten ohne auswertbaren

Nachweis verordnet. Eine Auswirkung auf den MELD-Na-Score ist somit retrospektiv nicht sicher beurteilbar.

Die TIPS-Anlage war bei 100% der behandelten Patienten erfolgreich und es kam zu keinem verfahrensassoziierten Verletzungs- oder Todesfall. Die Anlage selbst führte somit zu keinem direkten Risiko für die Patienten. Die Gesamtmortalität der Studie betrug am Ende der zweijährigen Beobachtungszeit 28,5% der behandelten Patienten, was unter Berücksichtigung der „lost to follow-up“-Fälle zu einer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von 66% nach zwei Jahren führte. Diese Werte bewegen sich auf vergleichbarem Niveau anderer Studien mit besserer Tendenz für die in Rostock behandelten Patienten (Kim 2014). Ein besonders hohes Risiko ergab sich dabei für Patienten die einen TIPS als Notfallanlage erhielten. In dieser Patientengruppe verstarb die Hälfte aller Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. Diese Patienten hatten zum einen das Risiko einer signifikant höheren Morbidität (hoher MELD-Score) vor TIPS und zum anderen eine aktive Varizenblutung, so dass der TIPS hier bereits als ultima ratio fungierte. Zudem könnte eine durch die Blutung verursachte Verbrauchskoagulopathie diese Patienten zusätzlich negativ in ihrem Risikoprofil beeinflusst haben. Hierzu konnten retrospektiv jedoch keine validen Daten ermittelt werden, dies sollte jedoch in zukünftigen Studien untersucht werden, um hier gegebenenfalls therapeutisch entgegenwirken zu können. Insgesamt verstarb ein Drittel aller während der Nachverfolgungsdauer verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS. Durchschnittlich war der MELD(-Na)-Score dieser Patienten schon vor der Implantation mit 19,5 bzw. 22,9 deutlich erhöht.

Ebenfalls zeigte sich bei der Analyse, dass der MELD-Score vor der TIPS-Anlage einen direkten und maßgeblichen Einfluss auf die Gesamtmortalität hat. So verstarben in der Beobachtungszeit signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit einem initialen MELD > 18 , als in den beiden Gruppen mit einem initialen MELD zwischen 11 und 18 bzw. < 11 . So hatten Patienten in der niedrigsten MELD-Gruppe vor der Anlage eine kumulative 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 92%. Patienten der mittleren Gruppe von immerhin noch 62%, wohingegen die Patienten mit den höchsten Ausgangswerten lediglich eine kumulative 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 39% aufwiesen. In einer Studie von Kim et al. wurde dies ebenfalls belegt. Ein hoher MELD-Score vor TIPS erhöht signifikant das Risiko innerhalb der ersten 30 Tage, aber auch darüber hinaus noch, zu sterben (Kim 2014). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Ferral et al. und empfahlen aufgrund dessen, Patienten mit einem MELD > 25 , keinen elektiven TIPS zu implantieren (Ferral 2004). Diese Angaben der Literatur decken sich mit den eigenen Ergebnissen, dass ein initial hoher

MELD-Score mit einem wesentlich erhöhten Risiko in den ersten 30 Tagen zu versterben einhergeht. Zudem ist auch darüber hinaus ein erhöhter Ausgangswert vor Anlage mit einer geringeren 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit verknüpft, obwohl die Symptome der portalen Hypertonie suffizient behandelt werden.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass der TIPS eine nachweislich lebensverlängernde Maßnahme, insbesondere bei refraktärem Aszites und rekurrenten Varizenblutungen ist. Dies wurde mittlerweile durch verschiedene Studien hoher Güte belegt (Boyer 2010; Corbett 2012; Salerno 2007). Desweiteren wurde von Sembera et. al gezeigt, dass das 5-Jahresüberleben bei Patienten mit einem TIPS bei 40% liegt (Sembera 2011), wohingegen vergleichbare Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose nach fünf Jahren zu 85% verstorben sind (Boyer 2010).

In der Analyse des Kollektivs zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem offenen – also korrekt funktionierenden – Shunt und einem verlängerten Überleben. Dies dürfte in erster Linie dem Fernbleiben bzw. vermindert auftretenden Folgen, der bei einem funktionierendem TIPS suffizient behandelten portalen Hypertonie und derer sekundär auftretenden Erkrankungen, zuzuschreiben sein. Hierdurch werden zum Teil akut lebensbedrohliche Komplikationen wie Varizenblutungen verhindert, aber auch chronische Leiden die zu akuten Erkrankungen führen können, wie z.B. ein infizierter Aszites, vermieden. Zudem konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass der TIPS die Morbidität der behandelten Patienten, bezogen auf die Leberfunktion, trotz seiner Shuntfunktion an der Leber vorbei, gemessen am maßgeblichen Verlaufsparemeter MELD-(Na-)Score, nicht nachhaltig beeinflusst. So verbleibt der MELD-(Na-)Score nach einem initialen Anstieg und folgendem Abfall in einer Bandbreite seines ursprünglichen Wertes vor der Implantation. Der TIPS hat somit keine negativen Langzeitfolgen auf vital essentielle Stoffwechselfparameter die der MELD-Score abbildet, wie die Detoxikation bzw. Syntheseleistung der Leber, welche sich in einer direkten erhöhten Morbidität bzw. Mortalität niederschlagen würden. Zwar scheint es auch mit TIPS nicht möglich die Leberfunktion nachhaltig zu verbessern, jedoch zeigt sich keinesfalls eine globale und anhaltende Verschlechterung.

Die Ergebnisse legen jedoch nahe, dass darauf achtgegeben werden sollte, dass der TIPS nicht bei bereits sehr hohen MELD-Score-Werten angelegt wird, da eine Erstverschlechterung auftritt, welche das Risikoprofil exponentiell erhöht. Hier sollte tendenziell eine frühe Entscheidung für den TIPS getroffen werden, um das Risiko kalkulierbar zu minimieren. Gezielte Studien könnten helfen hier genauere Parameter zu definieren und somit die Frühsterblichkeit nach TIPS zu senken und auch den Langzeitverlauf positiv zu beeinflussen.

Die Morbidität und somit auch die Mortalität wird durch einen TIPS in Zusammenschau aller Variablen somit positiv beeinflusst, indem die Risiken der portalen Hypertonie – wie in kontrolliert-randomisierten Studien bereits dokumentiert – deutlich gemindert werden. Dies ist in erster Linie der präventiven Komponente in Bezug auf akut lebensbedrohliche Blutungsereignisse und der ausbleibenden bzw. deutlich verminderten Aszitesbildung, mit seinen dramatischen Komplikationen, wie z.B. einer SBP oder dem HRS zuzuschreiben. Diese herausragenden Vorteile in der Prävention bzw. Vermeidung lebensbedrohender Krankheitsbilder gehen trotzdem, wie in dieser Arbeit über eine Dauer von zwei Jahren gezeigt, nicht zu Lasten der allgemeinen klinischen bzw. laborchemischen Leberfunktionen. Die Leberfunktion für lebensnotwendige Parameter bleibt bei den Patienten mindestens auf dem Ausgangsniveau vor der TIPS-Implantation bzw. verbessert sich sogar nach drei Monaten leicht. Somit therapiert der TIPS nicht nur Aszites und Varizenblutungen effektiv, sondern führt zusätzlich zu einer stabileren bzw. leicht verbesserten Leberfunktion, welche dazu beiträgt das allgemeine Morbiditätsniveau, auch in Hinblick auf weitere medizinische Eingriffe, stabil zu halten. Hervorzuheben ist hierbei die Wichtigkeit einer konstant suffizienten Shuntfunktion, welche regelmäßig kontrolliert werden sollte und gegebenenfalls durch Reintervention wiederhergestellt werden sollte. Wann der optimale Zeitpunkt für eine TIPS-Implantation ist, sollte in weiteren prospektiven Studien ermittelt werden. Die vorliegenden Daten, aber auch die Literatur, lassen darauf schließen, dass eine möglichst frühe Anlage, d.h. bei noch niedrigen MELD-Scores, zu bevorzugen ist. Die Ergebnisse dieser Subgruppe zeigen eine signifikant verringerte Frühsterblichkeit, wie auch ein signifikant überlegenes Langzeitüberleben im Vergleich zu Patienten mit höheren Ausgangswerten. Die in den Ergebnissen gefundene Auffälligkeit, dass ein niedriger MELD-Score zu einer erhöhten Anzahl an Stentfrühverschlüssen führt, sollte hierbei angemessen berücksichtigt werden. Weitere Untersuchungen können auch hier helfen die Stentthromboseprophylaxe zu verbessern und den Überlebensvorteil einer frühen Anlage zu nutzen.

