

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIE ROLLE DES TRANSJUGULÄREN INTRAHEPATISCHEN PORTOSYSTEMISCHEN SHUNTS IM MANAGEMENT VON PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE  
– ERFAHRUNGEN AUS EINEM TERTIÄREN ZENTRUM

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Leonel Avalos

2022



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIE ROLLE DES TRANSJUGULÄREN INTRAHEPATISCHEN PORTOSYSTEMISCHEN SHUNTS IM MANAGEMENT VON PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE  
– ERFAHRUNGEN AUS EINEM TERTIÄREN ZENTRUM

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Leonel Avalos

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig  
1. Berichterstatter: PD Dr. med. Michael Selgrad  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Haimerl  
Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.22

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Leberzirrhose .....	5
1.1.1 Definition und Grundlagen der Leberzirrhose.....	5
1.1.2 Ätiologie der Leberzirrhose.....	5
1.1.3 Pathophysiologie der Leberzirrhose .....	6
1.1.4 Klassifikation der Leberzirrhose.....	7
1.1.4.1 Child-Pugh-Score .....	7
1.1.4.2 MELD-Score .....	8
1.2 Portale Hypertension.....	9
1.2.1 Definition der portalen Hypertension .....	9
1.2.2 Einteilung und Pathophysiologie der portalen Hypertension .....	9
1.2.3 Diagnostik der portalen Hypertension.....	10
1.2.4 Komplikationen der portalen Hypertension.....	10
1.2.4.1 Varizen.....	10
1.2.4.2 Aszites und weitere Komplikationen .....	11
1.2.4.3 Hepatorenales Syndrom .....	12
1.2.5 Therapie der portalen Hypertension .....	13
1.3 Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt.....	14
1.3.1 Grundlagen und Historie des TIPS .....	14
1.3.2 Indikationen des TIPS.....	15
1.3.2.1 Varizenblutung .....	15
1.3.2.2 Aszites .....	16
1.3.2.3 Budd-Chiari-Syndrom .....	16
1.3.2.4 Andere Indikationen .....	17
1.3.3 Kontraindikationen des TIPS .....	17
1.3.4 Technik der Implantation .....	18
1.3.5 Periinterventionelle Komplikationen.....	19
1.3.6 Postinterventionelle Komplikationen.....	19
1.3.6.1 Hepatische Enzephalopathie .....	19
1.3.6.2 TIPS-Dysfunktion .....	21
1.3.7 Nachsorge und Prognose .....	21
1.4 Zielsetzung und zentrale Fragen.....	22
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1 Patientensuche .....	23
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
2.3 Ergebnisse der Patientensuche .....	23
2.4 Analyse-Zeitpunkte .....	24
2.5 Erhobene Parameter.....	24

2.6 Statistische Analysen .....	27
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	28
3.2 Radiologische Interventionsdaten .....	31
3.3 Klinische Parameter im Verlauf .....	33
3.3.1 Varizen .....	33
3.3.2 Aszites .....	35
3.3.3 Flussgeschwindigkeit von Pfortader und Stent .....	36
3.3.4 Körpergewicht und BMI .....	37
3.4 Revisionen und Lebertransplantationen .....	38
3.5 Laborparameter und Scores .....	39
3.6 Hepatische Enzephalopathie .....	43
3.6.1 Einflussfaktoren für das Auftreten einer HE .....	44
3.7 Überleben .....	45
3.7.1 Einflussfaktoren auf das Überleben .....	46
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>49</b>
4.1 Klinischer und hämodynamischer Erfolg des TIPS .....	49
4.1.1 Hämodynamische Veränderungen .....	49
4.1.2 Komplikationen und Revisionen .....	50
4.1.3 Aszites und Varizen .....	52
4.1.4 Ernährungszustand .....	54
4.1.5 Laborparameter und Scores .....	54
4.2 Überleben und HE .....	56
4.2.1 Hepatische Enzephalopathie .....	56
4.2.2 Überleben .....	58
4.3 Limitationen der Studie .....	60
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>61</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>Anhang 2: Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>Anhang 3: Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>Anhang 4: Danksagung .....</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Leberzirrhose

### 1.1.1 Definition und Grundlagen der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener chronisch voranschreitender oder akuter Lebererkrankungen und ist histopathologisch definiert. Es lassen sich charakteristische Veränderungen im Lebergewebe wie Parenchymnekrosen, Bildung von Regeneratknoten, eine diffuse Fibrose und Bindegewebssepten beobachten, welche zu einer Zerstörung der üblichen Leberarchitektur führen (1). Als Folge dieser histologischen Umbauvorgänge sind auch die Veränderungen des Blutflusses durch die Leber besonders betroffen, welche in dieser Arbeit noch näher beschrieben werden sollen. Da die Erkrankung mit einer Schädigung der Hepatozyten einhergeht, kommt es zu einer Einschränkung bis hin zum Verlust der Organfunktion. Viele verschiedene Symptome und Komplikationen der Leberzirrhose lassen sich dabei entweder primär auf eine Änderung des Blutflusses – z.B. bei einer portalen Hypertension mit Aszites und Varizen – oder auf die reduzierte Organfunktion – z.B. bei Gerinnungsstörungen und Ikterus – zurückführen.

Lange ging man davon aus, dass die Leberzirrhose irreversibel ist. Heute weiß man, dass vor allem bei Virushepatitis bedingten Zirrhosen eine teilweise Regeneration bei entsprechender Behandlung der Ursache möglich ist (2).

### 1.1.2 Ätiologie der Leberzirrhose

Die häufigste Ursache einer Leberzirrhose in Deutschland ist die alkoholische Steatohepatitis (3). Auch eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und chronisch virale Hepatitiden führen häufig zu einer Zirrhose. Seltener Ursachen sind Autoimmunhepatitiden, biliäre und genetische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Leberdurchblutung, wie z.B. das Budd-Chiari-Syndrom. In ungefähr 10% der Fälle lässt sich keine Ursache feststellen. Die Ätiologie wird dann als kryptogen bezeichnet (4). Eine Übersicht der Ätiologien einer Leberzirrhose gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Ursachen der Leberzirrhose**  
Modifiziert nach Bläker und Kollegen (4)

<b>Toxisch</b>	Alkohol Medikamente Chemikalien
<b>Infektionen</b>	Hepatitis B Hepatitis C Hepatitis B und D
<b>Autoimmun</b>	Autoimmunhepatitis Primär biliäre Zirrhose Overlap-Syndrome
<b>Biliäre Obstruktion</b>	Primär sklerosierende Cholangitis Sekundär sklerosierende Cholangitis Gallengangatresien/-strikturen Alagille-Syndrom
<b>Hereditär</b>	Hämochromatose Morbus Wilson Zystische Fibrose Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Glykogenspeicherkrankheiten
<b>Kardiovaskulär</b>	Chronische Rechtsherzinsuffizienz Pericarditis constrictiva Budd-Chiari-Syndrom Venoocclusive Disease
<b>Kryptogen</b>	

### 1.1.3 Pathophysiologie der Leberzirrhose

Aufgrund von extern zugeführten Noxen, einer Infektion, Autoimmunprozessen oder anderen Ursachen kommt es zu einer chronischen Schädigung der Hepatozyten. Histopathologisch zeigt sich vor allem eine Aktivierung und Proliferation der Sternzellen durch parakrine Mediatoren als ursächlich für die Umbauprozesse in der Leber (5,6). Die aktivierte Sternzellen synthetisieren vermehrt proinflammatorische Substanzen, Kollagen, und andere Komponenten der extrazellulären Matrix. Insbesondere Ablagerungen im Dissé-Raum führen zu einer vergrößerten Diffusionsbarriere zwischen Hepatozyten und Lebersinusoiden sowie zu einer Erhöhung des sinusoidalen Blutdrucks. Neben den fibrotischen Veränderungen erhöhen die Sternzellen den Gefäßtonus

durch Kontraktion ihrer perizytenähnlichen Ausläufer um die Endothelien und der Ausschüttung vasokonstriktorischer Mediatoren. Es kommt zur Vergrößerung des Gefäßwiderstands und zur portalen Hypertension (2,7).

Bei einem weiteren Krankheitsprogress zeigt sich ein Umbau der normalen Leberarchitektur. Bindegewebssepten trennen Hepatozyten von der Gefäßanbindung ab (8), es kommt zur Bildung von Regeneratknoten verschiedener Größe und letztendlich zur Zirrhose mit zunehmend eingeschränkter Stoffwechsel- und Entgiftungsfunktion der Leber (2,7).

### **1.1.4 Klassifikation der Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose kann in eine kompensierte und eine dekompensierte Form unterteilt werden. Bei der kompensierten Zirrhose ist die portale Hypertension zunächst noch so gering ausgeprägt, dass es zu keinen Komplikationen kommt. Schreitet die Erkrankung mit Abnahme der Leberfunktion weiter voran und erhöht sich der Pfortaderdruck, kann es zur Ausbildung von Aszites, Varizenblutungen, einer hepatischen Enzephalopathie und/oder eines Ikterus kommen. Sobald eine dieser Komplikationen auftritt, spricht man von einer dekompensierten Leberzirrhose (9,10).

#### **1.1.4.1 Child-Pugh-Score**

Der im Jahr 1964 von Child und Turcotte (11) entwickelte und 1973 von Pugh (12) modifizierte Score zur Stadieneinteilung einer Leberzirrhose ist bis heute im klinischen Alltag als Child-Pugh-Score sehr gebräuchlich. Anhand von drei laborchemischen und zwei klinischen Variablen werden die Patienten in drei Stadien (A, B und C) eingeteilt, welche prognostisch von Bedeutung sind (siehe Tabelle 2) (8).

**Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation**

<sup>1</sup>Bei PBC und PSC gelten höhere Bilirubinwerte (< 4,0; 4 – 10; > 10,0 mg/dl), <sup>2</sup>Sonografisch ermittelt, <sup>3</sup>Nach West-Haven Kriterien

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Serum-Albumin (g/dl)</b>	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
<b>Bilirubin (mg/dl)<sup>1</sup></b>	> 2,0	2,0 – 3,0	< 3,0
<b>Quick (%) / INR</b>	> 70 / < 1,70	40 – 70 / 1,71 – 2,20	< 40 / > 2,20
<b>Aszites<sup>2</sup></b>	Kein	Mittel	Massiv
<b>Enzephalopathie<sup>3</sup></b>	Keine	I-II	III-IV
<b>Stadium</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>Punktezahl</b>	5 – 6	7 – 9	10 – 15
<b>1-Jahres-Überleben</b>	ca. 100 %	ca. 80 %	ca. 45 %

#### 1.1.4.2 MELD-Score

Ursprünglich zur Vorhersage des Mortalitätsrisikos nach Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) wurde im Jahr 2000 von Malinchoc und Kollegen (13) der Mayo Risk Score eingeführt. Dieser wurde leicht modifiziert und wird heute – als Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score bekannt – vor allem zur Priorisierung bei der Vergabe von Lebertransplantaten verwendet. Die Berechnung des MELD-Scores erfolgt folgendermaßen (14,15):

$$R = 9,6 \log_e (\text{Kreatinin } \{\text{mg/dl}\}) + 3,8 \log_e (\text{Bilirubin } \{\text{mg/dl}\}) + 11,2 \log_e (\text{INR}) + 6,4$$

Für alle Variablen gilt ein Mindestwert von 1. Bei Kreatinin werden Werte > 4 mg/dl gleich 4 mg/dl gesetzt. Wenn in der vergangenen Woche mindestens zwei Dialysen durchgeführt wurden, wird der Kreatinin-Wert auf 4 mg/dl gesetzt.

Der MELD-Score kann gerundet Werte zwischen 6 und 40 annehmen. Je höher der Wert, desto schwerer kann die Erkrankung und desto höher die 3-Monats-Mortalität eingeschätzt werden (14,16).

Da sich zeigte, dass eine Hyponatriämie einen negativen Einfluss auf das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose auf der Warteliste für eine Lebertransplantation hat (17), entwickelte Kim und Kollegen den MELD(Na)-Score, welcher den Serum-Natriumwert in den MELD-Score integriert (16). Die aktuell genutzte Formel zum Berechnen des MELD(Na)-Scores lautet wie folgt:

$$\text{MELD(Na)} = \text{MELD} + 1,32 \times (137 - \text{Na}) - \{0,033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})\}$$

Der Serum-Natriumwert wird hierbei auf Werte zwischen minimal 125 mmol/l und maximal 137 mmol/l begrenzt.

Seit 2016 wird der MELD(Na)-Score in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) vom United Network of Organ Sharing (UNOS) zur Priorisierung der Lebertransplantationen verwendet, während in Europa die Vermittlungsstelle für Organspenden Eurotransplant nach wie vor den MELD-Score gebraucht (18,19).

## 1.2 Portale Hypertension

### 1.2.1 Definition der portalen Hypertension

Die portale Hypertension ist definiert durch einen hepatovenösen Druckgradienten (HVPG: hepatic venous pressure gradient = PSG: portosystemischer Druckgradient) von über 5 mmHg in einem beliebigen Abschnitt des Pfortadersystems. Ab einer Erhöhung des PSG > 10 mmHg wird die portale Hypertension klinisch relevant und kann zu Komplikationen wie Aszites und Varizenbildung führen (20,21).

### 1.2.2 Einteilung und Pathophysiologie der portalen Hypertension

Man unterscheidet, je nach Lokalisation, in prähepatische, intrahepatische und posthepatische Ursachen. Die intrahepatische portale Hypertension wird weiter unterteilt in präsinusoidale, sinusoidale und postsinusoidale portale Hypertonien (7,22).

Als prähepatische Ursache liegt meistens eine Pfortaderthrombose vor. Die Organfunktion der Leber ist hierbei zunächst kaum eingeschränkt.

Der häufigste Grund einer intrahepatischen präsinusoidalen portalen Hypertonie sind Infiltrate oder Granulome im Bereich der Portalfelder wie sie bei der Schistosomiasis vorkommen. Eine sinusoidale portale Hypertension entsteht vor allem durch Leberzirrhose-typische Veränderungen wie einer Kollagenvermehrung im Dissé-Raum, Regeneratknoten und Bindegewebssepten sowie der vermehrten Ausschüttung vasokonstriktorischer Substanzen durch Stern- und Endothelzellen. Bei einer postsinusoidal

portalen Hypertension kommt es aufgrund einer Lebervenenverschlusskrankheit (VOD: veno-occlusive Disease) zu einer Beeinträchtigung des Blutflusses in den intrahepatischen Venen.

Zu den posthepatischen Ursachen zählen Abflussstörungen der Lebervenen. Hier sind vor allem die Rechtsherzinsuffizienz und das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) führend. Beim BCS kommt es zu einer Thrombose der Lebervenen und durch den venösen Rückstau zur portalen Hypertension.

### **1.2.3 Diagnostik der portalen Hypertension**

Der normale Pfortaderdruck beträgt 6 – 10 mmHg (7). Er wird entweder indirekt sonografisch abgeschätzt oder direkt invasiv gemessen. Für die invasive Messung wird ein Ballonkatheter in eine Lebervene eingeführt und geblockt. Der nun gemessene Lebervenenverschlussdruck (WHVP: wedged hepatic venous pressure) entspricht aufgrund der kontinuierlichen Blutsäule zwischen Pfortader, Sinusoiden und Lebervene dem Druck in der Pfortader. Allerdings ist der Pfortaderdruck abhängig von vielen Faktoren, wie der Körperposition und der Atmung.

Zur Diagnostik der portalen Hypertension wird deshalb der aussagekräftigere portosystemische Druckgradient (PSG) zwischen Pfortader und Lebervenen genutzt. Dieser beträgt normalerweise 3 – 5 mmHg und wird gemessen, indem vom Lebervenenverschlussdruck der freie Lebervenendruck (FHVP: free hepatic venous pressure) abgezogen wird. Somit ergibt sich für den portosystemischen Druckgradienten folgende Gleichung: PSG = WHVP - FHVP (21).

Sonographisch kann der Pfortaderdruck anhand der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $v_{max}$ ) abgeschätzt werden. Im Normalfall liegt diese im Bereich von 20 – 40 cm/s. Ein erhöhter Pfortaderdruck ist bei einer erniedrigten  $v_{max} < 15$  cm/s und einem erhöhten Durchmesser wahrscheinlich (23,24).

### **1.2.4 Komplikationen der portalen Hypertension**

#### **1.2.4.1 Varizen**

Bei einer portalen Hypertension bilden sich aufgrund des portalvenösen Blutrückstaus vor der Leber verstärkt Kollateralkreisläufe zwischen dem portalen und dem kavalen Venensystem aus, um das Blutvolumen an der Leber vorbei zurück zum Herzen zu transportieren. Hier spielen insbesondere die gastro-ösophagealen Kollateralen sowie die umbilical-epigastrischen Gefäße eine wichtige Rolle. Aufgrund eines erhöhten splachnischen Zuflusses kann der Pfortaderdruck trotz des Abflusses über die

Kollateralen in der Regel nicht suffizient gesenkt werden. Ab einem PSG > 10 mmHg können sich – vor allem am Ösophagus – Varizen ausbilden und ab einem PSG > 12 mmHg besteht die Gefahr von Varizenblutungen (20,25). Es wird geschätzt, dass 5 – 15 % aller Leberzirrhose-Patienten pro Jahr Varizen entwickeln und wiederum ein Drittel davon eine Varizenblutung erleidet (2). Bei Diagnosestellung einer Leberzirrhose sollte deshalb eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden, um bereits vorhandene Varizen zu diagnostizieren und entsprechend zu behandeln (21).

#### 1.2.4.2 Aszites und weitere Komplikationen

Aszites ist definiert als eine peritoneale Flüssigkeitsansammlung von mehr als 25 ml. Diese Komplikation tritt bei verschiedenen Erkrankungen auf, ist jedoch bei der Leberzirrhose am häufigsten. Bei mehr als 50 % dieser Patienten tritt innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung ein Aszites auf (26).

Pathophysiologisch beruht die Bildung von Aszites im Rahmen einer portalen Hypertension vorwiegend auf zwei Mechanismen: einer Veränderung des kapillären Druckgradienten mit Hyperfiltration von Lymphflüssigkeit sowie einer splanchnischen arteriellen Vasodilatation mit daraus resultierenden renalen und kardiovaskulären Anpassungsmechanismen (7).

Innerhalb der Kapillaren bestimmen vor allem der hydrostatische und der onkotische Druck die Menge des filtrierten Transsudats. Bei einer portalen Hypertension erhöht sich durch den portalvenösen Rückstau der hydrostatische Druck in den splanchnischen Blutgefäßen. Kommt es im Rahmen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose zu einer verringerten Plasmaproteinsynthese, erniedrigt sich der, dem hydrostatischen Druck entgegengesetzte, onkotische Druck, welcher vor allem durch das in der Leber synthetisierte Albumin zustande kommt. Dies führt zu einer verstärkten Filtration von Flüssigkeit in den Bauchraum, was bei Überlastung des Lymphsystems die Bildung von Aszites begünstigt (2,7).

Man geht jedoch davon aus, dass die periphere arterielle Vasodilatation den wichtigsten Mechanismus zur Bildung eines zirrhotischen Aszites darstellt. Dies beschreibt die sogenannte „forward-flow Theorie“ (26,27). Die portale Hypertension führt zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation mit einem verminderten peripheren Gefäßwiderstand und erhöhtem Herzzeitvolumen. Vor allem im Splanchnikusgebiet kommt es zu einer arteriellen Vasodilatation, da hier vermehrt vasoaktive Substanzen wie

Stickstoffmonoxid (NO) ausgeschüttet werden. Hierdurch erhöht sich einerseits der Blutzufluss im portalvenösen Gefäßsystem und andererseits kommt es aufgrund des reduzierten Rückflusses zu einem zentralen Blutvolumenmangel. Der Körper versucht nun diese zentrale Hypovolämie durch vermehrte Wasser- und Natriumretention zu kompensieren. Durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des Sympathikus kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH) und einer renalen Vasokonstriktion, was ein hepatorenales Syndrom (HRS) begünstigen kann. Der Gesamtkörpergehalt an Natrium erhöht sich, die vermehrte Wasserretention führt jedoch zu einer hypervolämen Hyponatriämie im Blut (7).

Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem Aszites im Rahmen ihrer Lebererkrankung haben dabei eine schlechte Prognose. Das 1-Jahres-Überleben liegt bei 50% und es besteht ein hohes Risiko für weitere Komplikationen wie eine bakterielle Peritonitis, ein hepatorenales Syndrom, einen hepatischen Hydrothorax oder eine klinisch relevante Hyponatriämie (28).

Bei 10 – 30 % der Patienten mit Aszites kommt es zu einer spontanen Infektion des Aszites, einer sogenannten spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP) (29). Häufig können hierbei *Escherichia coli* Bakterien oder Streptokokken nachgewiesen werden (26,30). Zur Diagnosestellung wird jedoch kein kultureller Nachweis gefordert. Hierfür ist lediglich eine Neutrophilenzahl von  $> 250 / \mu\text{l}$  im Aszites ausreichend. Die Therapie der Wahl besteht neben der Aszites-Therapie in einer antibiotischen Behandlung mit Cephalosporinen der dritten Generation (29).

Die Komplikation des Hydrothorax wird als Vorliegen größere Flüssigkeitsmengen ( $> 500 \text{ ml}$ ) im Pleuraspalt definiert, wenn eine kardiale oder pulmonale Genese ausgeschlossen werden kann (31,32). Pathophysiologisch kommt dies zustande, wenn bei massivem Aszites Flüssigkeit aus dem Bauchraum durch kleinste Zwerchfelllücken in den Thorax eindringt. Dies tritt bei ca. 5 % der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auf und liegt mit einem Anteil von 85 % meistens auf der rechten Körperseite vor. Ein Hydrothorax führt zu früher Hospitalisation und hohen Mortalitätsraten (27,32).

#### 1.2.4.3 Hepatorenales Syndrom

Beim HRS handelt es sich um ein Nierenversagen mit funktioneller Oligurie als Folge einer Leberinsuffizienz, ohne dass eine Erkrankung der Niere selbst ursächlich ist.

Ausgelöst wird es häufig durch eine Zustandsverschlechterung der Patienten aufgrund einer gastrointestinalen (GI-) Blutung, einer Infektion (z.B. einer SBP) oder einer unkontrollierten Diuretika-/Volumentherapie (7).

Pathophysiologisch hängt das HRS eng mit der Bildung eines Aszites zusammen. Die in der „forward-Flow Theorie“ beschriebenen Mechanismen führen zu einer Aktivierung des RAAS, des Sympathikus und zu einer vermehrten Ausschüttung von ADH. Es kommt zu einer renalen Vasokonstriktion mit erhöhter Natrium- und Wasserretention. Insbesondere die Nierenrinde wird vermindert durchblutet, wodurch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) immer weiter abnimmt (33).

Das HRS wird nach dem klinischen Verlauf in zwei Typen unterschieden. Beim HRS Typ 1 verschlechtert sich die Nierenfunktion rasch progradient. Es wird definiert durch eine Verdopplung der Serum-Kreatinin-Konzentration auf Werte  $> 2,5$  mg/dl innerhalb von zwei Wochen und geht mit einer sehr schlechten Prognose einher. Das HRS Typ 2 verläuft langsamer progradient mit einem lediglich moderaten Nierenversagen. Die Serum-Kreatinin-Konzentration steigt auf  $1,5 - 2,5$  mg/dl an. Der Typ 2 tritt typischerweise zusammen mit einem therapierefraktären Aszites auf und hat eine bessere Prognose als der Typ 1 (34).

### **1.2.5 Therapie der portalen Hypertension**

Grundlage der Therapie einer portalen Hypertension und deren Komplikationen stellt die Behandlung der Ursache, soweit dies möglich ist, sowie eine Änderung des Lebensstils dar. Allen Patienten sollte unabhängig von der Ätiologie eine Alkoholabstinentz und bei Übergewicht eine Gewichtsreduzierung angeraten werden (35).

Viele Fälle von Aszites lassen sich bereits durch eine Kombination von natriumärmer Diät, Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika behandeln. Spricht ein Aszites trotz einer ausreichend hohen Dosierung nicht auf diese Behandlung an, liegt definitivsgemäß ein therapierefraktärer Aszites vor. Dieser kann mit wiederholten Parazentesen, einem TIPS oder einer Lebertransplantation behandelt werden (36).

Auch in der Therapie von Varizen steht die medikamentöse Behandlung an erster Stelle. Hier kommen unselektive Betablocker wie Propranolol und in der akuten Blutungssituation das Vasopressin-Analogon Terlipressin zum Einsatz. Blutende oder mittelgroße bis große Varizen können endoskopisch mittels Bandligatur behandelt werden. Bei Therapieversagen wird die TIPS-Anlage als effektivste Behandlungsoption empfohlen (35).

## **1.3 Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt**

### **1.3.1 Grundlagen und Historie des TIPS**

Bei einem TIPS handelt es sich um einen interventionell-angiographisch angelegten Shunt zwischen einem Ast der Pfortader und einer Lebervene oder der Vena cava inferior. Dieser portosystemische Seit-zu-Seit Shunt hat das Ziel, den Blutdruck im portalen Gefäßsystem zu reduzieren und damit die Komplikationen der portalen Hypertonie zu behandeln.

Bereits im Jahr 1969 beschrieben Rösch und Kollegen die ersten experimentellen Versuche eines portocavalen Shunts mit Polyethylen-Röhrchen über einen jugulären Zugang an Hunden (37).

Zehn Jahr später führten Burgener und Gutierrez portosystemische Shunts über einen ballondilatierten Parenchymtrakt an Hunden durch, welche sich jedoch innerhalb von zwei Tagen wieder verschlossen (38). Das erste Mal an einem Menschen wurde diese Technik im Jahr 1982 von Colapinto und Kollegen bei einem Patienten mit nicht beherrschbarer Ösophagusvarizenblutung eingesetzt (39). Wenige Jahre später führten Gordon und Colapinto eine Studie an 20 Patienten durch. Jedoch starben 9 Patienten bereits innerhalb der ersten 30 Tage und es kam erneut zu frühen Shuntverschlüssen (40). Deutlich bessere Offenheitsraten der Shunts konnten an Hunden mit der Einführung expandierbarer Metallstents durch Palmaz und Kollegen erreicht werden (41,42). 1988 wurde in Freiburg in Kooperation von Rössle und Palmaz der erste TIPS mithilfe eines solchen Metallstents an einem Menschen durchgeführt (43). Weitere 9 Patienten mit akuten oberen gastrointestinalen Blutungen konnten auf diese Art im darauffolgenden Jahr behandelt werden. Der Eingriff war bei 7 von 10 Patienten erfolgreich. Zwei Patienten starben innerhalb der ersten zwei Wochen, bei den übrigen Patienten konnte bis 9 Monate nach der Prozedur kein Shuntverschluss festgestellt werden (44).

In den darauffolgenden Jahren hat sich durch verbesserte Techniken und mehr Erfahrung vor allem die Dauer des Eingriffs auf die heute üblichen 1 - 2 Stunden verkürzt und die Häufigkeit der Komplikationen ließ sich reduzieren (43,45). Auch wurden anerkannte Empfehlungen zur Indikationsstellung und den Kontraindikationen veröffentlicht (46). Eine weitere wichtige Neuerung gab es mit der Einführung von Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichteter Stents, welche 2004 in einer randomisierten Studie von Bureau zu einer signifikanten Reduktion von Shundysfunktionen führte (47).

Seitdem hat sich vor allem die Indikationsstellung und die Patientenselektion, insbesondere für das Überleben sowie häufiger Komplikationen wie der hepatischen Enzephalopathie, verbessert (21,28,43,48).

### **1.3.2 Indikationen des TIPS**

Die europäischen Empfehlungen zur Therapie der portalen Hypertension sowie zu etablierten Indikationen der TIPS-Anlage wurden zuletzt im Jahr 2015 auf der Baveno VI Konferenz beschlossen und veröffentlicht (35). Klare Empfehlungen, basierend auf randomisiert-kontrollierten Studien, gibt es vor allem zu den Indikationen Varizenblutung und therapierefraktärer Aszites. Bei anderen Indikationen weisen Fallberichte auf den Nutzen eines TIPS hin.

#### **1.3.2.1 Varizenblutung**

Varizen bilden sich auf der Grundlage einer portalen Hypertension mit einem porto-systemischen Druckgradienten  $> 10$  mmHg aus. Hierbei kommt es zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen und einer Erweiterung der Venen an Ösophagus, Magenfundus und/oder der Umbilikalvenen. Ab einem Druckgradienten  $> 12$  mmHg kann es zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen (20,25). Der TIPS wird sowohl als Notfalltherapie bei endoskopisch nicht stoppbarer akuter Blutung als auch zur Rezidivprophylaxe eingesetzt.

Laut der Baveno VI Konferenz gilt nach wie vor, dass bei primären akuten Varizenblutungen, welche endoskopisch nicht gestoppt werden können, sowie bei Nachblutungen, welche in den ersten 5 Tagen auftreten, eine TIPS-Anlage erfolgen sollte.

Neu ist in diesem Zusammenhang die Empfehlung zur frühen TIPS-Anlage („Early TIPS“) bei Patienten mit akuter Varizenblutung und hohem Risiko eines Therapievergangens. Dazu gehören Patienten im Child-Pugh-Stadium C mit einem Child-Pugh-Score  $< 14$  oder im Stadium B mit aktiver Blutung. Der frühe TIPS sollte innerhalb von 72 Stunden durchgeführt werden, idealerweise jedoch bereits innerhalb der ersten 24 Stunden.

Die Erstlinientherapie zur Sekundärprävention einer Varizenblutung ist die endoskopische Bandligatur in Kombination mit unselektiven Beta-Blockern. Erst bei Versagen dieser Therapie wird ein TIPS angeraten (35).

### 1.3.2.2 Aszites

Zur Ausbildung eines Aszites kommt es durch die Kombination eines Anstiegs des hydrostatischen Drucks in der Portalvene, eines gesunkenen kolloidosmotischen Drucks, einer splanchnischen Vasodilatation, eines Hyperaldosteronismus und der damit verbundenen verstärkten Natrium- und Wasserretention in der Niere.

Falls eine konservative Therapie keinen Erfolg hat, gibt es neben einer selten möglichen Lebertransplantation vorrangig zwei Behandlungsmöglichkeiten: wiederholte Parazentesen mit Albumingabe oder der TIPS. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass es beim TIPS zu einer besseren Kontrolle des Aszites, längerem Überleben und weniger Langzeit-Komplikationen kommt als bei den alternativen Behandlungsmethoden (49–51).