5.4 Studienlimitierung

Ein prinzipieller Nachteil der Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe zur Abschätzung der Verläufe bei konkurrierenden Verfahren bzw. ausbleibender Intervention und ausschließlicher konservativer Behandlung. Zudem wurden die Daten retrospektiv aus Unterlagen des klinischen Alltags erhoben, so dass nicht alle Parameter in wünschenswerter Weise vorlagen. So fehlen detaillierte Angaben über wiederaufgetretenen Aszites bzw. Episoden der

hepatischen Enzephalopathie. Auch lässt sich keine valide Aussage über den fortgeführten Konsum von potentiell hepatotoxischen Substanzen machen, so dass hier von einer ungewissen Beeinflussung der Werte auszugehen ist. Nichtsdestoweniger gibt diese Arbeit einen realistischen Blick über ein Patientenkollektiv aus dem klinischen Alltag ohne die Einschränkungen von Patientenausschlüssen, durch zuvor definierte Studienparameter. Eine weitere Limitation stellt die relativ hohe Rate an „lost to follow-up“-Fällen dar, welche größtenteils dem schwer fährbaren Patientengut zuzuschreiben war. So zeigt sich auch in anderen Studien über die Therapietreue suchterkrankter Patienten eine schlechte Therapieadhärenz (Bryson 2008; Grodensky 2012). Jedoch stellt auch dieses Problem die Realität des klinischen Alltags dar. Desweiteren war die Anzahl an ethyltoxischen Leberzirrhosen überproportional stark vertreten und die Verallgemeinerbarkeit für andere Ätiologien deshalb nur sehr begrenzt möglich.

5.5 Studienvorteile

Die Studienvorteile liegen in der guten Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag, da die behandelten Patienten keinen künstlich geschaffenen Ausschlusskriterien unterlagen. So ist das Patientenkollektiv relativ groß und mit Patienten aller Altersgruppen versehen. Dies erlaubt eine hohe Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit für eine möglichst breite Anwendbarkeit des TIPS und seiner Folgen. Hinzu kam, dass während der Studiendauer keine Änderung im Anlageprotokoll der Shuntanlage erfolgte und die Implantationsgüte durch ein gleichbleibendes Ärzteteam gewährt war. Ein weiterer Vorteil war die Möglichkeit, neben dem Verlauf des MELD-Score, auch den Verlauf des MELD-Na-Score über einen relativ langen Zeitraum auswerten zu können und Aussagen über deren Gemeinsamkeiten im Verlauf zu prüfen. Zudem hatte die retrospektive Auswertung keine zusätzliche Belastung für Patienten zur Folge, die bestimmte Studiendesigns mit sich bringen können.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv über einen Zeitraum von zwei Jahren das Outcome sowie die Veränderung des Morbiditätslevels von 179 Patienten, die während der Jahre 2007 bis 2011 im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock eine TIPS-Implantation erhalten hatten.

Die Patienten der Studie waren im Durchschnitt 56 Jahre alt und waren zu zwei Dritteln männlich. Die Hauptindikationen für den TIPS stellten der therapierefraktäre Aszites gefolgt von Varizenblutungen dar. Die häufigste Ätiologie, die in einer portalen Hypertonie mündete, war die ethyltoxische Leberzirrhose. Dieses Patientenkollektiv entsprach in seinen Grundzügen, bis auf die gehäufte Ätiologie der Grunderkrankung, in ihren klinischen Eigenschaften und Häufigkeiten anderen vergleichbaren publizierten Studien.

Alle Patienten, die einen TIPS erhielten, wurden vor und nach dem Eingriff untersucht und diese Ergebnisse dokumentiert. Diese Untersuchungen beinhalteten eine farbkodierte Dopplersonographieuntersuchung, bei der die Shuntdurchgängigkeit, die Flussgeschwindigkeiten im Shunt und der Pfortader sowie das Shuntvolumen ermittelt wurden. Diese Untersuchungen fanden als geplante Nachsorgeuntersuchungen postinterventionell und dann im Abstand von drei, sechs, zwölf und vierundzwanzig Monaten nach der Anlage statt. Zu diesen Zeitpunkten wurde den Patienten ebenfalls Blut entnommen, um laborchemisch den aktuellen Stand der Erkrankung zu erfassen. Periinterventionell wurde zudem der portosystemische Druckgradient vor und nach Etablierung des Shunttraktes gemessen. Diese dokumentierten Untersuchungsergebnisse, stattgefundene Reinterventionen und Überlebensraten wurden mittels einer selbst entworfenen Datenbank erfasst und analysiert. Bei einem „lost to follow-up“ eines Patienten wurde sein Überleben bzw. ein möglicher Tod mit Hilfe des Hausarztes nachermittelt. Aus den laborchemischen Daten wurde der MELD-Score und MELD-Na-Score errechnet, um mit Hilfe dieser beiden Parameter einen Rückschluss auf die Morbidität der leberkranken Patienten und deren Veränderung nach dem Eingriff zu erhalten. Die Auswertung der Daten erfolgte – soweit möglich – mit dem Vergleich zu Literaturangaben aus nationalen und internationalen Studien.

Die Implantation des TIPS war bei 100% der Patienten erfolgreich und führte zu keinen verfahrensassoziierten Komplikationen. Durch die Anlage eines TIPS konnte bei allen Patienten eine sofortige und signifikante Absenkung des portosystemischen Druckgradienten erzielt werden. Der PSG fiel in der Folge um durchschnittlich 18 mmHg ab und betrug

anschließend durchschnittlich 9 mmHg. Der Wert erreichte somit bei allen Patienten einen in Studien für therapeutisch wirksam und sinnvoll erachteten Bereich.

Die während der Nachsorge durchgeführten FKDS-Untersuchungen zeigten eine kontinuierlich sinkende Blutflussgeschwindigkeit im Stent und ein abnehmendes Shuntvolumen im Verlauf der Studiendauer. Ergab sich dabei ein Stenoseverdacht bzw. wurde ein klinisches Rezidiv manifest, erfolgte eine Reintervention. Diese war bei 35,8% der Patienten notwendig, wobei 50% der Reinterventionen innerhalb der ersten 30 Tage notwendig waren. Die Offenheitswahrscheinlichkeit des TIPS betrug nach einem Jahr 58%, wobei die sekundäre Offenheitsrate bei 100% lag. In der Analyse zeigte sich, dass die Offenheitsrate signifikant mit dem Überleben der Patienten korrelierte, weshalb eine Flusserhaltung im Shuntrakt bei fehlender Kontraindikation empfehlenswert erscheint.

Die Gesamtmortalität des Patientenkollektives betrug während der zweijährigen Beobachtungsdauer 28,5%, was unter Berücksichtigung der „lost to follow-up“-Fälle einem kumulativen Überleben von 66% nach zwei Jahren entsprach. Die 30-Tage-Sterblichkeit nach TIPS-Implantation betrug dabei 9,5% und beinhaltete 50% der Notfallanlagen. In der Gruppe der Frühverstorbenen zeigte sich neben den erschwerten Notfallbedingungen (aktive Blutung), zudem ein signifikant erhöhter MELD(-Na)-Score gegenüber den nicht verstorbenen Patienten.

Die Morbidität der Patienten wurde objektiv anhand des MELD- und MELD-Na-Scores ermittelt. Beide Scores wiesen vor der TIPS-Anlage pathologisch erhöhte Werte auf. Im Mittel lagen sie bei 14,1 und 17,5. Der MELD-Score stieg nach der Shuntanlage signifikant auf 15,6 an. Der MELD-Na stieg ebenfalls deutlich auf 18,62 an, dies war statistisch jedoch nicht signifikant. Diese erhöhte anfängliche Morbidität nach einem TIPS geht ebenfalls mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher, so dass eine genaue Überprüfung der Indikation bei stark erhöhten Ausgangswerten vor einer möglichen Anlage erfolgen sollte.

Im weiteren Verlauf zeigte sich eine deutliche Erholung der Score-Werte, welche sich drei Monate nach der Shuntanlage nun unterhalb des Ausgangsniveaus befanden. Dieser Abfall auf 12,9 fand für den MELD-Score auf einem hochsignifikanten Niveau und für den MELD-Na-Score im deutlich signifikanten Bereich auf 16,3 statt. Somit sanken das allgemeine Morbiditätsniveau und die Mortalitätswahrscheinlichkeit der Patienten unter das Ausgangsniveau vor der Shuntanlage ab.

In den zwei weiteren Kontrollen (6 und 12 Monate nach Implantation) zeigten, bis zum Erreichen der Beobachtungsdauer von einem Jahr, beide Score-Werte nur noch geringe Ausschläge mit leicht ansteigender Tendenz, ohne dass diese absolut gesehen relevant in

Bezug auf die Morbidität oder Mortalität gewesen wären. Zum definierten Endzeitpunkt der Studie, mithin zwei Jahre nach der Erstanlage, zeigten sich die Mittelwerte des MELD-Scores (12,9) und des MELD-Na-Scores (15,8) absolut gesehen deutlich unter denen vor der TIPS-Implantation. Obwohl dieser Abfall statistisch nicht signifikant ausfiel, zeigt der Verlauf der Werte jedoch deutlich, dass der TIPS die Leberfunktion keinesfalls verschlechtert. Absolut gesehen blieben die Morbidität und das Mortalitätsrisiko der behandelten Patienten auf einem stabilen Niveau mit leicht positiver Tendenz hin zu einer Verbesserung.

Führt man diese Erkenntnis und die bereits aus der Literatur in kontrollierten Studien belegte Verbesserung der Symptome der portalen Hypertonie, insbesondere Aszites und Varizenblutungen, zusammen, so stellt der TIPS einen Therapieansatz dar, der geeignet ist die Morbidität und Mortalität von Patienten mit portaler Hypertonie zu senken bzw. über einen längeren Zeitraum auf einem stabilen Niveau zu erhalten. Berücksichtigt werden sollte jedoch das Ausgangsniveau des MELD-Scores vor der TIPS-Anlage, da ein anfänglicher Anstieg der MELD-Scores ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bedeutet, wie es in dieser Arbeit durch die gefunden Daten belegt wurde. Dies gilt insbesondere für Patienten mit bereits erhöhtem MELD-Score, da diese im Risiko exponentiell steigen.

Die Daten legen nahe, dass in weiteren prospektiven Studien nach einem Grenzwert für elektive Eingriffe gesucht werden sollte, welcher eine sinnvolle Risikostratifizierung ermöglicht, um den optimalen Zeitpunkt einer TIPS-Anlage zu ermitteln. Es sollte zudem die dauerhafte Offenheit des Shunts gewährleistet sein, da dies mit einem signifikant erhöhten Langzeitüberleben korreliert. Eine MELD-Bestimmung sollte generell vor der Implantation durchgeführt werden und zudem eine regelmäßige Kontrolle der Shuntdurchgängigkeit stattfinden um optimale Ergebnisse zu erreichen.

7. Literaturverzeichnis

- Ahboucha, Samir; Butterworth, Roger F. (2008):** The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. In *Neurochem Int* 52 (4-5), pp. 575–587. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.05.004.
- Alessandria, Carlo; Ozdogan, Osman; Guevara, Monica; Restuccia, Tea; Jimenez, Wladimiro; Arroyo, Vicente et al. (2005):** MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. In *Hepatology* 41 (6), pp. 1282–1289. DOI: 10.1002/hep.20687.
- Anderson, Curtis L.; Saad, Wael E A; Kalagher, Sean D.; Caldwell, Steven; Sabri, Saher; Turba, Ulku C. et al. (2010):** Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement on renal function: a 7-year, single-center experience. In *J Vasc Interv Radiol* 21 (9), pp. 1370–1376. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.05.009.
- Angeli, P.; Caregaro, L.; Menon, F.; Sacerdoti, D.; Toni, R. de; Merkel, C.; Gatta, A. (1992):** Variability of atrial natriuretic peptide plasma levels in ascitic cirrhotics: pathophysiological and clinical implications. In *Hepatology* 16 (6), pp. 1389–1394.
- Angermayr, B.; Cejna, M.; Karnel, F.; Gschwantler, M.; Koenig, F.; Pidlich, J. et al. (2003):** Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. In *Gut* 52 (6), pp. 879–885.
- Appenrodt, B.; Clausen, S.; Rabe, C.; Trebicka, J.; Schmitz, V.; Sauerbruch, T. (2009):** Verlauf der portalen hypertensiven Gastropathie nach TIPS-Anlage bei Patienten mit Leberzirrhose. In *Z Gastroenterol* 47 (09). DOI: 10.1055/s-0029-1241584.
- Asrani, Sumeet K.; Kim, W. Ray (2010):** Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. In *Curr Opin Gastroenterol* 26 (3), pp. 209–213. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833867d8.
- Augustin, Salvador; Altamirano, Jose; Gonzalez, Antonio; Dot, Joan; Abu-Suboh, Monder; Armengol, Josep Ramon et al. (2011):** Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. In *Am J Gastroenterol* 106 (10), pp. 1787–1795. DOI: 10.1038/ajg.2011.173.
- Baccaro, María E.; Guevara, Mónica; Rodés, Juan (2007):** Ascites. In *The Foundation Years* 3 (2), pp. 57–60. DOI: 10.1016/j.mpfou.2007.02.001.
- Bai, Ming; Qi, Xing-Shun; Yang, Zhi-Ping; Yang, Man; Fan, Dai-Ming; Han, Guo-Hong (2014):** TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: An updated meta-analysis. In *World J Gastroenterol* 20 (10), pp. 2704–2714. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2704.
- Bai, Yu; Li, Zhao-Shen (2009):** Management of variceal hemorrhage: current status. In *Chin Med J (Engl)* 122 (7), pp. 763–765.
- Bajaj, Jasmohan S.; Heuman, Douglas M.; Wade, James B.; Gibson, Douglas P.; Saeian, Kia; Wegelin, Jacob A. et al. (2011):** Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. In *Gastroenterology* 140 (2), pp. 478–487.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.061.

- Banares, Rafael; Nunez, Oscar; Escudero, Maria; Fernandez, Cristina; Vaquero, Javier; Beceiro, Inmaculada et al. (2005):** Patients with cirrhosis and bare-stent TIPS may have increased risk of hepatocellular carcinoma. In *Hepatology* 41 (3), pp. 566–571. DOI: 10.1002/hep.20576.
- Barange, K.; Peron, J. M.; Imani, K.; Ota, P.; Payen, J. L.; Rousseau, H. et al. (1999):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. In *Hepatology* 30 (5), pp. 1139–1143. DOI: 10.1002/hep.510300523.
- Barbier, Louise; Hardwigen, Jean; Borentain, Patrick; Biance, Nicolas; Daghfous, Amine; Louis, Guillaume et al. (2013):** Impact of transjugular intrahepatic portosystemic shunting on liver transplantation: 12-year single-center experience. In *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.09.003.
- Barnardo, D. E.; Baldus, W. P.; Maher, F. T. (1970):** Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. In *Gastroenterology* 58 (4), pp. 524–531.
- Bass, Nathan M.; Mullen, Kevin D.; Sanyal, Arun; Poordad, Fred; Neff, Guy; Leevy, Carroll B. et al. (2010):** Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. In *N Engl J Med* 362 (12), pp. 1071–1081. DOI: 10.1056/NEJMoa0907893.
- Battista, S.; Bar, F.; Mengozzi, G.; Zanon, E.; Grosso, M.; Molino, G. (1997):** Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. In *J Hepatol* 26 (1), pp. 75–80.
- Biecker, Erwin; Roth, Felix; Heller, Jorg; Schild, Hans H.; Sauerbruch, Tilman; Schepke, Michael (2007):** Prognostic role of the initial portal pressure gradient reduction after TIPS in patients with cirrhosis. In *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19 (10), pp. 846–852. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb488.
- Biggins, Scott W.; Kim, W. Ray; Terrault, Norah A.; Saab, Sammy; Balan, Vijay; Schiano, Thomas et al. (2006):** Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. In *Gastroenterology* 130 (6), pp. 1652–1660. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.010.
- Bircher, J.; Benhamou, J. P.; McIntyre, N.; Rizzetto, M.; Rodes, J. (1999):** Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press (Oxford medical publications).
- Blendis, L.; Wong, F. (2001):** The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. In *Pharmacol Ther* 89 (3), pp. 221–231.
- Bosch, J.; Arroyo, V.; Betriu, A.; Mas, A.; Carrilho, F.; Rivera, F. et al. (1980):** Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In *Gastroenterology* 78 (1), pp. 92–99.
- Bosch, J.; Garcia-Pagan, J. C. (2000):** Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. In *J Hepatol* 32 (1 Suppl), pp. 141–156.
- Bosoi, Cristina R.; Rose, Christopher F. (2013):** Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. In *Metabolic brain disease* 28 (2), pp. 175–178. DOI: 10.1007/s11011-012-9351-5.
- Bosoi, Cristina R.; Tremblay, Mélanie; Rose, Christopher F. (2014):** Induction of systemic oxidative stress leads to brain oedema in portacaval shunted rats. In *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 34 (9), pp. 1322–1329. DOI: 10.1111/liv.12414.
- Boyer, Thomas D.; Haskal, Ziv J. (2010):** The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: Update 2009. In *Hepatology* 51 (1), p. 306. DOI: 10.1002/hep.23383.