Zur Sekundärprophylaxe eines therapierefraktärem Aszites gilt aktuell die Empfehlung, dass nur Patienten, die nicht auf unselektive Beta-Blocker ansprechen, einen TIPS erhalten sollten (35), obwohl mehrere Studien auf einen Vorteil des TIPS in Bezug auf Asziteskontrolle und Überleben gegenüber Parazentesen hinweisen (51,52).

### 1.3.2.3 Budd-Chiari-Syndrom

Beim BCS kommt es zu einer kompletten oder inkompletten Thrombose im Gebiet zwischen den kleinen Lebervenen bis zum rechten Vorhof. Dies führt zu einer portalen Hypertension mit Hepatosplenomegalie, Aszites, Varizen und Leberversagen.

Auch das BCS wird im Rahmen einer Stufentherapie behandelt. Die unterste Stufe stellt die medikamentöse Antikoagulation dar, gefolgt von einer Angioplastie oder Stenteinlage der betroffenen Lebervenen. Falls diese Methoden nicht erfolgreich oder möglich sind, sollte der Versuch einer TIPS-Anlage erfolgen (35). Da bei diesem Krankheitsbild ein trans cavaler TIPS notwendig ist, werden für die längere Strecke meist auch mehrere Stents benötigt. Es treten hierbei vermehrt Komplikationen wie Leberkapselperforationen auf. Trotz der technischen Schwierigkeiten liegen die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten bei 88% und 78% (53).

Da bei sehr stark eingeschränkter Leberfunktion auch tödliche Ausgänge häufiger sind, kann mithilfe des BCS-TIPS Prognostic Index (PI) das Risiko einer TIPS-Anlage bei BCS abgeschätzt werden. Dieser berechnet sich wie folgt:

$$\text{BCS-TIPS PI} = \text{Alter (Jahre)} \times 0,8 + \text{Bilirubin (mg/dl)} \times 0,16 + \text{INR} \times 0,63$$

Bei Werten  $\geq 7$  ist das 1-Jahres-Überleben trotz TIPS so schlecht, dass eine fr $\ddot{u}$ ehe orthotope Lebertransplantation erwogen werden sollte (35,53).

#### 1.3.2.4 Andere Indikationen

Der Nutzen des TIPS bei akuter Portalvenenthrombose, bei Vorliegen eines Hydrothorax, eines HRS (Typ 2) oder hepatopulmonalen Syndroms sowie zur Komplikationsprophylaxe vor geplanten abdominellen Operation konnte bisher nicht abschlie $\beta$ end bewiesen werden, wobei es Berichte gibt, dass ein TIPS bei diesen Indikationen eingesetzt werden kann (52,54–57).

In Fallberichten wird darauf hingewiesen, dass bei den seltenen Indikationen wie ektopen Varizen, einer hypertensiven Gastropathie und Chyloaszites/-thorax eine TIPS-Anlage sinnvoll sein kann (58,35).

#### 1.3.3 Kontraindikationen des TIPS

Bei den Kontraindikationen des TIPS kann in absolute und relative Kontraindikationen unterschieden werden. Diese wurden von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) beschrieben (59).

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen eine Rechtsherzinsuffizienz, multiple hepatische Zysten (insbesondere im Stichkanal), Sepsis, biliäre Obstruktion sowie eine schwere pulmonale Hypertonie (mittlerer pulmonalarterieller Druck  $> 45$  mmHg).

Relative Kontraindikationen sind ein hepatzelluläres Karzinom (HCC) in zentraler Lokalisation, der Verschluss aller Lebervenen, eine Portalvenenthrombose, schwere Gerinnungsstörungen (INR  $> 5$ ), eine Thrombozytopenie ( $< 20.000$  pro nl) und mittelschwere pulmonale Hypertonien (52,59).

Besonders zurückhaltend sollte die Indikationsstellung außerdem bei einem MELD-Score  $> 15 – 18$  oder einer Bilirubinerhöhung  $> 4$  mg/dl erfolgen. Ein Child-Pugh-Score  $\geq 14$  und eine schwere hepatische Enzephalopathie werden zwar nicht von der AASLD als absolute Kontraindikation genannt, werden jedoch im Allgemeinen als solche angesehen (52).

### 1.3.4 Technik der Implantation

Die Anlage des TIPS wird an unserem Zentrum in aller Regel in Intubationsnarkose durchgeführt. Über einen Zugang in der rechten V. jugularis erfolgt die Sondierung und das Einbringen eines Amplatz-Superstiff-Drahtes in die rechte Lebervene. Mit einer Ross-Nadel wird nun unter angiographischer Kontrolle ein intrahepatisch gelegener rechter Ast der Pfortader punktiert und nach Sondierung mittels Führungsdrähts ein Pigtail-Katheter eingelegt (siehe Abbildung 1 – linkes Bild). Anschließend erfolgt die Messung des Druckgradienten zwischen Pfortader und dem rechten Vorhof sowie der Länge des TIPS-Traktes. Nach einer Vordilatation des Parenchymtraktes mit einem 5 Millimeter Ballon und der Injektion von 5.000 internationalen Einheiten (IE) Heparin kann ein für die Länge geeigneter Viatorr-Stent eingebracht werden. Bei regelrechter Lage wird der Stent auf den gewünschten Durchmesser dilatiert sowie erneut der PSG gemessen (siehe Abbildung 1 – rechtes Bild). In der Regel werden die Stents zunächst auf 8 Millimeter dilatiert. Falls keine zufriedenstellende Drucksenkung erreicht wurde, kann schrittweise auf bis zu 10 Millimeter nachdilatiert werden. Bei Patienten, welche bereits eine Episode einer HE in der Vorgeschichte haben, wird zunächst mit einem geringeren Durchmesser von 6 Millimeter begonnen, um den PSG nicht zu stark zu senken und damit das Risiko zukünftiger Enzephalopathien zu reduzieren. Der PSG wird in unserem Zentrum bei therapierefraktärem Aszites unter 10 mmHg und bei Varizenblutungen unter 12 mmHg gesenkt, sollte jedoch nicht unter 4 mmHg liegen. Nach erfolgreicher TIPS-Anlage werden die Patienten in der Regel auf einer Überwachungsstation überwacht. Wenn periinterventionelle Komplikationen aufgetreten sind, eine Notfall-Indikation vorlag oder der Zustand des Patienten es erfordert, erfolgt eine Übernahme auf die Intensivstation. In der Regel erhalten die Patienten eine Heparin-Gabe für zwei Tage (Ziel-PTT: 60-80s). Es erfolgt keine routinemäßige Antibiotika-Prophylaxe.



**Abbildung 1: TIPS-Implantation**

Nach Strunk und Marinova (52). Linkes Bild: Nach Einbringen des Führungsdrähts in die rechte Pfortader wird ein Pigtail-Katheter eingeführt. Rechtes Bild: Kontrolle nach Dilatation des Stent-Shunts

### 1.3.5 Periinterventionelle Komplikationen

Der TIPS gilt heutzutage als sichere Behandlungsmethode. Periinterventionelle Komplikationen treten mit der zunehmenden Erfahrung mit 0,5 – 6 % selten auf (28,52,60). Am häufigsten kommen dabei intraperitoneale Blutungen, Perforationen der Leberkapsel, Verletzungen von Gefäßen (Arteria Carotis, Pfortader, Leberarterie) und Punktionsnäherungen der Gallenblase/-wege vor (52). Möglich sind des Weiteren Fistelbildungen, Punktionsnäherungen anderer Organe, Stentinfektionen, Hämolyse, Hämobilie, Leberinfarkt und Stentmigrationen bzw. –fehlplatzierungen. Diese Komplikationen treten jedoch äußerst selten auf und wurden vor allem zu Beginn der TIPS-Ära beschrieben (52,61).

### 1.3.6 Postinterventionelle Komplikationen

#### 1.3.6.1 Hepatische Enzephalopathie

Die klinisch relevanste Komplikation nach Anlage eines TIPS stellt das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (HE) dar. Die HE ist ein neuro-psychiatrisches Syndrom, welches vor allem aufgrund einer reduzierten Entgiftungsfunktion der Leber auftritt. Stickstoffhaltige Substanzen, insbesondere Ammoniak, führen im Hirngewebe zu einer Beeinträchtigung der Neurotransmitter (62,63). Zu den Symptomen zählen Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen und zunehmende Bewusstseinsstörungen. Die Schwere variiert hierbei zwischen einer minimalen hepatischen

Enzephalopathie (MHE), welche klinisch nicht erkennbar ist, und dem lebensbedrohlichen hepatischen Koma. Die Einteilung erfolgt anhand der West-Haven-Kriterien (siehe Tabelle 3) (64).

Die Diagnose erfolgt entweder klinisch oder mithilfe von psychometrischen Tests. Auch neurophysiologische Tests, z.B. EEG, evozierte Potentiale oder die kritische Flickerfrequenz, können bei der Diagnosestellung hilfreich sein (65).

**Tabelle 3: West-Haven-Kriterien**

Modifiziert nach Zhan und Stremmel (64). Das Stadium 0 entspricht einer minimalen hepatischen Enzephalopathie. Die Desorientiertheit besteht insbesondere bezüglich des Orts und der Zeit

Stadium	Bewusstseinslage	Neuropsychiatrische Symptome	Neurologische Symptome
<b>0 (MHE)</b>	normal	Nur durch psychometrische Tests erfassbar	keine
<b>I</b>	Leichtgradig mentale Verlangsamung	Eu-/Dysphorie, reduzierte Aufmerksamkeit	Gestörte Feinmotorik
<b>II</b>	Müdigkeit, Apathie oder Lethargie	Leichte Persönlichkeitsstörung, Desorientiertheit	Flapping-Tremor, Ataxie, verwaschene Sprache
<b>III</b>	Somnolenz	Aggressivität, starke Desorientiertheit	Rigor, Asterixis, Krämpfe
<b>IV</b>	Koma	–	Hirndruckzeichen

Nach Anlage eines TIPS kommt es in 13 – 36% der Fälle zu einer neu aufgetretenen HE (66). Normalerweise reicht eine medikamentöse Therapie aus, um eine HE zu kontrollieren. Falls es jedoch zu keiner ausreichenden Verbesserung kommt, muss der TIPS im Durchmesser reduziert oder komplett verschlossen werden (66).

In mehreren Studien wurden Prädiktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Post-TIPS-HE untersucht. Neben einer vorhergehenden Episode einer HE, wurden vor allem ein höheres Alter, eine schlechtere Leberfunktion, ein niedriger postinterventioneller portosystemischer Druckgradient und ein hoher Child-Pugh-Score genannt (67–69).

### 1.3.6.2 TIPS-Dysfunktion

Neben der HE ist vor allem die TIPS-Dysfunktion als häufige postinterventionelle Komplikation limitierend in der Anwendung des TIPS. Durch eine Hyperplasie der Intima oder eine Thrombose kommt es zu einer Stenose oder einem Verschluss im Shunt. Ein erneuter Anstieg des PSG und eine mögliche Rückkehr der Symptomatik sind die Folge.

Vor der Einführung PTFE-beschichteter Stents lag die Rate an TIPS-Dysfunktionen bei durchschnittlich 50% im ersten Jahr (68,70). Bureau und Kollegen konnten 2004 in einer randomisiert-kontrollierten Studie zeigen, dass beschichtete Stents die Rate an TIPS-Dysfunktionen signifikant senken (13% vs. 44% nach 300 Tagen) (47). Dies konnte von Perarnau 2014 bestätigt werden: Bei Patienten, welche einen beschichteten Stent erhielten, traten 39% weniger TIPS-Dysfunktionen auf als in der Gruppe mit unbeschichteten Stents. Dennoch kam es in dieser Studie auch bei PTFE-beschichteten Stents mit 31,5% nach einem Jahr noch sehr häufig zu TIPS-Dysfunktionen (71). Um eine TIPS-Dysfunktion frühzeitig zu erkennen, hat sich deshalb eine regelmäßige Duplex-sonografische Kontrolle etabliert. Im Ultraschall weisen ein verringelter Shundurchmesser, eine Flussverlangsamung  $< 30 \text{ cm/s}$  oder eine Flussumkehr in der Pfortader, sowie Flussgeschwindigkeiten  $< 60 \text{ cm/s}$  oder  $> 180 \text{ cm/s}$  im Stent auf eine mögliche Dysfunktion des TIPS hin (43). Angiografisch kann ein Anstieg des PSG gemessen werden und eine Stenose direkt dargestellt werden.

Wird eine TIPS-Dysfunktion festgestellt, kann diese angiografisch entweder ballon-dilatiert werden oder es wird ein neuer Stent platziert (46,72).

### 1.3.7 Nachsorge und Prognose

Im zeitlichen Verlauf können sich vom Patienten zunächst unerkannt eine HE oder eine Shunt-Dysfunktion entwickeln, welche den Therapieerfolg gefährden. Es empfehlen sich deshalb regelmäßige Kontrolluntersuchungen, um diese Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Häufig werden die Patienten zunächst wöchentlich bis dreimonatig wieder vorgestellt. Nach 6 – 12 Monaten kann das Intervall bei stabilem Zustand auch auf halbjährlich und letztendlich jährlich verlängert werden.

Prognostisch zeigten sich insbesondere ein höheres Lebensalter, eine HE in der Vorgeschichte und ein Bilirubinwert  $> 3 \text{ mg/dl}$  als wichtigste Faktoren für ein negatives Outcome. Auch der Child-Pugh-Score und der MELD-Score können zur Abschätzung

der post-TIPS Mortalität herangezogen werden, wobei der MELD-Score hierbei leicht überlegen zu sein scheint (13,27,43,44,73–78).

Insgesamt zeigt sich der TIPS mit einer primären Erfolgsrate von 98%, einer Sterberate von < 1% und einer 30-Tages-Mortalität < 3% als sehr sicher und wirkungsvoll (52).

## **1.4 Zielsetzung und zentrale Fragen**

Die Anlage eines TIPS hat sich zunehmend als Behandlungsstandard für zahlreiche Komplikationen der Leberzirrhose durchgesetzt. In unserer Studie analysieren wir den klinischen Verlauf der Patienten in einem tertiären Zentrum nach TIPS Anlage. Es werden dabei die Wirksamkeit des TIPS innerhalb der ersten 12 Monate unter Berücksichtigung von klinischen und laborchemischen Parametern, peri- und postinterventioneller Komplikationen, das 1-Jahres-Überleben, radiologischen Interventionsdaten sowie mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) untersucht.