- Brensing, K. A.; Textor, J.; Perz, J.; Schiedermaier, P.; Raab, P.; Strunk, H. et al. (2000):** Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. In *Gut* 47 (2), pp. 288–295.
- Bryson, Chris L.; Au, David H.; Sun, Haili; Williams, Emily C.; Kivlahan, Daniel R.; Bradley, Katharine A. (2008):** Alcohol screening scores and medication nonadherence. In *Ann Intern Med* 149 (11), pp. 795–804.
- Butterworth, Roger F. (2011):** Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? In *Hepatology* 53 (4), pp. 1372–1376. DOI: 10.1002/hep.24228.
- Cagnin, A.; Taylor-Robinson, S. D.; Forton, D. M.; Banati, R. B. (2006):** In vivo imaging of cerebral "peripheral benzodiazepine binding sites" in patients with hepatic encephalopathy. In *Gut* 55 (4), pp. 547–553. DOI: 10.1136/gut.2005.075051.
- Cahill, P. A.; Redmond, E. M.; Hodges, R.; Zhang, S.; Sitzmann, J. V. (1996):** Increased endothelial nitric oxide synthase activity in the hyperemic vessels of portal hypertensive rats. In *J Hepatol* 25 (3), pp. 370–378.
- Cardenas, Andres; Gines, Pere (2005):** Management of refractory ascites. In *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 (12), pp. 1187–1191.
- Carrion, Jose A.; Navasa, Miquel; Bosch, Jaume; Bruguera, Miquel; Gilabert, Rosa; Forns, Xavier (2006):** Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. In *Liver Transpl* 12 (12), pp. 1791–1798. DOI: 10.1002/lt.20857.
- Casadaban, Leigh C.; Parvinian, Ahmad; Couture, Patrick M.; Minocha, Jeet; Knuttinen, M. Grace; Bui, James T.; Gaba, Ron C. (2014):** Characterization of liver function parameter alterations after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation and association with early mortality. In *AJR. American journal of roentgenology* 203 (6), pp. 1363–1370. DOI: 10.2214/AJR.13.12232.
- Chacko, K.; Sigal, S. (2013):** Update on Management of Patients With Overt Hepatic Encephalopathy. In *Hosp Pract* 41 (3), pp. 48–59. DOI: 10.3810/hp.2013.08.1068.
- Chavez-Tapia, N. C.; Barrientos-Gutierrez, T.; Tellez-Avila, F.; Soares-Weiser, K.; Mendez-Sanchez, N.; Gluud, C.; Uribe, M. (2011):** Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. In *Aliment Pharmacol Ther* 34 (5), pp. 509–518. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x.
- Chen, Shuang; Li, Xiao; Wei, Bo; Tong, Huan; Zhang, Ming-Guang; Huang, Zhi-Yin et al. (2013):** Recurrent variceal bleeding and shunt patency: prospective randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone or combined with coronary vein embolization. In *Radiology* 268 (3), pp. 900–906. DOI: 10.1148/radiol.13120800.
- Codes, Liana; Matos, Ludmilla; Paraná, Raymundo (2007):** Chronic hepatitis C and fibrosis: evidences for possible estrogen benefits. In *Braz J Infect Dis* 11 (3), pp. 371–374. DOI: 10.1590/S1413-86702007000300014.
- Colle, Isabelle; Durand, Francois; Pessione, Fabienne; Rassiat, Emmanuel; Bernuau, Jacques; Barriere, Eric et al. (2002):** Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. In *J Gastroenterol Hepatol* 17 (8), pp. 882–888.
- Colombato, Luis (2007):** The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension. In *Journal of Clinical Gastroenterology* 41 (Supplement 3), pp. S344. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318157e500.

- Corbett, Chris; Mangat, Kamarjit; Olliff, Simon; Tripathi, Dhiraj (2012):** The role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt (TIPSS) in the management of variceal hemorrhage. In *Liver Int* 32 (10), pp. 1493–1504. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02861.x.
- Cordoba, J.; Alonso, J.; Rovira, A.; Jacas, C.; Sanpedro, F.; Castells, L. et al. (2001):** The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. In *J Hepatol* 35 (5), pp. 598–604.
- Cura, Marco; Cura, Alejandro; Suri, Rajeev; El-Merhi, Fadi; Lopera, Jorge; Kroma, Ghazwan (2008):** Causes of TIPS dysfunction. In *AJR Am J Roentgenol* 191 (6), pp. 1751–1757. DOI: 10.2214/AJR.07.3534.
- Dagher, L.; Burroughs, A. (2001):** Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. In *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13 (1), pp. 81–88.
- Dam, M.; Burra, P.; Tedeschi, U.; Cagnin, A.; Chierichetti, F.; Ermani, M. et al. (1998):** Regional cerebral blood flow changes in patients with cirrhosis assessed with 99mTc-HM-PAO single-photon emission computed tomography: effect of liver transplantation. In *J Hepatol* 29 (1), pp. 78–84.
- D'Amico, Gennaro; Garcia-Tsao, Guadalupe; Pagliaro, Luigi (2006):** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. In *J Hepatol* 44 (1), pp. 217–231. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
- Darcy, Michael (2012):** Evaluation and management of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. In *AJR Am J Roentgenol* 199 (4), pp. 730–736. DOI: 10.2214/AJR.12.9060.
- Dhiman, Radha K.; Saraswat, Vivek A.; Sharma, Barjesh K.; Sarin, Shiv K.; Chawla, Yogesh K.; Butterworth, Roger et al. (2010):** Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. In *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25 (6), pp. 1029–1041. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06318.x.
- Dietrich, Christoph F. (2013):** Fortuitously discovered liver lesions. In *WJG* 19 (21), p. 3173. DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3173.
- Dillon, J. F.; Plevris, J. N.; Wong, F. C.; Chan, K. H.; Lo, N. T.; Miller, J. D. et al. (1995):** Middle cerebral artery blood flow velocity in patients with cirrhosis. In *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7 (11), pp. 1087–1091.
- Dolmatch, Bart; Dong, Yong-Hua; Heeter, Zachary (2007):** Evaluation of three polytetrafluoroethylene stent-grafts in a model of neointimal hyperplasia. In *J Vasc Interv Radiol* 18 (4), pp. 527–534. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.02.011.
- El-Serag, Hashem B. (2011):** Hepatocellular Carcinoma. In *N Engl J Med* 365 (12), pp. 1118–1127. DOI: 10.1056/NEJMr1001683.
- Fejfar, T.; Safka, V.; Hulek, P.; Vanasek, T.; Krajina, A.; Jirkovsky, V. (2006):** MELD score in prediction of early mortality in patients suffering refractory ascites treated by TIPS. In *Vnitr Lek* 52 (9), pp. 771–776.
- Fernandez, Mercedes; Mejias, Marc; Angermayr, Bernhard; Garcia-Pagan, Juan Carlos; Rodes, Juan; Bosch, Jaime (2005):** Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. In *J Hepatol* 43 (1), pp. 98–103. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.022.
- Ferral, Hector; Gamboa, Pablo; Postoak, Darren W.; Albernaz, Vanessa S.; Young, Carmen R.; Speeg, Kermitt V.; McMahan, C. Alex (2004):** Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. In *Radiology* 231 (1), pp. 231–236. DOI: 10.1148/radiol.2311030967.

- Feu, F.; Garcia-Pagan, J. C.; Bosch, J.; Luca, A.; Teres, J.; Escorsell, A.; Rodes, J. (1995):** Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. In *Lancet* 346 (8982), pp. 1056–1059.
- Fidelman, Nicholas; Kwan, Sharon W.; LaBerge, Jeanne M.; Gordon, Roy L.; Ring, Ernest J.; Kerlan, Robert K. (2012):** The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: An Update. In *American Journal of Roentgenology* 199 (4), pp. 746–755. DOI: 10.2214/AJR.12.9101.
- Fischer, C.; Mauss, S.; Zehnter, E.; Bokemeyer, B.; Heyne, R.; Huppe, D. (2012):** Epidemiology and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B (CHB) in Germany - results of a nationwide cross-sectional study. In *Z Gastroenterol* 50 (1), pp. 22–29. DOI: 10.1055/s-0031-1281628.
- Franchis, Roberto de (2010):** Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. In *J Hepatol* 53 (4), pp. 762–768. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004.
- Funakoshi, Natalie; Segalas-Largey, Frederique; Duny, Yohan; Oberti, Frederic; Valats, Jean-Christophe; Bismuth, Michael et al. (2010):** Benefit of combination beta-blocker and endoscopic treatment to prevent variceal rebleeding: a meta-analysis. In *World J Gastroenterol* 16 (47), pp. 5982–5992.
- Gaba, Ron C.; Omene, Benedicta O.; Podczewinski, Elizabeth S.; Knuttinen, M. Grace; Cotler, Scott J.; Kallwitz, Eric R. et al. (2012):** TIPS for treatment of variceal hemorrhage: clinical outcomes in 128 patients at a single institution over a 12-year period. In *J Vasc Interv Radiol* 23 (2), pp. 227–235. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.10.015.
- Garcia-Pagan, J. C.; Villanueva, C.; Albillos, A.; Banares, R.; Morillas, R.; Abraldes, J. G.; Bosch, J. (2009):** Nadolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: a multicentre randomised controlled trial. In *Gut* 58 (8), pp. 1144–1150. DOI: 10.1136/gut.2008.171207.
- García-Pagán, Juan Carlos; Caca, Karel; Bureau, Christophe; Laleman, Wim; Appenrodt, Beate; Luca, Angelo et al. (2010):** Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. In *N Engl J Med* 362 (25), pp. 2370–2379. DOI: 10.1056/NEJMoa0910102.
- Garcia-Tsao, G.; Groszmann, R. J.; Fisher, R. L.; Conn, H. O.; Atterbury, C. E.; Glickman, M. (1985):** Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. In *Hepatology* 5 (3), pp. 419–424.
- Garcia-Tsao, Guadalupe (2003):** Portal hypertension. In *Curr Opin Gastroenterol* 19 (3), pp. 250–258.
- Gatta, A.; Merkel, C.; Grassetto, M.; Milani, L.; Zuin, R.; Ruol, A. (1982):** Enhanced renal sympathetic tone in liver cirrhosis: evaluation by intrarenal administration of dihydroergocristine. In *Nephron* 30 (4), pp. 364–367.
- Gazzera, C.; Righi, D.; Valle, F.; Ottobrelli, A.; Grosso, M.; Gandini, G. (2009):** Fifteen years' experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using bare stents: retrospective review of clinical and technical aspects. In *Radiol med* 114 (1), pp. 83–94. DOI: 10.1007/s11547-008-0349-3.
- Geerts, Anja M.; De Vriese, An S; Vanheule, Eline; van Vlierberghe, Hans; Mortier, Siska; Cheung, Kin-Jip et al. (2006):** Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study. In *Liver Int* 26 (7), pp. 889–898. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01308.x.

- Gerbes, A.; Gülberg, V.; Sauerbruch, T.; Wiest, R.; Appenrodt, B.; Bahr, M. et al. (2011):** S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. In *Z Gastroenterol* 49 (06), pp. 749–779. DOI: 10.1055/s-0031-1273405.
- Gines, Pere; Guevara, Monica; Arroyo, Vicente; Rodes, Juan (2003):** Hepatorenal syndrome. In *Lancet* 362 (9398), pp. 1819–1827. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14903-3.
- Gines, Pere; Schrier, Robert W. (2009):** Renal failure in cirrhosis. In *N Engl J Med* 361 (13), pp. 1279–1290. DOI: 10.1056/NEJMr0809139.
- Gines, Pere; Uriz, Juan; Calahorra, Blas; Garcia-Tsao, Guadalupe; Kamath, Patrick S.; Del Arbol, Luis Ruiz et al. (2002):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. In *Gastroenterology* 123 (6), pp. 1839–1847. DOI: 10.1053/gast.2002.37073.
- Gluud, Lise L.; Christensen, Kurt; Christensen, Erik; Krag, Aleksander (2010):** Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. In *Hepatology* 51 (2), pp. 576–584. DOI: 10.1002/hep.23286.
- Goykhman, Yaacov; Ben-Haim, Menahem; Rosen, Galia; Carmiel-Haggai, Michal; Oren, Ran; Nakache, Richard et al. (2010):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current indications, patient selection and results. In *Isr Med Assoc J* 12 (11), pp. 687–691.
- Gressner, Axel-M (2009):** Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey. In *WJG* 15 (20), p. 2433. DOI: 10.3748/wjg.15.2433.
- Grodensky, Catherine A.; Golin, Carol E.; Ochtera, Rebecca D.; Turner, Barbara J. (2012):** Systematic review: effect of alcohol intake on adherence to outpatient medication regimens for chronic diseases. In *J Stud Alcohol Drugs* 73 (6), pp. 899–910.
- Groszmann, R. J.; Bosch, J.; Grace, N. D.; Conn, H. O.; Garcia-Tsao, G.; Navasa, M. et al. (1990):** Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. In *Gastroenterology* 99 (5), pp. 1401–1407.
- Guevara, M.; Bru, C.; Gines, P.; Fernandez-Esparrach, G.; Sort, P.; Bataller, R. et al. (1998a):** Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. In *Hepatology* 28 (1), pp. 39–44. DOI: 10.1002/hep.510280107.
- Guevara, M.; Gines, P.; Bandi, J. C.; Gilabert, R.; Sort, P.; Jimenez, W. et al. (1998b):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. In *Hepatology* 28 (2), pp. 416–422. DOI: 10.1002/hep.510280219.
- Guevara, M.; Gines, P.; Fernandez-Esparrach, G.; Sort, P.; Salmeron, J. M.; Jimenez, W. et al. (1998c):** Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. In *Hepatology* 27 (1), pp. 35–41. DOI: 10.1002/hep.510270107.
- Hammerstingl, R. M.; Schwarz, W. V.; Schmitt, E.; Faust, D.; Dietrich, C.; Zeuzem, S.; Vogl, T. J. (2001):** Bildgebende Diagnostik der Leberzirrhose. In *Der Radiologe* 41 (10), pp. 852–867. DOI: 10.1007/s001170170056.
- Han, Guohong; Qi, Xingshun; He, Chuangye; Yin, Zhanxin; Wang, Jianhong; Xia, Jielai et al. (2011):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. In *J Hepatol* 54 (1), pp. 78–88. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.029.
- Hannuksela, Minna L.; Liisanantti, Marja K.; Nissinen, Antti E T; Savolainen, Markku J. (2007):** Biochemical markers of alcoholism. In *Clin Chem Lab Med* 45 (8), pp. 953–961. DOI: 10.1515/CCLM.2007.190.

- Hartleb, Marek; Gutkowski, Krzysztof (2012):** Kidneys in chronic liver diseases. In *World J Gastroenterol* 18 (24), pp. 3035–3049. DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3035.
- Haskal, Z. J.; Pentecost, M. J.; Soulen, M. C.; Shlansky-Goldberg, R. D.; Baum, R. A.; Cope, C. (1994):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: early and midterm results. In *AJR Am J Roentgenol* 163 (2), pp. 439–444. DOI: 10.2214/ajr.163.2.8037046.
- Heinzow, Hauke S.; Lenz, Philipp; Kohler, Michael; Reinecke, Frank; Ullerich, Hansjorg; Domschke, Wolfram et al. (2012):** Clinical outcome and predictors of survival after TIPS insertion in patients with liver cirrhosis. In *World J Gastroenterol* 18 (37), pp. 5211–5218. DOI: 10.3748/wjg.v18.i37.5211.
- Heller, Jorg; Sauerbruch, Tilman (2007):** Prevention of recurrent haemorrhage. In *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 21 (1), pp. 43–53. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.07.003.
- Henderson, J. Michael; Boyer, Thomas D.; Kutner, Michael H.; Galloway, John R.; Rikkers, Layton F.; Jeffers, Lennox J. et al. (2006):** Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. In *Gastroenterology* 130 (6), pp. 1643–1651. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.008.
- Henriksen, J. H.; Ring-Larsen, H. (1994):** Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. In *Semin Liver Dis* 14 (1), pp. 35–43. DOI: 10.1055/s-2007-1007296.
- Hidajat, N.; Stobbe, H.; Griesshaber, V.; Felix, R.; Schroder, R. J. (2005):** Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. In *Acta Radiol* 46 (4), pp. 336–343.
- Huber, M.; Schwarz, W.; Vogl, T.; Zeuzem, S. (2001):** Clinical aspects of liver cirrhotoses and its complications and diagnostic problems. In *Radiologe* 41 (10), pp. 840–851.
- Huo, Teh-Ia; Wu, Jaw-Ching; Lin, Han-Chieh; Lee, Fa-Yauh; Hou, Ming-Chih; Lee, Pui-Ching et al. (2005):** Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. In *J. Hepatol.* 42 (6), pp. 826–832. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.019.
- Ichikawa, S.; Okamura, S.; Tujigami, K.; Kusaka, Y.; Tadatsu, M.; Okita, Y. et al. (2001):** Quantitative analysis of red color sign in the endoscopic evaluation of esophageal varices. In *Endoscopy* 33 (9), pp. 747–753. DOI: 10.1055/s-2001-16514.
- Jemal, Ahmedin; Bray, Freddie; Center, Melissa M.; Ferlay, Jacques; Ward, Elizabeth; Forman, David (2011):** Global cancer statistics. In *CA Cancer J Clin* 61 (2), pp. 69–90. DOI: 10.3322/caac.20107.
- Jung, Hyun S.; Kalva, Sanjeeva Prasad; Greenfield, Alan J.; Waltman, Arthur C.; Walker, Thomas G.; Athanasoulis, Christos A.; Wicky, Stephan T. (2009):** TIPS: Comparison of Shunt Patency and Clinical Outcomes between Bare Stents and Expanded Polytetrafluoroethylene Stent-Grafts. In *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 20 (2), pp. 180–185. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.11.005.
- Kamath, P. S.; Wiesner, R. H.; Malinchoc, M.; Kremers, W.; Therneau, T. M.; Kosberg, C. L. et al. (2001):** A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. In *Hepatology* 33 (2), pp. 464–470. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
- Kamath, Patrick S.; Kim, W. Ray (2007):** The model for end-stage liver disease (MELD). In *Hepatology* 45 (3), pp. 797–805. DOI: 10.1002/hep.21563.
- Kashani, A.; Landaverde, C.; Medici, V.; Rossaro, L. (2008):** Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. In *QJM* 101 (2), pp. 71–85. DOI: 10.1093/qjmed/hcm121.