Da sich die Patienten, welche einen TIPS bekommen, sehr stark hinsichtlich Ätiologie, Indikation, Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung, Begleiterkrankungen und weiteren Risikofaktoren unterscheiden, ist es von großer klinischer Relevanz, die jeweiligen Unterschiede im Outcome und dem Auftreten von Komplikationen zu kennen. Folgende Fragen sollen deshalb in dieser Arbeit vorrangig beantwortet werden:

- Wie erfolgreich ist der TIPS in der Kontrolle der portalen Hypertension und ihrer Komplikationen der Aszites- und Varizenbildung?
- Kommt es zu einer Verbesserung des Ernährungszustands und der Laborparameter?
- Wie hoch ist die Komplikationsrate und das 1-Jahres-Überleben?
- Gibt es bei den vorangegangenen Fragen relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Ätiologien, Indikationen und Schweregraden der Erkrankungen?
- Lassen sich prädiktive Parameter zur Auftretenswahrscheinlichkeit einer hepatischen Enzephalopathie und dem 1-Jahres-Überleben finden?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientensuche

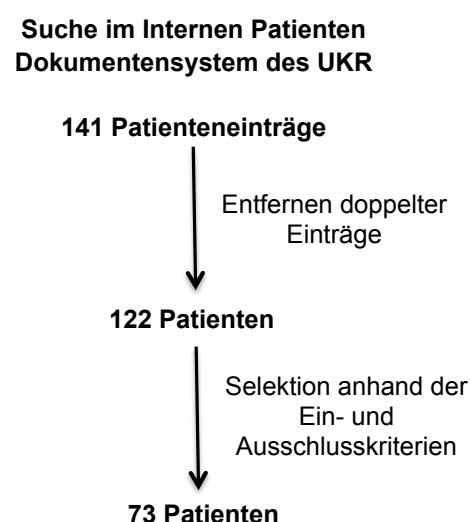
Für unsere retrospektive Studie wurden alle Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. August 2017 im Universitätsklinikum Regensburg einen TIPS erhielten, analysiert. Die Fälle wurden im SAP basierten Internen Patienten Dokumentensystem gesucht. Hierbei wurden insgesamt 141 Patienteneinträge gefunden.

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Alter zwischen 18-80 Jahren einen TIPS erhielten, sofern die Daten von mindestens einem Nachuntersuchungszeitpunkt vorlagen. Ein Grund zum Ausschluss der Studie war, wenn bei Patienten eine TIPS-Revision mit ursprünglicher TIPS-Erstanlage vor dem 01.01.2015 durchgeführt wurde oder wenn keine Patientendokumente vom Zeitpunkt der TIPS-Anlage zur Verfügung standen.

### 2.3 Ergebnisse der Patientensuche

In Abbildung 2 ist die Patientensuche, wie in Kapitel 2.1 und Kapitel 2.2 beschrieben, schematisch dargestellt. Zunächst wurden doppelte Einträge entfernt und anschließend die Ein- und Ausschlusskriterien angewendet. Insgesamt wurden anhand der oben beschriebenen Kriterien 73 Patienten in die Studie aufgenommen.

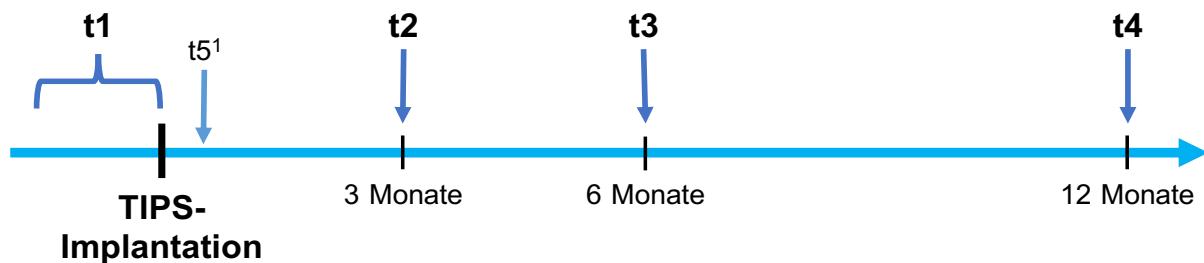


**Abbildung 2: Darstellung der Patientensuche**

## 2.4 Analyse-Zeitpunkte

Es wurden vier verschiedene Analyse-Zeitpunkte festgelegt (siehe Abbildung 3).

Die Daten zum Zeitpunkt 1 (t1) stammen je nach Verfügbarkeit entweder vom Tag vor der TIPS-Anlage (Normalfall), vom Tag der TIPS-Anlage selbst oder vom Tag der letzten Untersuchung im Rahmen der Vorbereitung, während eines längeren stationären Aufenthalts, wenn bereits mehrere Tage im Voraus die Eignung des Patienten zur TIPS-Anlage abgeklärt wurde. Die Daten der Zeitpunkte 2-4 (t2-4) stammen von Kontrolluntersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten nach der Intervention. Zusätzlich wurden die in Tabelle 6 gezeigten relevanten Patienteninformationen zeitpunktunabhängig innerhalb der einjährigen Beobachtungsphase erfasst. Außerdem erfolgte zur zeitnahen Erfolgskontrolle der Intervention, zusätzlich zu der ersten Messung vor TIPS-Anlage (t1) und den Kontrollmessungen zu den Zeitpunkten 2-4, eine fünfte sonographische Messung (t5) der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $v_{max}$ ) der Pfortader drei Tage nach TIPS-Implantation. Ebenso erfolgte zu diesem Zeitpunkt die erste Messung der  $v_{max}$  des Stents.



**Abbildung 3: Analyse-Zeitpunkte**

<sup>1</sup>: Zum Zeitpunkt 5 (t5) wurde drei Tage nach TIPS-Implantation zusätzlich die  $v_{max}$  der Pfortader und erstmalig die  $v_{max}$  des Stents erhoben.

## 2.5 Erhobene Parameter

Die Erhebung der Daten erfolgte aus den jeweiligen Patientenakten. Diese wurden vollständig gesichtet. Insbesondere wurden die erforderlichen Daten den Arztbriefen, Interventionsprotokollen, Ambulanzbriefen und Laborakten entnommen und in einer für diese Studie angelegten Datenbank zusammengetragen.

Von jedem Patienten wurden zur eindeutigen Identifizierung innerhalb der Studie der Name, das Geschlecht, der Geburtstag und -ort sowie das Datum der TIPS-Implantation als Stammdaten erfasst.

Zum Zeitpunkt 1 wurden einmalig die in Tabelle 4 gezeigten Parameter erhoben. Bei den Variablen Ätiologie, Indikation, Kontraindikationen und Risikofaktoren waren Mehrfachzuteilungen der Patienten möglich.

**Tabelle 4: Erhobene Parameter zum Zeitpunkt 1**

<b>Stammdaten</b>	Name, Geschlecht, Geburtstag/-ort, Datum der TIPS-Implantation
<b>Ätiologie der Leberzirrhose</b>	Alkohol, Hepatitis C, Hepatitis B, NASH, BCS, Kryptogen, Andere
<b>Indikation für die TIPS-Anlage</b>	Aszites, Varizen, Kombination von Aszites und Varizen, HRS, BCS, Hydrothorax, Andere
<b>Vorliegen einer Notfall-Indikation</b>	
<b>Kontraindikationen für die TIPS-Anlage</b>	Keine, Rechtsherzinsuffizienz, HE, HCC, erhöhtes Bilirubin > 3 mg/dl, Akuter Infekt/Sepsis, Andere
<b>Prä-TIPS Risikofaktoren</b>	Stadium der Ösophagusvarizen, Varizenblutung, HE, SBP, Nierenversagen
<b>Psychometrische Tests</b>	Number Connection Test, Line Tracing Test
<b>Interventionsdaten</b>	PSG prä-TIPS/post-TIPS, Art sowie Anzahl und Durchmesser der/s Stents, Durchführung einer Varizenembolisation, Dauer der Intervention, periinterventionelle Komplikationen
<b>Prä-TIPS Medikation</b>	Einnahme eines unselektiven Betablockers, Einnahme mindestens eines Diuretikums

In der Tabelle 5 werden die Parameter aufgeführt, welche zu allen vier Zeitpunkten (t1-4) erhoben wurden. Der Fokus lag hierbei auf den Körpermaßen, sonographisch erfassbaren Daten und den Laborparametern.

Die sonographisch erfasste Aszitesmenge wurde hierbei in drei Kategorien eingeteilt: Kein, mittel und massiv Aszites, entsprechend der Einteilung, welche auch zur Berechnung des Child-Pugh-Scores benutzt wird. Um den Therapieerfolg für den einzelnen Patienten besser abschätzen zu können, wurde untersucht, um wie viele Kategoriestufen sich die Aszitesmenge bei einem Patienten änderte. Als Therapieerfolg wurde eine Verbesserung um mindestens eine Kategoriestufe, z.B. von Massiv auf Mittel, definiert. Als Therapieversagen wurde eine konstante Aszitesmenge, eine Zunahme des Aszites oder ein Neuauftreten von Aszites angesehen.

Die maximalen Flussgeschwindigkeit ( $v_{max}$ ) der Pfortader wurde zusätzlich an einem fünften Zeitpunkt (t5) drei Tage nach TIPS-Anlage gemessen. Außerdem wurde die  $v_{max}$  des Stents erstmalig zu diesem Zeitpunkt gemessen.

**Tabelle 5: Erhobene Parameter zu allen vier Zeitpunkten**

Körpermaße	Körpergröße/-gewicht, BMI
<b>Sonographie</b>	Aszitesmenge, Maximale Flussgeschwindigkeit ( $v_{max}$ ) in Pfortader und Stent
<b>Laborparameter</b>	Natrium, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, Gamma-GT, AP, Bilirubin, Albumin, Quick, INR, Hämoglobin, Thrombozyten
<b>Scores</b>	MELD-Score, MELD(Na)-Score, Child-Pugh-Score, Child-Pugh-Stadium

Das Stadium der Ösophagusvarizen (ÖV), postinterventionelle Komplikationen, invasive Kontrollen, Revisionen sowie Lebertransplantationen wurden vom Zeitpunkt unabhängig erfasst und sind in Tabelle 6 dargestellt.

Eine endoskopische Kontrolle der Varizen erfolgte nach variablen Zeitabständen, meistens jedoch zwischen 3 und 9 Monaten nach TIPS-Implantation. Hierbei erfolgte jeweils eine Stadieneinteilung in die klinisch gebräuchlichen Stadien I-IV. Im Stadium I liegen hierbei erweiterte submuköse Venen vor, die nach Luftinsufflation verstrecken. Im Stadium II ragen einzelne Varizen in das Lumen hervor, welche nicht mehr nach Luftinsufflation verstrecken. Ab dem Stadium III kommt es zu einer Lumeneinengung. Außerdem können bereits Epithelschäden vorliegen (sogenannte Red Spots). Im Stadium IV verlegen die Varizenstränge das Ösophaguslumen und es bestehen zahlreiche Schleimhauterosionen. Analog zu der Aszitesmenge wurde untersucht, um wie viele Stadien sich die Ösophagusvarizen bei einem Patienten änderten, um die Veränderung für den einzelnen Patienten besser abschätzen zu können.

Bei den Patienten mit einer Varizenblutung wurde der Therapieerfolg als Blutungsfreiheit während der Nachbeobachtungsperiode definiert. Kam es zu einer Reblutung, wurde dies als Therapieversagen klassifiziert.

Wenn es bei einem Patienten zu einer erneuten Symptomatik wie Aszites oder einer Varizenblutung kam oder sich bei der sonographischen Kontrolle ein Hinweis auf eine Shunt-Dysfunktion zeigte, wurde eine invasive angiographische Kontrolle

durchgeführt, bei der der Shunt dargestellt und der PSG direkt gemessen werden konnte. Wenn erforderlich, wurde während der Angiographie direkt interveniert und eine Revision durchgeführt.

Die Gründe für die Revision wurden eingeteilt in eine TIPS-Dysfunktion mit klinisch relevanter Stenosierung bis hin zum Shuntverschluss, wobei eine Thrombose als Ursache gesondert aufgenommen wurden, eine TIPS-Infektion oder eine primäre Überfunktion oder Unterfunktion des TIPS, welche durch einen zu großen oder zu kleinen Shunt-Durchmesser zustande kamen. Bei einer Shunt-Überfunktion zeigte sich meist ein erniedrigter PSG sowie eine hepatische Enzephalopathie als klinisches Erscheinungsbild.

Kam es bei einem Patienten zu einer Lebertransplantation, wurde der Tag der Transplantation erfasst und zugleich als Ende der Nachbeobachtungsperiode dieses Patienten festgelegt.

**Tabelle 6: Zeitpunkt unabhängig erhobene Parameter**

Stadium der ÖV post-TIPS	Stadium I-IV
<b>Postinterventionelle Komplikationen</b>	Keine, HE, SBP, Gastrointestinale Blutung, Leberversagen, neu diagnostiziertes HCC
<b>Auftreten einer HE</b>	Erhebung des Zeitpunkts
<b>Durchführung von invasiven Kontrollen</b>	
<b>Durchführung von Revisionen</b>	Erhebung des Zeitpunkts
<b>Revisionsgrund</b>	TIPS-Dysfunktion/-thrombose/-Infektion/-Überfunktion/-Unterfunktion, Andere
<b>Durchführung einer Lebertransplantation</b>	Erhebung des Zeitpunkts

## 2.6 Statistische Analysen

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit *Microsoft Excel* für Mac 2011. Die statistische Analyse der Daten wurde mit *IBM SPSS Statistics* Version 25 durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen sind, sofern nicht anders beschrieben, als Mittelwert mit Standardabweichung aufgeführt. Kategoriale Variablen werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Um Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen zu untersuchen, wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet sowie bei Stichproben < 20 der exakte Test nach Fisher.

Bei einer fehlenden Normalverteilung wurden die weiteren Analysen der ordinal- und intervallskalierten Variablen mit nicht-parametrischen Tests durchgeführt. Sollten zwei unabhängige Variablen miteinander verglichen werden, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Um Unterschiede zwischen mehreren unabhängigen Variablen festzustellen, wurde der Kruskal-Wallis-Test genutzt. Bei mehreren abhängigen Variablen kam hierfür der Friedman-Test zum Einsatz.

Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest wurde auf einen Unterschied zwischen dem PSG vor und nach TIPS-Anlage sowie dem Stadium der Ösophagusvarizen vor und nach TIPS-Anlage getestet. Überlebenszeit-Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und durch den Log-Rank-Test auf Signifikanz getestet.

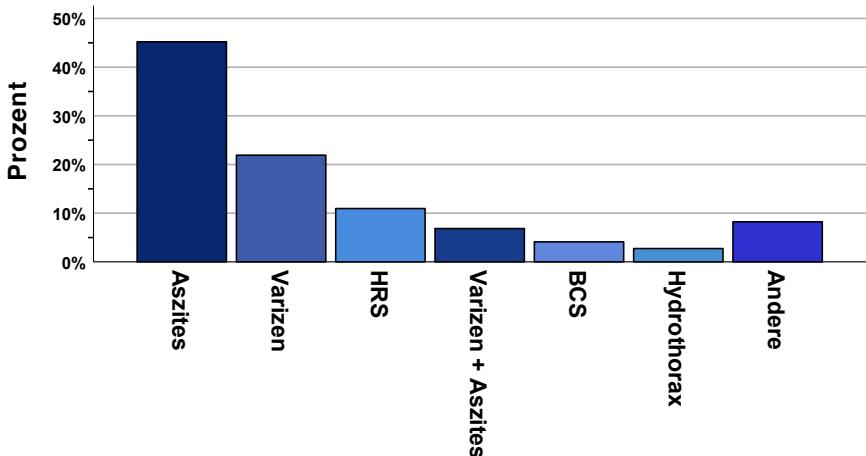
Bei allen statistischen Tests galt ein p-Wert < 0,05 als signifikant.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In unsere Studie wurden 73 Patienten aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug  $55,7 \pm 11,1$  Jahre. Von den Studienteilnehmern waren 26,0% Frauen und 74,0% Männer. Die Ätiologie der Leberzirrhose war mit 69,9% am häufigsten eine ethyltoxische Genese. Weitere Ursachen waren eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (8,2%), Hepatitis B und Hepatitis C (jeweils 4,1%), ein Budd-Chiari-Syndrom (5,5%) oder eine andere Ursache (5,5%). Bei 5,5% der Patienten lag eine kryptogene Ätiologie vor.