- Kim, Hyung Ki; Kim, Yoon Jun; Chung, Woo Jin; Kim, Soon Sun; Shim, Jae Jun; Choi, Moon Seok et al. (2014):** Clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension: Korean multicenter real-practice data. In *Clin Mol Hepatol* 20 (1), pp. 18–27. DOI: 10.3350/cmh.2014.20.1.18.
- Kim, W. Ray; Biggins, Scott W.; Kremers, Walter K.; Wiesner, Russell H.; Kamath, Patrick S.; Benson, Joanne T. et al. (2008):** Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. In *N Engl J Med* 359 (10), pp. 1018–1026. DOI: 10.1056/NEJMoa0801209.
- Kirby, John Martin; Cho, Kyung J.; Midia, Mehran (2013):** Image-guided Intervention in Management of Complications of Portal Hypertension: More than TIPS for Success. In *RG* 33 (5), pp. 1473–1496. DOI: 10.1148/rg.335125166.
- Kircheis, Gerald; Bode, Johannes G.; Hilger, Norbert; Kramer, Thomas; Schnitzler, Alfons; Häussinger, Dieter (2009):** Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. In *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21 (12), pp. 1383–1394. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328310e0c3.
- Kuiper, J. J.; de Man, R A; van Buuren, H R (2007):** Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. In *Aliment Pharmacol Ther* 26 Suppl 2, pp. 183–193. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03482.x.
- Lake, Douglas; Guimaraes, Marcelo; Ackerman, Susan; Hannegan, Christopher; Schonholz, Claudio; Selby, J. Bayne; Uflacker, Renan (2006):** Comparative results of Doppler sonography after TIPS using covered and bare stents. In *AJR Am J Roentgenol* 186 (4), pp. 1138–1143. DOI: 10.2214/AJR.04.1831.
- Lau, Tsang; Ahmad, Jawad (2013):** Clinical applications of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in hepatic medicine. In *Hepat Med* 5, pp. 1–10. DOI: 10.2147/HMER.S9049.
- Lebrec, D.; Giuily, N.; Hadengue, A.; Vilgrain, V.; Moreau, R.; Poynard, T. et al. (1996):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. In *J Hepatol* 25 (2), pp. 135–144.
- Lerschmacher, O.; Koch, A.; Streetz, K.; Trautwein, C.; Tacke, F. (2013):** Management der dekompensierten Leberzirrhose auf der Intensivstation. In *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108 (8), pp. 646–656. DOI: 10.1007/s00063-013-0259-6.
- Loffroy, Romaric; Estivalet, Louis; Cherblanc, Violaine; Favelier, Sylvain; Pottecher, Pierre; Hamza, Samia et al. (2013):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage. In *World J Gastroenterol* 19 (37), pp. 6131–6143. DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6131.
- Malinchoc, M.; Kamath, P. S.; Gordon, F. D.; Peine, C. J.; Rank, J.; ter Borg, P C (2000):** A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. In *Hepatology* 31 (4), pp. 864–871. DOI: 10.1053/he.2000.5852.
- Manser, C. N.; Pfammatter, T.; Müllhaupt, B. (2013):** Notfallbehandlung bei Varizenblutung. In *Schweizerisches Medizin-Forum* 13 (1920/2013), pp. 384–388.
- Maroto, A.; Gines, P.; Arroyo, V.; Gines, A.; Salo, J.; Claria, J. et al. (1993):** Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. In *Hepatology* 17 (5), pp. 788–793.
- Martin, P. Y.; Gines, P.; Schrier, R. W. (1998):** Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. In *N Engl J Med* 339 (8), pp. 533–541. DOI: 10.1056/NEJM199808203390807.

- Mas, A. (2006):** Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. In *Digestion* 73 Suppl 1, pp. 86–93. DOI: 10.1159/000089783.
- Matei, Vasilica; Rodriguez-Vilarrupla, Aina; Deulofeu, Ramon; Colomer, Dolors; Fernandez, Mercedes; Bosch, Jaime; Garcia-Pagan, Juan-Carlos (2006):** The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl₄ cirrhosis. In *Hepatology* 44 (1), pp. 44–52. DOI: 10.1002/hep.21228.
- McGee, Richard G.; Bakens, Anouk; Wiley, Kerrie; Riordan, Stephen M.; Webster, Angela C. (2011):** Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. In *Cochrane Database Syst Rev* (11), pp. CD008716. DOI: 10.1002/14651858.CD008716.pub2.
- Modi, Apurva A.; Feld, Jordan J.; Park, Yoon; Kleiner, David E.; Everhart, James E.; Liang, T. Jake; Hoofnagle, Jay H. (2010):** Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. In *Hepatology* 51 (1), pp. 201–209. DOI: 10.1002/hep.23279.
- Nagula, Satish; Jain, Dhanpat; Groszmann, Roberto J.; Garcia-Tsao, Guadalupe (2006):** Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. In *J Hepatol* 44 (1), pp. 111–117. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.07.036.
- Narahara, Yoshiyuki; Kanazawa, Hidenori; Fukuda, Takeshi; Matsushita, Yoko; Harimoto, Hirotomo; Kidokoro, Hideko et al. (2011):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. In *J Gastroenterol* 46 (1), pp. 78–85. DOI: 10.1007/s00535-010-0282-9.
- Noeldge, G.; Richter, G. M.; Roessle, M.; Haag, K.; Katzen, B. T.; Becker, G. J.; Palmaz, J. C. (1992):** Morphologic and clinical results of the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS). In *Cardiovasc Intervent Radiol* 15 (5), pp. 342–348.
- Okuda, K.; Kono, K.; Ohnishi, K.; Kimura, K.; Omata, M.; Koen, H. et al. (1984):** Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. In *Gastroenterology* 86 (4), pp. 600–610.
- Palmaz, J. C.; Garcia, F.; Sibbitt, R. R.; Tio, F. O.; Kopp, D. T.; Schwesinger, W. et al. (1986):** Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension. In *AJR Am J Roentgenol* 147 (6), pp. 1251–1254. DOI: 10.2214/ajr.147.6.1251.
- Palmaz, J. C.; Sibbitt, R. R.; Reuter, S. R.; Garcia, F.; Tio, F. O. (1985):** Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog. In *AJR Am J Roentgenol* 145 (4), pp. 821–825. DOI: 10.2214/ajr.145.4.821.
- Peck-Radosavljevic, Markus; Angermayr, Bernhard; Datz, Christian; Ferlitsch, Arnulf; Ferlitsch, Monika; Fuhrmann, Valentin et al. (2013):** Austrian consensus on the definition and treatment of portal hypertension and its complications (Billroth II). In *Wien Klin Wochenschr* 125 (7–8), pp. 200–219. DOI: 10.1007/s00508-013-0337-z.
- Perarnau, Jean Marc; Le Gouge, Amélie; Nicolas, Charlotte; d'Alteroche, Louis; Borentain, Patrick; Saliba, Faouzi et al. (2014):** Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled trial. In *J. Hepatol.* 60 (5), pp. 962–968. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.015.
- Peter, Popovič; Andrej, Zore; Katarina, Surlan Popovič; Manca, Garbajs; Pavel, Skok (2013):** Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage. In *Gastroenterol Res Pract* 2013, p. 398172. DOI: 10.1155/2013/398172.
- Poethko-Muller, C.; Zimmermann, R.; Hamouda, O.; Faber, M.; Stark, K.; Ross, R. S.; Thamm, M. (2013):** Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the

- German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (5-6), pp. 707–715. DOI: 10.1007/s00103-013-1673-x.
- Qin, Jian-Ping (2013):** Clinical effects and complications of TIPS for portal hypertension due to cirrhosis: A single center. In *WJG* 19 (44), p. 8085. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.8085.
- Radeleff, Boris; Sommer, Christof-Matthias; Heye, Tobias; Lopez-Benitez, Ruben; Sauer, Peter; Schmidt, Jan et al. (2009):** Acute increase in hepatic arterial flow during TIPS identified by intravascular flow measurements. In *Cardiovasc Intervent Radiol* 32 (1), pp. 32–37. DOI: 10.1007/s00270-008-9435-0.
- Richter, G. M.; Palmaz, J. C.; Noldge, G.; Rossle, M.; Siegerstetter, V.; Franke, M.; Wenz, W. (1989):** The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method. In *Radiologie* 29 (8), pp. 406–411.
- Riggio, Oliviero; Angeloni, Stefania; Salvatori, Filippo Maria; Santis, Adriano de; Cerini, Federica; Farcomeni, Alessio et al. (2008):** Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. In *Am. J. Gastroenterol.* 103 (11), pp. 2738–2746. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02102.x.
- Rivera Ramos, J. F.; Rodriguez Leal, C. (2011):** Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. In *Ann Hepatol* 10 Suppl 2, pp. S36-9.
- Romero-Gómez, Manuel; Montagnese, Sara; Jalan, Rajiv (2014):** Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. In *Journal of Hepatology*. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.09.005.
- Rösch, J.; Hanafée, W. N.; Snow, H. (1969):** Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. In *Radiology* 92 (5), pp. 1112–1114.
- Rose, C.; Butterworth, R. F.; Zayed, J.; Normandin, L.; Todd, K.; Michalak, A. et al. (1999):** Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. In *Gastroenterology* 117 (3), pp. 640–644.
- Rössle, M.; Ochs, A.; Gulberg, V.; Siegerstetter, V.; Holl, J.; Deibert, P. et al. (2000):** A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. In *N Engl J Med* 342 (23), pp. 1701–1707. DOI: 10.1056/NEJM200006083422303.
- Rössle, M.; Siegerstetter, V.; Huber, M.; Ochs, A. (1998):** The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. In *Liver* 18 (2), pp. 73–89.
- Rössle, M.; Siegerstetter, V.; Olschewski, M.; Ochs, A.; Berger, E.; Haag, K. (2001):** How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. In *Am J Gastroenterol* 96 (12), pp. 3379–3383. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05340.x.
- Rössle, Martin; Gerbes, Alexander L. (2010):** TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. In *Gut* 59 (7), pp. 988–1000. DOI: 10.1136/gut.2009.193227.
- Russo, Mark W.; Jacques, Paul F.; Mauro, Matthew; Odell, Pat; Brown, Robert S Jr (2002):** Predictors of mortality and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. In *Liver Transpl* 8 (3), pp. 271–277. DOI: 10.1053/jlts.2002.31653.
- Saad, Wael E A; Darwish, Wael M.; Davies, Mark G.; Kumer, Sean; Anderson, Curtis; Waldman, David L. et al. (2013):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in liver transplant

recipients: technical analysis and clinical outcome. In *AJR Am J Roentgenol* 200 (1), pp. 210–218. DOI: 10.2214/AJR.11.7653.

Saadeh, Sherif; Davis, Gary L. (2004): Management of ascites in patients with end-stage liver disease. In *Rev Gastroenterol Disord* 4 (4), pp. 175–185.

Sacerdoti, D.; Bolognesi, M.; Merkel, C.; Angeli, P.; Gatta, A. (1993): Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. In *Hepatology* 17 (2), pp. 219–224.

Safka, V.; Hulek, P.; Krajina, A.; Dulicek, P.; Fejfar, T.; Jirkovsky, V. et al. (2005): Budd-Chiari syndrome and TIPS--twelve years' experience. In *Cas Lek Cesk* 144 Suppl 3, pp. 38–42.

Salerno, Francesco; Camma, Calogero; Enea, Marco; Rossle, Martin; Wong, Florence (2007): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. In *Gastroenterology* 133 (3), pp. 825–834. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.020.

Salerno, Francesco; Merli, Manuela; Cazzaniga, Massimo; Valeriano, Valentina; Rossi, Plinio; Lovaria, Andrea et al. (2002): MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. In *J Hepatol* 36 (4), pp. 494–500.

Salerno, Francesco; Merli, Manuela; Riggio, Oliviero; Cazzaniga, Massimo; Valeriano, Valentina; Pozzi, Massimo et al. (2004): Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. In *Hepatology* 40 (3), pp. 629–635. DOI: 10.1002/hep.20364.

Salgia, Reena; Singal, Amit G. (2014): Hepatocellular carcinoma and other liver lesions. In *Med Clin North Am* 98 (1), pp. 103–118. DOI: 10.1016/j.mcna.2013.09.003.

Sanyal, Arun J.; Genning, Chris; Reddy, K. Rajender; Wong, Florence; Kowdley, Kris V.; Benner, Kent; McCashland, Timothy (2003): The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. In *Gastroenterology* 124 (3), pp. 634–641. DOI: 10.1053/gast.2003.50088.

Saxon, R. R.; Mendel-Hartvig, J.; Corless, C. L.; Rabkin, J.; Uchida, B. T.; Nishimine, K.; Keller, F. S. (1996): Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. In *J Vasc Interv Radiol* 7 (4), pp. 487–497.

Schepke, Michael; Roth, Felix; Fimmers, Rolf; Brensing, Karl August; Sudhop, Thomas; Schild, Hans H.; Sauerbruch, Tilman (2003): Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. In *Am J Gastroenterol* 98 (5), pp. 1167–1174. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07515.x.

Schiff, Leon; Schiff, Eugene R.; Portmann, Bernard; Williams, Roger (Eds.) (1993): Diseases of the liver. 7th ed. Philadelphia: Lippincott.

Schouten, J.; Michielsen, P. P. (2007): Treatment of cirrhotic ascites. In *Acta Gastroenterol Belg* 70 (2), pp. 217–222.

Schrier, R. W.; Arroyo, V.; Bernardi, M.; Epstein, M.; Henriksen, J. H.; Rodes, J. (1988): Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. In *Hepatology* 8 (5), pp. 1151–1157.

Schuppan, Detlef; Afdhal, Nezam H. (2008): Liver cirrhosis. In *The Lancet* 371 (9615), pp. 838–851. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

Sembera, S.; Jirkovsky, V.; Fejfar, T.; Safka, V.; Renc, O.; Raupach, J. et al. (2011): Survival of patients after TIPS in the University Hospital Hradec Kralove. In *Vnitr Lek* 57 (12), pp. 1038–1044.

Seyan, Amit S. (2010): Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. In *WJG* 16 (27), p. 3347. DOI: 10.3748/wjg.v16.i27.3347.

- Sharma, Barjesh Chander; Sharma, Praveen; Agrawal, Amit; Sarin, Shiv Kumar (2009):** Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. In *Gastroenterology* 137 (3), pp. 885-91, 891.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.056.
- Sherlock, S.; Dooley, J. (2011):** Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 12a ed. Oxford: Wiley - Blackwell.
- Sidhu, Sandeep Singh; Goyal, Omesh; Mishra, Bholeshwar Prashad; Sood, Ajit; Chhina, Rajoo Singh; Soni, Ravinder Kumar (2011):** Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). In *Am J Gastroenterol* 106 (2), pp. 307–316. DOI: 10.1038/ajg.2010.455.
- Silva, Ivonette S S; Ferraz, Maria Lucia C G; Perez, Renata M.; Lanzoni, Valeria P.; Figueiredo, Virginia M.; Silva, Antonio E B (2004):** Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. In *J Gastroenterol Hepatol* 19 (3), pp. 314–318.
- Siramolpiwat, Sith (2014):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. In *World journal of gastroenterology : WJG* 20 (45), pp. 16996–17010. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16996.
- Sola-Vera, Javier; Minana, Josep; Ricart, Elena; Planella, Montserrat; Gonzalez, Begona; Torras, Xavier et al. (2003):** Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. In *Hepatology* 37 (5), pp. 1147–1153. DOI: 10.1053/jhep.2003.50169.
- Soper, C. P.; Latif, A. B.; Bending, M. R. (1996):** Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist. In *Lancet* 347 (9018), pp. 1842–1843.
- Stanley, A. J.; Robinson, I.; Forrest, E. H.; Jones, A. L.; Hayes, P. C. (1998):** Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. In *QJM* 91 (1), pp. 19–25.
- Statistisches Bundesamt (2012a):** Sterbefälle, Sterbeziffern (ab 1998). Edited by Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bonn. Available online at http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=5&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.000=3733&D.001=17&D.002=1000002&D.003=1000004&D.004=1000006&D.011=2963, updated on 12/2/2013, checked on 12/2/2013.
- Statistisches Bundesamt (2012b):** Sterbefälle, Sterbeziffern (ab 1998). Edited by Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bonn. Available online at http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=93954603&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=51604958, updated on 12/2/2013, checked on 12/2/2013.
- Sterling, K. M.; Darcy, M. D. (1997):** Stenosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: presentation and management. In *AJR Am J Roentgenol* 168 (1), pp. 239–244. DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976952.
- Tannapfel, Andrea; Dienes, Hans-Peter; Lohse, Ansgar W. (2012):** The indications for liver biopsy. In *Dtsch Arztebl Int* 109 (27-28), pp. 477–483. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0477.