Die führenden Indikationen waren der therapierefraktäre Aszites (45,2%), Varizen (23,3%) sowie das hepatorenale Syndrom (11,0%). Des Weiteren waren die Kombination aus Aszites und Varizen (6,8%), das Budd-Chiari-Syndrom (4,1%), der Hydrothorax (2,8%) und andere Indikationen (8,2%) vertreten (siehe Abbildung 4). Eine Notfall-Indikation lag bei 7 Patienten (9,6%) vor.



**Abbildung 4: Häufigkeiten der Indikationen**

Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage lagen bei 15 Patienten (20,5%) insgesamt 18 – zu- meist relative – Kontraindikationen vor. Davon handelte es sich in 4 Fällen (22,2% der 18 Fälle) um eine hepatische Enzephalopathie, bei 8 Fällen (44,4%) um ein hepato- zelluläres Karzinom und bei 5 Fällen (27,8%) um eine Bilirubinerhöhung  $> 3\text{mg/dl}$ . In einem Fall (5,6%) lag eine Sepsis vor, welche eine absolute Kontraindikation darstellt. Da zugleich eine Notfall-Indikation vorlag, wurde der Eingriff trotz der Sepsis durch- führt. Eine Rechtsherzinsuffizienz oder pulmonalarterielle Hypertonie lag bei keinem Patienten vor.

Folgende Risikofaktoren für eine Verschlechterung des Zustands und spätere Kompli- kationen wurden im Zeitraum vor der TIPS-Anlage in unserem Kollektiv erfasst: 21 Patienten (28,8%) hatten bereits eine Varizenblutung. Bei 13 Patienten (17,8%) kam es in der Krankheitsgeschichte zu mindestens einer Episode einer hepatischen Enze- phalopathie. Eine spontan-bakterielle Peritonitis wurde im Vorfeld bei 10 Patienten (13,7%) festgestellt und zu einem Nierenversagen mit einer Kreatininerhöhung  $\geq 2\text{ mg/dl}$  kam es bei 16 Patienten (21,9%). In 27 Fällen (37,0%) wurden keine der oben genannten Risikofaktoren beobachtet.

Um das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie vor TIPS-Anlage zu beurteilen, wurden zwei psychometrische Tests durchgeführt. Beim *Number Connection Test* er- hielten 7 Patienten (11,7%) ein im Vergleich zur Altersnorm unterdurchschnittliches Ergebnis und ein Patient (1,7%) ein weit bzw. extrem unterdurchschnittliches Ergeb- nis. Im *Line Tracing Test* schnitten 4 Patienten (6,8%) unterdurchschnittlich und ein Patient (1,7%) weit unterdurchschnittlich ab. Ein normales oder überdurchschnittlich gutes Testergebnis erreichten in den Tests 85,0% (*Number Connection Test*) bzw. 91,5% (*Line Tracing Test*) der Patienten.

Im Folgenden werden die erhobenen Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Beschreibung des Patientenkollektivs**

<sup>1</sup>: Bei 13 Patienten (17,8%) wurde kein Numbers Connection Test durchgeführt. <sup>2</sup>: Bei 14 Patienten (19,2%) wurde kein Line Tracing Test durchgeführt.

Variable	Häufigkeit
<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	73
<b>Alter (in Jahren)</b>	55,7 ± 11,1
<b>Geschlecht {n, (%)}</b>	
Weiblich	19 (26,0%)
Männlich	54 (74,0%)
<b>Ätiologie der Leberzirrhose {n, (%)}</b>	
Ethyltoxisch	51 (69,9%)
NASH	6 (8,2%)
Budd-Chiari-Syndrom	4 (5,5%)
Hepatitis B	3 (4,1%)
Hepatitis C	3 (4,1%)
Kryptogen	4 (5,5%)
Andere	4 (5,5%)
<b>Indikation zur TIPS-Anlage {n, (%)}</b>	
Aszites	33 (45,2%)
Varizen	17 (23,3%)
Hepatorenales Syndrom	8 (11,0%)
Aszites und Varizen	5 (6,8 %)
Budd-Chiari-Syndrom	3 (4,1%)
Hydrothorax	2 (2,7%)
Andere	6 (8,2%)
<b>Notfallindikation {n, (%)}</b>	7 (9,6%)
<b>Kontraindikationen {n, (%)}</b>	
Keine	58 (79,5%)
Hepatische Enzephalopathie	4 (5,5%)
Hepatozelluläres Karzinom	8 (11,0%)
Bilirubinerhöhung > 3 mg/dl	5 (6,8%)
Akute Infektion/Sepsis	1 (1,4%)
Rechtsherzinsuffizienz	0 (0%)

<b>Risikofaktoren {n, (%)}</b>	
Keine	27 (37,0%)
Varizenblutung	21 (28,8%)
Hepatische Enzephalopathie	13 (17,8%)
Spontan-bakterielle Peritonitis	10 (13,7%)
Nierenversagen	16 (21,9%)

<b>Psychometrische Tests</b>	
<b>Numbers Connection Test {n, (%)}</b> <sup>1</sup>	
Überdurchschnittlich	4 (5,5%)
Altersnorm	47 (64,4%)
Unterdurchschnittlich	7 (9,6%)
Weit unterdurchschnittlich	1 (1,4%)
Extrem unterdurchschnittlich	1 (1,4%)
<b>Line Tracing Test {n, (%)}</b> <sup>2</sup>	
Überdurchschnittlich	12 (16,4%)
Altersnorm	42 (57,5%)
Unterdurchschnittlich	4 (5,5%)
Weit unterdurchschnittlich	1 (1,4%)
Extrem unterdurchschnittlich	0 (0%)

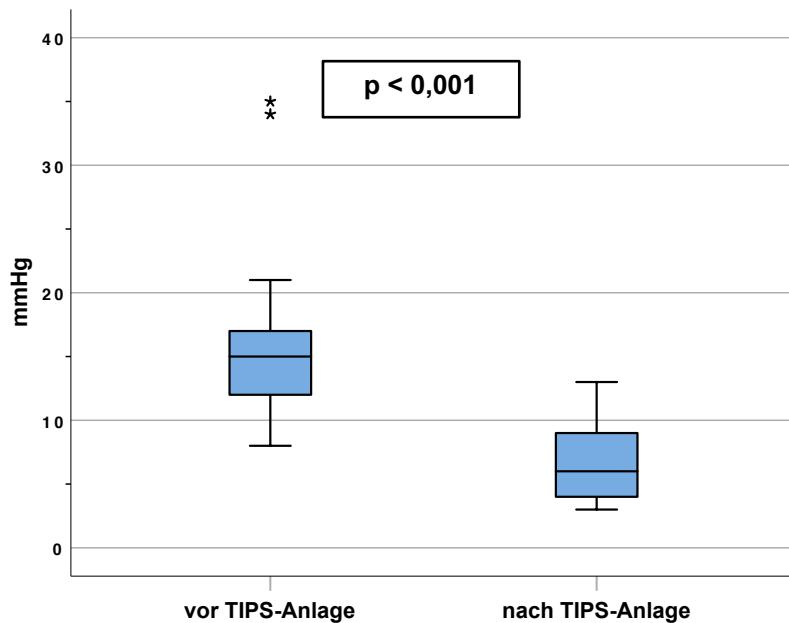
<b>Medikamenteneinnahme {n, (%)}</b>	
Unselektive Beta-Blocker	34 (46,6%)
Diuretika	58 (79,5%)

### 3.2 Radiologische Interventionsdaten

Im Mittel dauerte der Eingriff  $114 \pm 58$  Minuten. In fast allen Fällen (97,3%) wurden beschichtete Stents verwendet. Bei 2 Patienten (2,7%) mussten aufgrund von vorliegenden Kontraindikationen unbeschichtete Stents benutzt werden. 63 Patienten (86,3%) wurde ein einziger Stent implantiert, bei 9 Patienten (12,3%) wurden zwei Stents eingesetzt und bei einem Patienten (1,4%) kamen insgesamt vier Stents zum Einsatz. Die Stents wurden in unserer Studie entweder auf 6, 7, 8, 9 oder 10 Millimeter im Durchmesser aufgedehnt. Am häufigsten wurde hierbei eine Weite von 8 Millimetern gewählt (54,0%). Falls nötig, wurden während des Eingriffs zusätzlich stark ausgeprägte Varizen gecoilt. Dies war bei 15 Patienten (20,5%) nötig.

Während der Intervention wurde der portosystemische Druckgradient vor und nach TIPS-Anlage gemessen. Hierbei sank der Druckgradient von im Mittel  $15,27 \pm 5,10$  mmHg auf  $6,88 \pm 2,66$  mmHg ( $p < 0,001$ ) nach der Intervention (siehe Abbildung 5).

Bei 13 Patienten (17,8%) konnte der PSG nach TIPS-Anlage nicht ermittelt werden. Bei sechs Patienten (8,2%) wurde nach der Intervention ein klinisch relevanter PSG > 10 mmHg gemessen. In einem Fall (1,4%) blieb der Druck mit 13 mmHg nach der Intervention über dem für eine Blutung relevanten Schwellenwert von 12 mmHg.



**Abbildung 5: Änderung des portosystemischen Druckgradienten**

Periinterventionelle Komplikationen traten bei 7 Patienten (9,6%) auf, mit direkter Todesfolge in einem Fall (1,4%). Hierbei kam es bei einer Patientin durch die Intervention zu einer intraabdominellen Blutung, welche auf dem Boden eines acute-on-chronic Leberversagens mit Gerinnungsversagen drei Tage später zum Tode führte.

Alle weiteren Komplikationen konnten zunächst beherrscht werden oder hatten keine klinischen Auswirkungen. In zwei Fällen kam es zu einer Punktions- oder Leberarterie, einmal wurde ein Gallengang punktiert, bei zwei Patienten wurde die Leberkapsel verletzt, wodurch es zu geringfügigen Nachblutungen kam, und in einem Fall kam es zu einer Dissektion im rechten Pfortaderast.

Tabelle 8 zeigt die wichtigsten radiologischen Interventionsdaten.

**Tabelle 8: Radiologische Interventionsdaten**

<sup>1</sup>: Bei 10 Patienten (13,7%) erfolgte keine Dokumentation des Stent-Durchmessers. <sup>2</sup>: In 4 Fällen (5,5%) wurde die Dauer der Intervention nicht festgehalten. <sup>3</sup>: Bei 25 Patienten (34,2%) fehlte die Angabe des Druckgradienten vor TIPS-Dilatation. Bei 13 Patienten (17,8%) wurde eine Druckgradient-Messung nach erfolgreicher TIPS-Implantation nicht dokumentiert.

Variable	Häufigkeit/Mittelwert
<b>Anzahl der Stents {n, (%)}</b>	
1 Stent	63 (86,3%)
2 oder mehr Stents	10 (13,7%)
<b>Art der Stents {n, (%)}</b>	
Beschichtet	71 (97,3%)
Unbeschichtet	2 (2,7%)
<b>Durchmesser der Stents (mm)<sup>1</sup></b>	
	8,3 ± 1,0
<b>Dauer der TIPS-Anlage (min)<sup>2</sup></b>	
	113,8 ± 58,4
<b>Häufigkeit der Embolisation von Varizen {n, (%)}</b>	
	15 (20,5%)
<b>Komplikationen bei Implantation {n, (%)}</b>	
	7 (9,6%)
<b>Portosystemischer Druckgradient (in mmHg)<sup>3</sup></b>	
Prä-TIPS	$p < 0,001$ 15,27 ± 5,10
Post-TIPS	6,88 ± 2,66

### 3.3 Klinische Parameter im Verlauf

#### 3.3.1 Varizen

Jeder Patient erhielt unabhängig von der Ätiologie oder der Indikation vor der TIPS-Implantation eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, um das Risiko einer Blutung besser einschätzen zu können. Hierbei wurden bei 13 Patienten (17,8%) keinerlei Anzeichen für Ösophagusvarizen festgestellt. Bei den restlichen 60 Patienten wurden die vorliegenden Varizen ins Stadium I (26,0%), Stadium II (30,1%), Stadium III (20,5%) oder Stadium IV (5,5%) eingeteilt.

Die Kontrolle der Ösophagusvarizen erfolgte mittels ÖGD leider nicht zu einem festgelegten, sondern zu variablen Zeitpunkten. In den meisten Fällen wurde die Kontrolluntersuchung jedoch im Zeitraum zwischen drei und neun Monaten nach TIPS-Implantation durchgeführt. Bei 13 Patienten (17,8%) erfolgte keine Kontrolluntersuchung

innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums. Insgesamt ließ sich eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Verbesserung des Varizenstadiums feststellen: Bei 34 Patienten (46,6%) konnten nach der Intervention keine Ösophagusvarizen mehr nachgewiesen werden. Ein Stadium III oder IV wurde bei keinem Patienten mehr festgestellt (siehe Tabelle 9 und Abbildung 6).

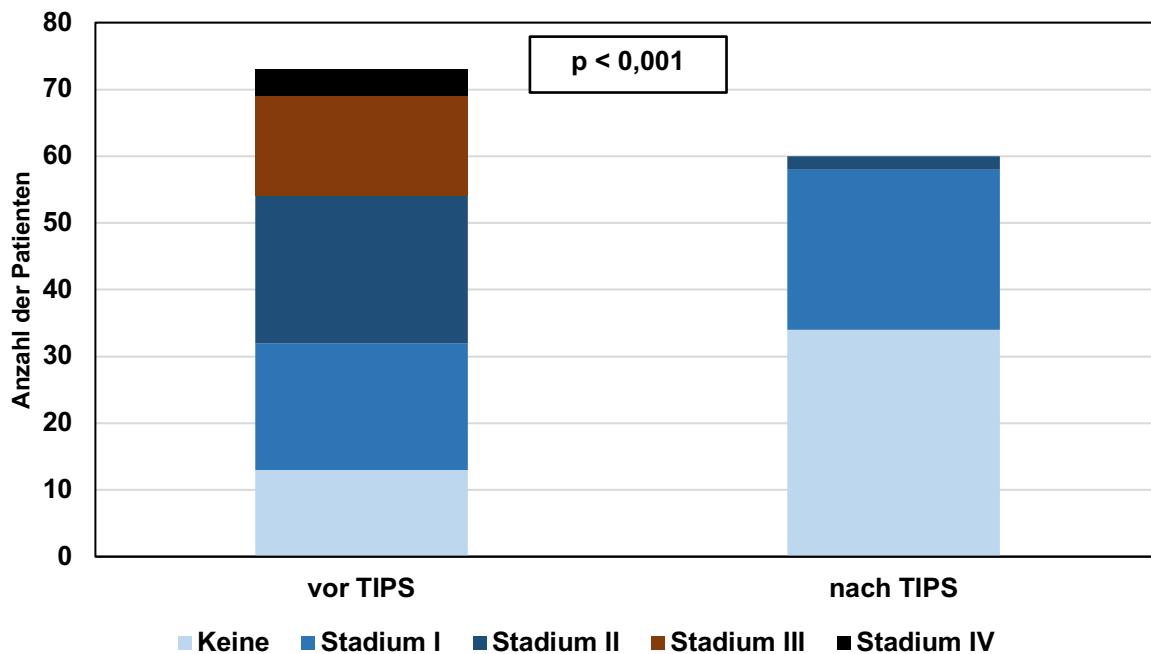
Eine Verschlechterung des Varizenstadiums zeigte sich bei zwei (3,3%) der nachuntersuchten Patienten. Bei 17 Patienten (28,3%) änderte sich das Stadium nicht, während bei 41 Patienten (68,3%) eine Verbesserung um mindestens eine Stufe erreicht werden konnte. In 9 Fällen (15,0%) verringerten sich die Varizen sogar um drei oder vier Stufen.

Vor der TIPS-Implantation hatten 21 Patienten (28,8%) mindestens eine Episode einer Varizenblutung. Eine Reblutung aus Ösophagusvarizen trat nach der Intervention nur noch bei zwei dieser Patienten während des Nachbeobachtungszeitraums auf. Somit konnte eine Rezidivprophylaxe und damit ein Therapieerfolg in 90,5% der Fälle erreicht werden. Bei zwei weiteren Patienten (2,7%) kam es nach der Intervention erstmalig zu einer Varizenblutung.

**Tabelle 9: Stadium der ÖV vor und nach TIPS-Implantation**

<sup>1</sup>: Bei 13 Patienten (17,8%) wurde keine endoskopische Kontrolle der Ösophagusvarizen durchgeführt.

Stadium der ÖV	Vor TIPS {n, (%)}	Nach TIPS {n, (%)} <sup>1</sup>
Keine	13 (17,8%)	34 (46,6%)
Stadium I	19 (26,0%)	24 (32,9%)
Stadium II	22 (30,1%)	2 (2,7%)
Stadium III	15 (20,5%)	0
Stadium IV	4 (5,5%)	0



**Abbildung 6: Stadium der ÖV vor und nach TIPS-Implantation**

In der endoskopischen Kontrolle zeigte sich eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Verbesserung der Varizenstadien. Ein Stadium III oder IV kam nach der TIPS-Implantation nicht mehr vor.

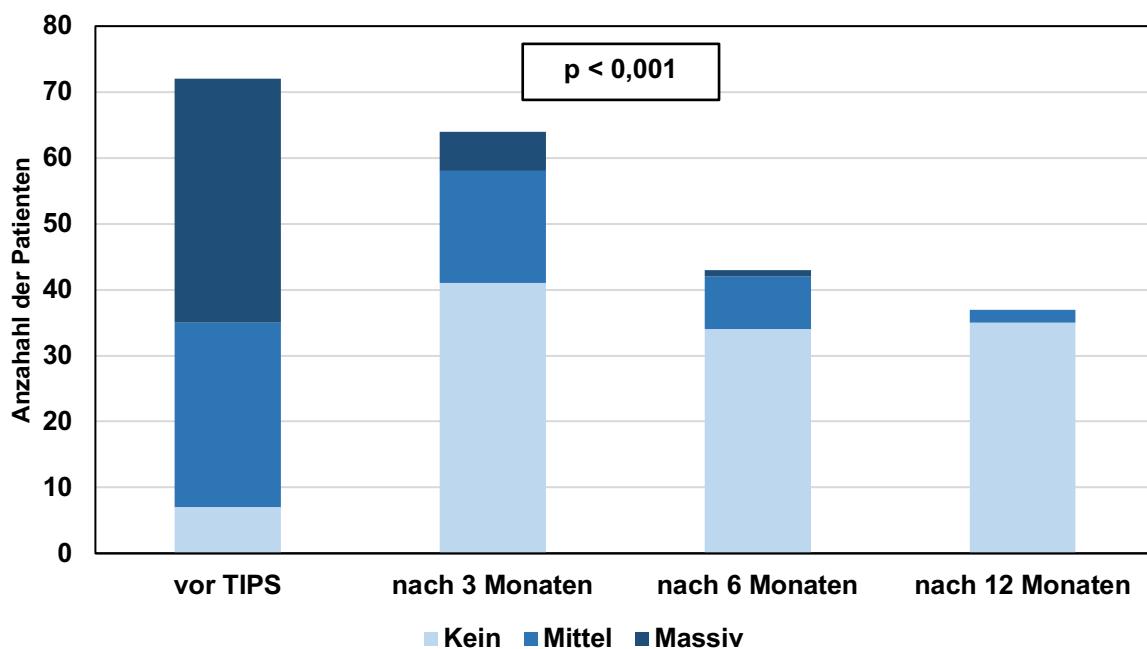
### 3.3.2 Aszites

Die sonographisch erfasste Aszitesmenge wurde in drei Kategorien eingeteilt: Kein, mittel und massiv Aszites. Es konnte im zeitlichen Verlauf eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Verbesserung in Bezug auf die Menge festgestellt werden, wie auch Tabelle 10 und Abbildung 7 zeigt. Zum Zeitpunkt 1 vor TIPS-Anlage lagen bei nur 9,7% der Patienten kein Aszites und bei 51,4% massiv Aszites vor. Nach 12 Monaten wurde bei 94,6% kein Aszites und bei keinem Patienten massiv Aszites festgestellt. Über den gesamten Verlauf zeigte sich hierbei bei keinem Patienten eine Zunahme der Aszitesmenge oder ein Neuauftreten von Aszites. Nach drei Monaten kam es bei 47 der nachuntersuchten Patienten (74,6%) zu einer Verringerung der Aszitesmenge um eine oder zwei Kategorien und damit zu einem Therapieerfolg. Nach 12 Monate lag der Anteil der Patienten mit Therapieerfolg bei 91,9%, davon erreichten 16 Patienten (47,1%) eine Verbesserung um zwei Kategoriestufen.

Zu einer spontan-bakteriellen Peritonitis kam es in drei Fällen (4,1%) während des Nachbeobachtungszeitraums. Vor TIPS-Anlage wurde eine SBP noch bei 10 Patienten (13,7%) beobachtet.

**Tabelle 10: Aszitesmenge im zeitlichen Verlauf**

Aszitesmenge	Vor TIPS-Anlage {n, (%)}	3 Monate nach TIPS {n, (%)}	6 Monate nach TIPS {n, (%)}	12 Monate nach TIPS {n, (%)}
<b>Kein</b>	7 (9,7%)	41 (64,1%)	34 (79,1%)	35 (94,6%)
<b>Mittel</b>	28 (38,9%)	17 (26,6%)	8 (18,6%)	2 (5,4%)
<b>Massiv</b>	37 (51,4%)	6 (9,4%)	1 (2,3%)	0 (0%)
<b>Insgesamt</b>	72 (100%)	64 (100%)	43 (100%)	37 (100%)



**Abbildung 7: Aszitesmenge im zeitlichen Verlauf**

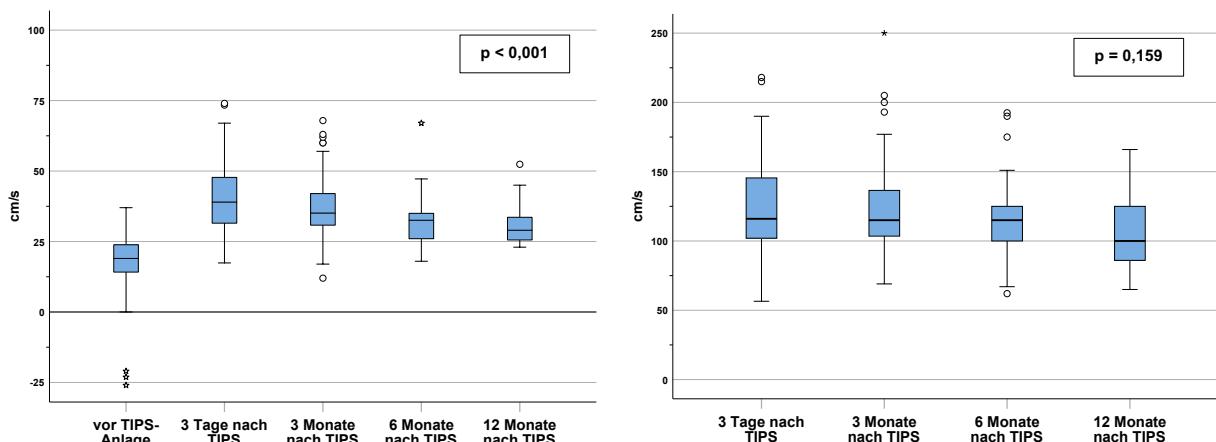
Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Aszitesmenge während des Nachbeobachtungszeitraums ( $p < 0,001$ ). Nach 12 Monaten hatte kein Patient mehr massiven Aszites.

### 3.3.3 Flussgeschwindigkeit von Pfortader und Stent

Die Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $v_{max}$ ) der Pfortader zeigte in den 12 Monaten nach TIPS-Anlage eine signifikante Änderung ( $p < 0,001$ ) mit deutlichem Anstieg in den ersten drei Tagen von  $16,9 \pm 11,4$  cm/s auf  $40,2 \pm 13,0$  cm/s. Im zeitlichen Verlauf reduzierte sich die  $v_{max}$  der Pfortader wieder leicht, blieb jedoch im Mittel auch nach 12 Monaten mit  $35,2 \pm 26,9$  cm/s noch im Normalbereich. Die  $v_{max}$  des Stents sank innerhalb der 12 Monaten nicht signifikant ( $p = 0,159$ ) von 121 cm/s auf 107 cm/s ab (siehe Tabelle 11 und Abbildung 8).

**Tabelle 11:  $v_{\max}$  von Pfortader und Stent im zeitlichen Verlauf**

Parame- ter	Vor TIPS- Anlage	3 Tage nach TIPS	3 Monate nach TIPS	6 Monate nach TIPS	12 Monate nach TIPS	p-Wert
$v_{\max}$ der Pfortader (cm/s)	16,9 $\pm$ 11,4	40,2 $\pm$ 13,0	37,2 $\pm$ 11,8	32,4 $\pm$ 9,2	35,2 $\pm$ 26,9	<0,001
$v_{\max}$ des Stents (cm/s)	—	121 $\pm$ 31	126 $\pm$ 48	115 $\pm$ 29	107 $\pm$ 26	0,159



**Abbildung 8:  $v_{\max}$  der Pfortader (links) und  $v_{\max}$  des Stents (rechts)**

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der  $v_{\max}$  der Pfortader ( $p < 0,001$ ) nach TIPS-Anlage. Die  $v_{\max}$  des Stents fiel im zeitlichen Verlauf leicht, jedoch nicht signifikant ab ( $p = 0,159$ ).

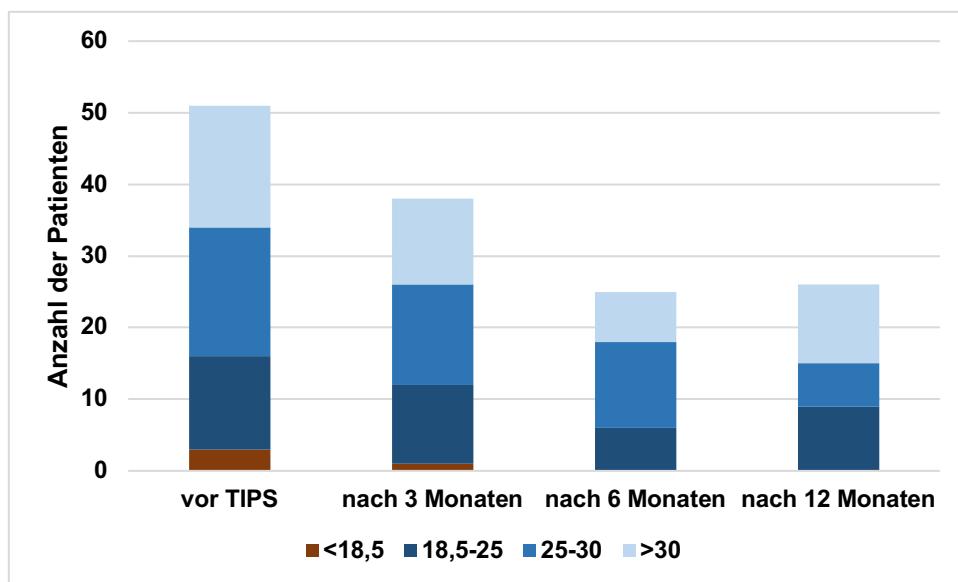
### 3.3.4 Körpergewicht und BMI

Das Körpergewicht lag zum Zeitpunkt 1 im Mittel bei  $83,4 \pm 15,2$  Kilogramm. Nach 12 Monaten wurde ein signifikanter Anstieg auf  $84,4 \pm 15,5$  Kilogramm beobachtet ( $p = 0,038$ ). Entsprechend stieg auch der Body-Mass-Index signifikant innerhalb eines Jahres von  $27,3 \pm 5,5$  auf  $28,5 \pm 5,0$  an ( $p = 0,031$ ) (siehe Tabelle 12). Es zeigte sich, dass es vor allem bei den Patienten mit Untergewicht ( $BMI < 18,5$ ) vor TIPS-Implantation (5,9% der Fälle) zu einem Gewichtsanstieg in den Bereich von Normalgewicht kam. Nach 6 und 12 Monaten lag bei keinem Patienten mehr Untergewicht vor. Insgesamt stieg im zeitlichen Verlauf der Anteil der Patienten mit Normalgewicht ( $BMI 18,5 – 25$ ) von 25,5% auf 34,6% an, während der Anteil der Patienten mit Übergewicht ( $BMI 25 – 30$ ) von 35,3% auf 23,1% abnahm. Lediglich in der Gruppe der Patienten mit Adipositas ( $BMI > 30$ ) kam es zu einer Zunahme des Anteils von 33,3% auf 42,3% (siehe Abbildung 9).

**Tabelle 12: Körpergewicht und BMI**

Im zeitlichen Verlauf stieg sowohl das Körpergewicht ( $p = 0,038$ ) als auch der BMI ( $p = 0,031$ ) signifikant und kontinuierlich an.

Parameter	Vor TIPS-Anlage	3 Monate nach TIPS	6 Monate nach TIPS	12 Monate nach TIPS	p-Wert
<b>Körpergewicht (in Kg)</b>	$83,4 \pm 15,2$	$83,5 \pm 13,0$	$84,1 \pm 13,4$	$84,4 \pm 15,5$	<b>0,038</b>
<b>BMI</b>	$27,3 \pm 5,5$	$28,0 \pm 4,6$	$28,1 \pm 4,3$	$28,5 \pm 5,0$	<b>0,031</b>

**Abbildung 9: BMI im zeitlichen Verlauf**

Nach 12 Monaten lag bei keinem Patienten mehr Untergewicht vor, während sich der Anteil der Patienten mit Normalgewicht und Adipositas erhöhte.

### 3.4 Revisionen und Lebertransplantationen

Die Indikation zu einer invasiven TIPS-Kontrolle wurde aufgrund einer Symptomverschlechterung oder einer auffälligen sonographischen Kontrolle des TIPS in 38,4% der Fälle gestellt. Bei 5 Patienten (6,8%) zeigte sich hierbei, entgegen des Anfangsverdachts, ein regelrechter Shunt mit normwertigen Druckverhältnissen. Ein erneuter Eingriff war bei 18 Patienten (24,7%) nötig. Da bei manchen Patienten mehrere Revisionen nötig waren, kam es in unserem Kollektiv zu insgesamt 29 Interventionen während der Nachbeobachtungsphase. Am häufigsten war mit 44,8% (13 von 29 Revisionen) eine TIPS-Dysfunktion die Ursache für eine Revision. Auch eine primäre Unterfunktion des TIPS war in 27,6% der Revisionen oft vertreten. Seltener kam es in jeweils 10,3% der Revisionen zu einer primären TIPS-Überfunktion mit Ausbildung einer HE oder einer TIPS-Thrombose. In einem Fall kam es außerdem zu einer Knickbildung im

Bereich des Stents und in einem weiteren Fall zu einer Stenose einer Lebervene aufgrund der Stentlage.