- Teng, G. J.; Bettmann, M. A.; Hoopes, P. J.; Ermeling, B. L.; Yang, L.; Wagner, R. J. (1998):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in a porcine model: histologic characteristics at the early stage. In *Acad Radiol* 5 (8), pp. 547–555.
- Testino, Gianni; Ferro, Carlo; Sumberaz, Alessandro; Messa, Piergiorgio; Morelli, Nicola; Guadagni, Barbara et al. (2003):** Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. In *Hepatogastroenterology* 50 (54), pp. 1753–1755.
- Thuluvath, Paul J.; Bal, Jasdeep S.; Mitchell, Sally; Lund, Gunnar; Venbrux, Anthony (2003):** TIPS for management of refractory ascites: response and survival are both unpredictable. In *Dig Dis Sci* 48 (3), pp. 542–550.
- Toubia, Nagib; Sanyal, Arun J. (2008):** Portal Hypertension and Variceal Hemorrhage. In *Medical Clinics of North America* 92 (3), pp. 551–574. DOI: 10.1016/j.mcna.2007.12.003.
- Treiber, Gerhard; Csepregi, Antal; Malfertheiner, Peter (2005):** The pathophysiology of portal hypertension. In *Dig Dis* 23 (1), pp. 6–10. DOI: 10.1159/000084720.
- Triger, D. R.; Wright, R. (1973): Hyperglobulinaemia in liver disease. In *Lancet* 1 (7818), pp. 1494–1496.
- Vogt, W. (2005):** Value of ultrasound and doppler sonography in chronic hepatitis and liver cirrhosis. In *Praxis (Bern 1994)* 94 (16), pp. 639–643.
- Wadei, Hani M.; Mai, Martin L.; Ahsan, Nasimul; Gonwa, Thomas A. (2006):** Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. In *Clin J Am Soc Nephrol* 1 (5), pp. 1066–1079. DOI: 10.2215/CJN.01340406.
- Wald, Ori; Weiss, Ido D.; Galun, Eithan; Peled, Amnon (2007):** Chemokines in hepatitis C virus infection: pathogenesis, prognosis and therapeutics. In *Cytokine* 39 (1), pp. 50–62. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.05.013.
- Wang, Jian; Wang, An-Jiang; Li, Bi-Min; Liu, Zhi-Jian; Chen, Lu; Wang, He et al. (2013):** MELD-Na: Effective in Predicting Rebleeding in Cirrhosis After Cessation of Esophageal Variceal Hemorrhage by Endoscopic Therapy. In *J Clin Gastroenterol*. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000043.
- Wang, Shu-Bin; Wang, Jin-Hui; Chen, Jie; Giri, Ram Krishna; Chen, Min-Hu (2012):** Natural history of liver cirrhosis in south China based on a large cohort study in one center: a follow-up study for up to 5 years in 920 patients. In *Chin Med J (Engl)* 125 (12), pp. 2157–2162.
- Whittle, B. J.; Moncada, S. (1992):** Nitric oxide: the elusive mediator of the hyperdynamic circulation of cirrhosis? In *Hepatology* 16 (4), pp. 1089–1092.
- Wiegand, Johannes; Berg, Thomas (2013):** The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. In *Dtsch Arztebl Int* 110 (6), pp. 85–91. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0085.
- Wiesner, Russell; Edwards, Erick; Freeman, Richard; Harper, Ann; Kim, Ray; Kamath, Patrick et al. (2003):** Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. In *Gastroenterology* 124 (1), pp. 91–96. DOI: 10.1053/gast.2003.50016.
- Wiest, Reiner; Schölmerich, Jürgen (2006):** Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik und Therapie des Aszites. In *Dtsch Arztebl International* 103 (28-29), pp. A-1972-1982
- Witzke, Oliver; Baumann, Markus; Patschan, Daniel; Patschan, Susann; Mitchell, Anna; Treichel, Ulrich et al. (2004):** Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? In *J Gastroenterol Hepatol* 19 (12), pp. 1369–1373. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03471.x.

- Wolff, M.; Hirner, A. (2005):** Chirurgische Therapie der portalen Hypertension. In *Zentralbl Chir* 130 (3), pp. 238–245. DOI: 10.1055/s-2005-836545.
- Wolff, M.; Kalff, J. C.; Textor, J.; Hirner, A. (1999):** Surgery for portal hypertension and transjugular intrahepatic portosystemic shunts in Germany: results of a national survey. In *Chirurg* 70 (4), pp. 447–452.
- Yang, Zhiping; Han, Guohong; Wu, Qiong; Ye, Xiaofei; Jin, Zhichao; Yin, Zhanxin et al. (2010):** Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. In *J Gastroenterol Hepatol* 25 (11), pp. 1718–1725. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06400.x.
- Zein, Claudia O.; Unalp, Aynur; Colvin, Ryan; Liu, Yao-Chang; McCullough, Arthur J. (2011):** Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. In *J Hepatol* 54 (4), pp. 753–759. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.040.
- Zheng, Minghua; Chen, Yongping; Bai, Jianling; Zeng, Qiqiang; You, Jie; Jin, Rong et al. (2008):** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. In *J Clin Gastroenterol* 42 (5), pp. 507–516. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31815576e6.

8. Anhang

8.1 Thesen

- 1.) Der TIPS wird heutzutage aufgrund seiner vorteilhaften Eigenschaften der chirurgischen Shuntanlage vorgezogen.
- 2.) Die häufigste Indikation für eine TIPS-Anlage in Rostock sind der Aszites und Varizenblutungen, verursacht durch eine portale Hypertonie, auf dem ätiologischen Boden einer ethyltoxischen Leberzirrhose.
- 3.) Die TIPS-Implantation ist eine sicheres minimalinvasives Verfahren, welches in allen 179 untersuchten Fällen durchführbar war und zu keinen verfahrensassoziierten Komplikationen führte und somit ein sicheres und effektives Verfahren darstellt.
- 4.) Der TIPS führt nach seiner Implantation bei allen Patienten zu einer signifikanten Senkung des portovenösen Druckgradienten und somit zu einer Senkung der vorbestehenden portalen Hypertonie.
- 5.) Die postinterventionelle Erhöhung der sonographisch ermittelten Flussparameter ist vorübergehend und fällt im Verlauf der Beobachtungsdauer wieder ab.
- 6.) Die Revisionsrate ist in den ersten 30 Tagen am höchsten.
- 7.) Patienten mit hohem MELD-Wert vor der TIPS-Anlage haben ein signifikant erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben.
- 8.) Je niedriger der MELD-Score vor der Implantation ist, desto höher ist das Risiko einer Shuntthrombose in den ersten 30 Tagen.
- 9.) Die Erstverschlechterung der Morbidität nach der TIPS-Anlage, ermittelt anhand des MELD-Score, ist ein transientes Phänomen, welches die ersten drei Monate nach Implantation auftritt und sich anschließend umkehrt.
- 10.) Nach einer Adaptationsphase des Organismus sinkt das Morbiditätsniveau (MELD-Score) signifikant unter das Ausgangsniveau vor der TIPS-Anlage.
- 11.) Der TIPS verbessert das Morbiditätsniveau der behandelten Patienten sowohl anhand der in der Arbeit ermittelten Score-Werte, als auch auf der Symptomebene, belegt durch kontrollierte Studien.
- 12.) Eine möglichst lange Erhaltung einer suffizienten Shuntfunktion ist anzustreben, da die Offenheitsrate des TIPS signifikant mit dem Überleben korreliert.
- 13.) Der TIPS sollte möglichst früh, d.h. bei niedrigen MELD-Werten implantiert werden, da die Frühsterblichkeit gesenkt wird und das Langzeitüberleben verbessert.

8.2 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzen Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Martin Basche (Kassel, 28.06.2016)

8.3. Danksagung

- Prof. Dr. med. habil. Karlheinz Hauenstein, Direktor, für die Vergabe der Arbeit und seine Betreuung bei der Erstellung.
- Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt, Institut für Biostatistik und Informatik in der Medizin und Altersforschung, für die Beratung über die Anwendung der verwendeten statistischen Verfahren und der kritischen Durchsicht der statistischen Auswertung.
- Dr. med. Thomas Heller, Oberarzt im Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock, für die Unterstützung bei der Sammlung und Auswertung der Daten und der zeitaufwendigen Betreuung sowie der fachlichen Anregungen.
- Dr. med. Christine Teichert, Assistenzärztin im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock, für Ihre hilfreichen Anmerkungen und Tipps bei der Gestaltung der Arbeit.
- Dem MTA-Team der Angiographie der Universitätsmedizin Rostock, für die Unterstützung bei der Akten- und Unterlagenfindung im Rahmen der Datensammlung.
- Uta Schulze, Sekretariat des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock, für die stetige und schnelle Hilfe bei organisatorischen und formalen Angelegenheiten im Rahmen der Arbeit.