Die Gründe sowie die Häufigkeiten der Revisionen und die maximale Anzahl an durchgeführten Eingriffen pro Patient sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

**Tabelle 13: Revisionen – Gründe und Häufigkeiten**

Grund	Häufigkeit (% aller Revisionen)	Maximale Anzahl pro Patient
<b>TIPS-Dysfunktion</b>	13 (44,8%)	3
<b>TIPS-Unterfunktion</b>	8 (27,6%)	4
<b>TIPS-Überfunktion mit HE</b>	3 (10,3%)	1
<b>TIPS-Thrombose</b>	3 (10,3%)	1
<b>Andere</b>	2 (6,8%)	1
<b>Insgesamt</b>	<b>29 (100%)</b>	

Innerhalb der ersten 12 Monate nach TIPS-Anlage wurden in unserem Zentrum bei 5 Patienten (6,8%) eine Lebertransplantation durchgeführt. Der Tag der Transplantation stellte in diesen Fällen das Ende der Nachbeobachtungsperiode dar.

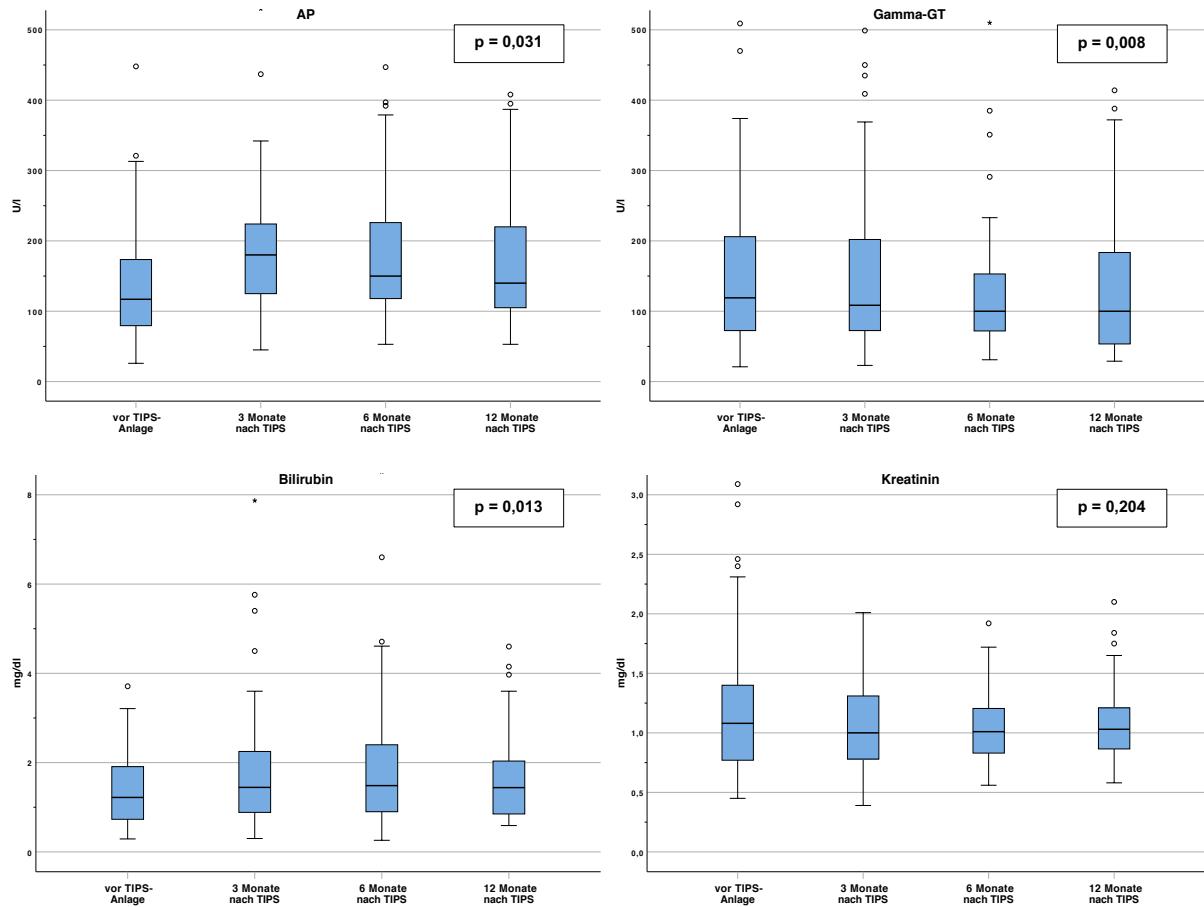
### **3.5 Laborparameter und Scores**

Mehrere Laborparameter und Scores wurden im zeitlichen Verlauf untersucht. Signifikante Veränderungen im Mittelwert zeigten hierbei die Werte Gamma-GT, AP, Bilirubin, Hämoglobin und der Child-Pugh-Score (siehe Tabelle 14).

Der Kreatinin-Wert im Serum sank im 12-monatigen Verlauf kontinuierlich (jedoch nicht signifikant) von 1,26 auf 1,08 mg/dl ab und zeigte damit tendenziell eine Verbesserung der Nierenfunktion an. Auch der Harnstoff-Wert fiel in den ersten 6 Monaten leicht ab, zeigte nach 12 Monaten allerdings wieder einen Anstieg auf das Ausgangsniveau. Das Serum-Natrium zeigte keine signifikante Veränderung.

Der bereits präinterventionell erhöhte Wert der alkalischen Phosphatase ( $p = 0,031$ ) wies postinterventionell zunächst einen signifikanten Anstieg auf und fiel im zeitlichen Verlauf jedoch wieder leicht ab, während die Gamma-GT-Konzentration ( $p = 0,008$ ) gegengerichtet nach 3 und 6 Monaten signifikant abfiel und erst nach 12 Monaten

wieder auf den Ausgangswerte anstieg. Die beiden weiteren Leberenzyme GOT und GPT zeigten keine signifikanten Veränderungen. Der Bilirubin-Wert ( $p = 0,013$ ) stieg nach der TIPS-Implantation signifikant an und blieb auch nach 12 Monaten erhöht (siehe Abbildung 10 für AP, Gamma-GT, Bilirubin und Kreatinin).

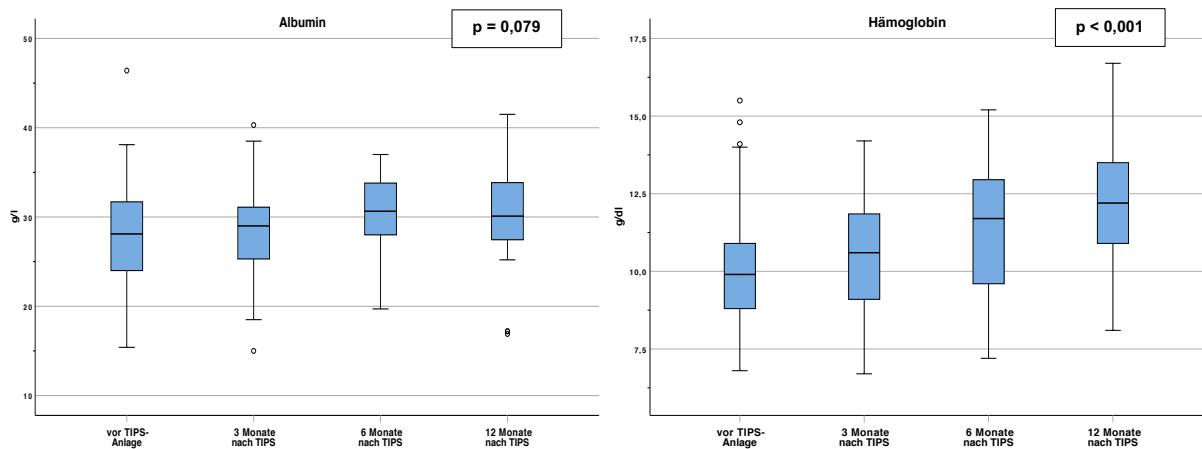


**Abbildung 10: Laborwerte im Verlauf: AP, Gamma-GT, Bilirubin und Kreatinin**

Im zeitlichen Verlauf zeigten sich signifikante Veränderungen für AP ( $p = 0,031$ ), Gamma-GT ( $p = 0,008$ ) und Bilirubin ( $p = 0,013$ ). Der Kreatinin-Wert zeigte eine Tendenz zur Verbesserung über 12 Monate ( $p = 0,204$ ).

Eine Tendenz zur Erholung der hepatischen Proteinsynthese kann durch den kontinuierlichen Anstieg der Albumin-Werte von im Mittel 28,3 auf 30,3 g/l gezeigt werden. Auch bei den Gerinnungsparametern kam es nach einer kurzfristigen Verschlechterung postinterventionell nach 12 Monaten zu einer leichten Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten, auch wenn sich im zeitlichen Verlauf jeweils keine signifikanten Änderungen nachweisen ließen.

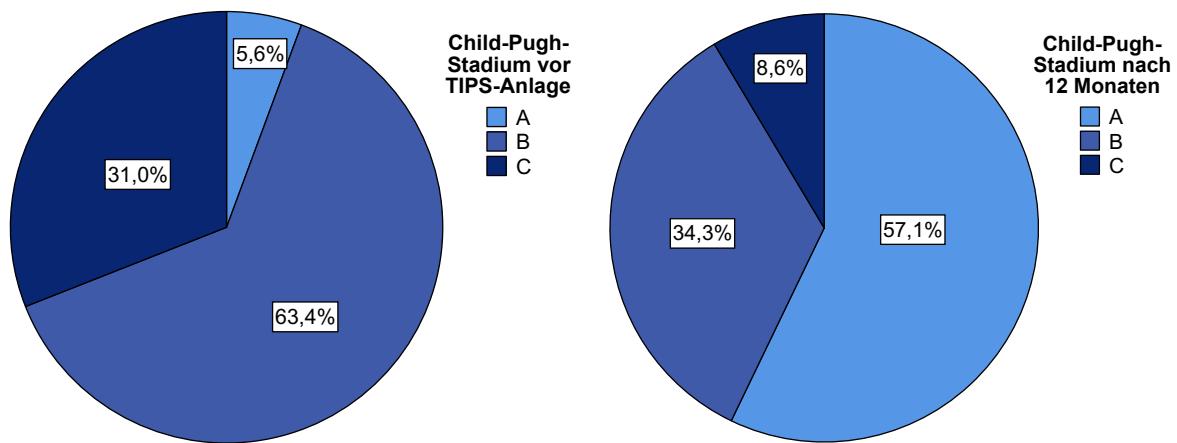
Im Blutbild konnte beim Hämoglobin-Wert ( $p < 0,001$ ) ein deutlicher und signifikanter Anstieg von im Mittel 10,0 auf 12,1 g/dl über die gesamte Nachbeobachtungsperiode verzeichnet werden, während sich bei den Thrombozyten keine Änderung im Verlauf zeigte (siehe Abbildung 11 für Albumin und Hämoglobin).



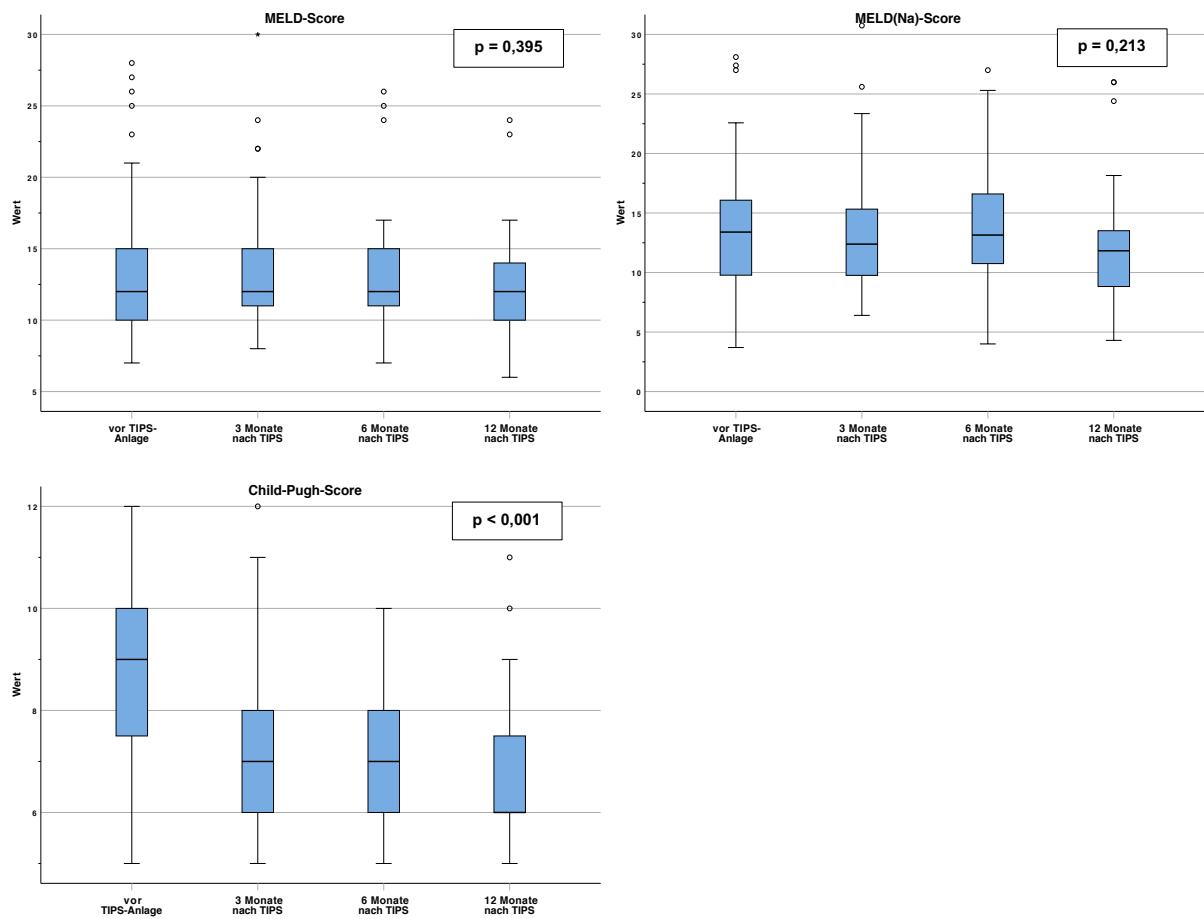
**Abbildung 11: Laborwerte im Verlauf: Albumin und Hämoglobin**

Die Werte von Albumin stiegen im zeitlichen Verlauf kontinuierlich, jedoch nicht signifikant, an ( $p = 0,079$ ). Der Hämoglobin-Wert zeigte eine signifikante Verbesserung über 12 Monate ( $p < 0,001$ ).

Sowohl beim MELD-Score, MELD(Na)-Score und dem Child-Pugh-Score wurde ein Trend zur Verbesserung sichtbar, wobei es lediglich beim Child-Pugh-Score ( $p < 0,001$ ) zu einer signifikanten Änderung von 8,6 auf 6,9 kam (siehe Abbildung 13). Dies spiegelte sich auch im Child-Pugh-Stadium (p < 0,001) wider. Während vor TIPS-Anlage knapp ein Drittel (31,0%) der Patienten dem schwersten Krankheitsstadium Child C zugeteilt war, sank dieser Anteil nach 12 Monaten auf 8,6%, wobei sich der Anteil der Patienten im Stadium Child A von 5,6% auf 57,1% nach TIPS-Anlage verzehnfachte (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12: Child-Pugh-Stadium vor TIPS-Anlage und nach 12 Monaten**



**Abbildung 13: Prognosescores im Verlauf: MELD-, MELD(Na)- und Child-Pugh-Score**  
 Die Mittelwerte des MELD-Scores ( $p = 0,395$ ) und des MELD(Na)-Scores ( $p = 0,213$ ) zeigten im zeitlichen Verlauf eine leichte, jedoch nicht signifikante, Verbesserung. Der Child-Pugh-Score sank im Mittel signifikant auf niedrigere Werte ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 14: Laborwerte im zeitlichen Verlauf**

Parameter	Vor TIPS-Anlage	3 Monate nach TIPS	6 Monate nach TIPS	12 Monate nach TIPS	p-Wert
<b>Natrium (mg/dl)</b>	139,5	139,5	138,8	139,6	0,083
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,26	1,17	1,15	1,08	0,204
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	43,4	39,1	38,3	44,1	0,301
<b>GOT (U/l)</b>	50,7	51,4	45,5	44,1	0,452
<b>GPT (U/l)</b>	32,9	31,8	30,9	31,5	0,579
<b>Gamma-GT (U/l)</b>	163,8	157,3	156,5	163,1	<b>0,008</b>
<b>AP (U/l)</b>	138,0	184,6	181,4	172,1	<b>0,031</b>
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	1,92	2,63	2,02	2,89	<b>0,013</b>
<b>Albumin (g/l)</b>	28,3	28,5	30,2	30,3	0,079

<b>Quick (%)</b>	66,0	62,3	64,7	69,7	0,363
<b>INR</b>	1,33	1,37	1,35	1,30	0,089
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	10,0	10,5	11,3	12,1	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Thrombozyten (/nl)</b>	136,8	129,0	132,3	131,1	0,916
<b>MELD-Score</b>	13,4	13,3	13,1	12,2	0,395
<b>MELD(Na)-Score</b>	13,8	13,4	14,0	12,2	0,213
<b>Child-Pugh-Score</b>	8,6	7,4	7,1	6,9	<b>&lt; 0,001</b>

### 3.6 Hepatische Enzephalopathie

Im Verlauf unserer 12-monatigen Nachbeobachtungsperiode kam es bei 24 Patienten (32,9%) zu mindestens einer Phase einer hepatischen Enzephalopathie. Bei 20 Patienten trat diese erstmals auf, die prozedurassoziierte Komplikationsrate der HE lag damit bei 27,4%. 13 Patienten (17,8%) hatten bereits vor der TIPS-Anlage eine HE, nur bei vier (5,5%) von ihnen kam es jedoch während der Nachbeobachtungszeit zu einem Rezidiv. Im Mittel dauerte es  $111,5 \pm 123,8$  Tage, bis es nach TIPS-Implantation zur ersten postinterventionellen HE kam. Innerhalb von einem Monat trat die HE bei 10 Patienten auf (41,7% der Fälle mit HE). Nach zwei Monaten wurde die HE bei insgesamt 14 Patienten (58,3% der Fälle mit HE) festgestellt. Im weiteren Verlauf flachte sich die Kurve der Auftretenswahrscheinlichkeit ab und es wurden weniger Fälle verzeichnet (siehe Abbildung 14).

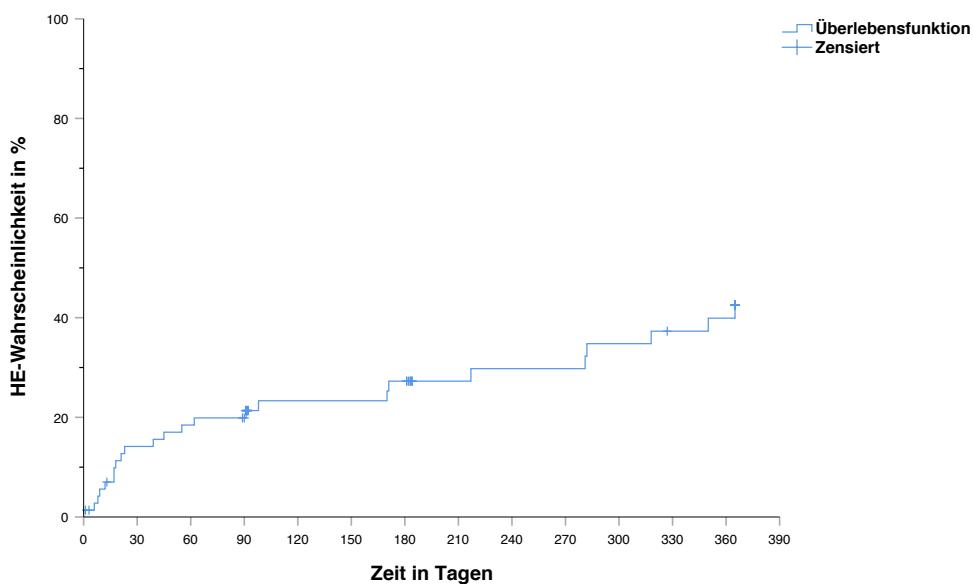


Abbildung 14: Auftretenswahrscheinlichkeit einer HE

In den meisten Fällen konnte die HE medikamentös kontrolliert werden. Bei drei Patienten (4,1%) musste eine TIPS-Verkleinerung durchgeführt werden (siehe auch Tabelle 13). Bei zwei Patienten (2,7%) handelte es sich um eine chronische HE, welche trotz medikamentöser Therapie und Revisionen nicht adäquat kontrolliert werden konnte.

### **3.6.1 Einflussfaktoren für das Auftreten einer HE**

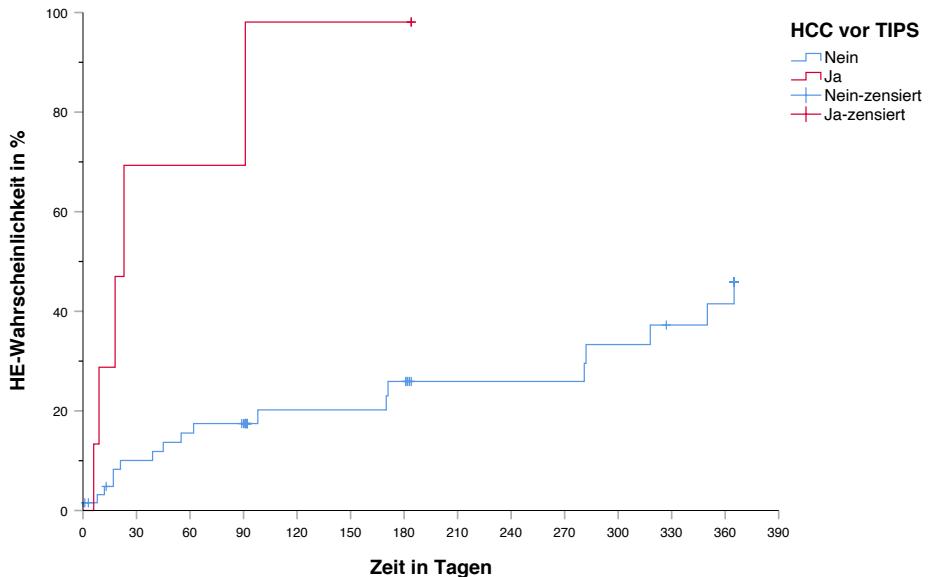
Der Anteil der männlichen Patienten lag mit 87,5% höher als im Gesamtkollektiv, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,065$ ). Auch das Alter war im Mittel mit  $59,3 \pm 10,1$  Jahre in dieser Subgruppe etwas höher. Bei der Häufigkeit der Ätiologien und Indikationen wurden keine relevanten Unterschiede in Bezug zum Auftreten einer HE festgestellt. Auch kam es nicht häufiger zu einer HE, wenn eine Notfallindikation vorlag oder bei dem Patienten eine HE vor der TIPS-Implantation vorkam.

Es zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem unterdurchschnittlichen Ergebnis in einem psychometrischen Test vor TIPS-Anlage und dem postinterventionellen Auftreten einer HE.

Im Number Connection Test ( $p = 0,314$ ) erzielten vier der Patienten, welche im Verlauf eine HE entwickelten, ein unterdurchschnittliches Ergebnis, 18 lagen in der Altersnorm, bei zweien wurde kein NCT durchgeführt.

Im Line Tracing Test ( $p = 0,358$ ) hatte ein Patient ein weit unterdurchschnittliches Ergebnis, zwei schnitten unterdurchschnittlich ab, 16 lagen in der Altersnorm und drei Patienten erzielten ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis vor TIPS-Implantation.

Einen hoch signifikanten Zusammenhang (Log-Rank-Test  $p < 0,001$ ) gab es hingegen mit dem Vorliegen eines HCC (siehe Abbildung 15). Sechs von acht HCC-Patienten entwickelten im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode eine HE, während die anderen zwei Patienten frühzeitig aus dem Follow-Up ausschieden, einer verstarb aufgrund einer unbekannten Todesursache nach sechs Monaten.



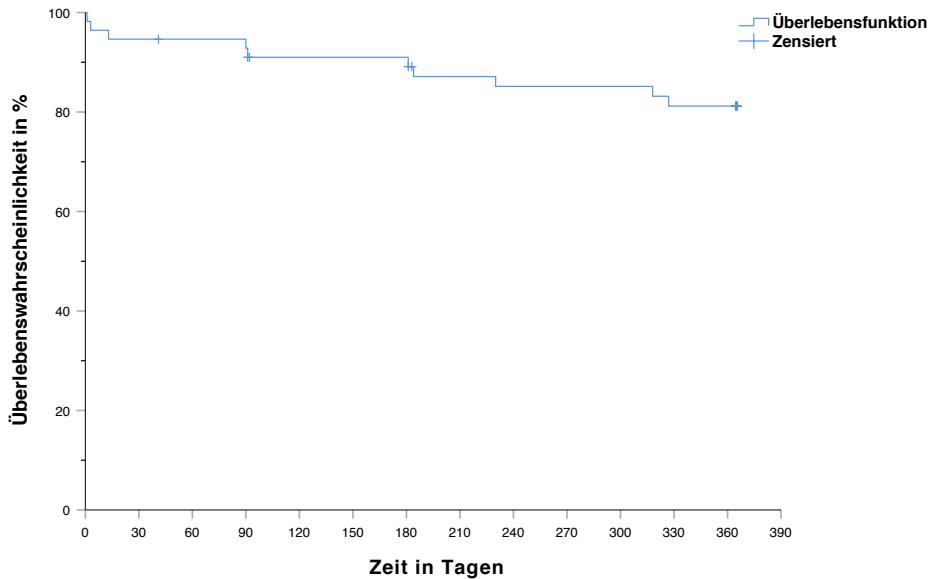
**Abbildung 15: Auftretenswahrscheinlichkeit einer HE bei Vorliegen eines HCC**

Patienten, bei denen vor TIPS-Implantation ein HCC diagnostiziert wurde, hatten signifikant häufiger eine HE im Follow-Up (Log-Rank-Test  $p < 0,001$ ).

### 3.7 Überleben

Unser Kollektiv wurde im Mittel  $260,3 \pm 129,7$  Tage nachbeobachtet. In diesem Zeitraum starben von den 73 Patienten in unserer Studie 10 Patienten, davon drei innerhalb der ersten 30 Tage. Damit ergibt sich eine 30-Tages-Mortalität von 4,1% und ein 1-Jahres-Überleben von 82,1%. Von 17 Patienten (23,3%) lagen keine Informationen über das Überleben vor, da sie aus unbekannten Gründen aus dem Follow-Up ausschieden. Bei den 10 verstorbenen Patienten kam es im Mittel nach  $143,8 \pm 123,5$  Tagen zum Todesfall. Abbildung 16 zeigt die Überlebenszeitanalyse anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.

Die Todesursache war in drei Fällen unbekannt. Bei drei Patienten war die Grunderkrankung bzw. die Folge einer anderen Intervention (Aszitespunktion, TACE) ursächlich, während es in einem Fall durch eine direkte TIPS-assoziierte Komplikation (intra-abdominelle Blutung) zum Tod kam. Eine Sepsis war bei zwei Patienten und ein hypoxischer Hirnschaden bei einem Patienten die Todesursache.

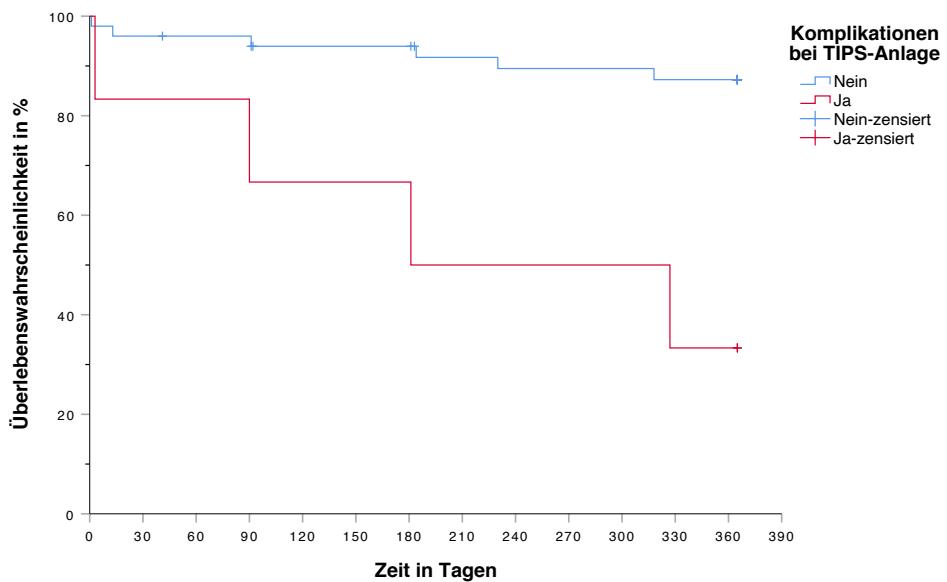


**Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs**

### 3.7.1 Einflussfaktoren auf das Überleben

Das Durchschnittsalter bei TIPS-Anlage war in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit  $56,2 \pm 8,7$  Jahre ähnlich zum Gesamtkollektiv. Auch im Geschlechterverhältnis zeigte sich kein relevanter Unterschied. Mit einem Anteil von 80% lag etwas häufiger eine ethyltoxische Genese der Leberzirrhose vor als im Gesamtkollektiv (69,9%). Kein Unterschied im Überleben zeigte sich bei den Indikationen. Insbesondere die Indikationen Aszites, Varizen oder das HRS zeigten sich nicht als relevanter Einflussfaktor. Auch eine Notfallindikation ( $p = 0,295$ ) oder das Auftreten einer HE im Follow-Up ( $p = 0,589$ ) hatten in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

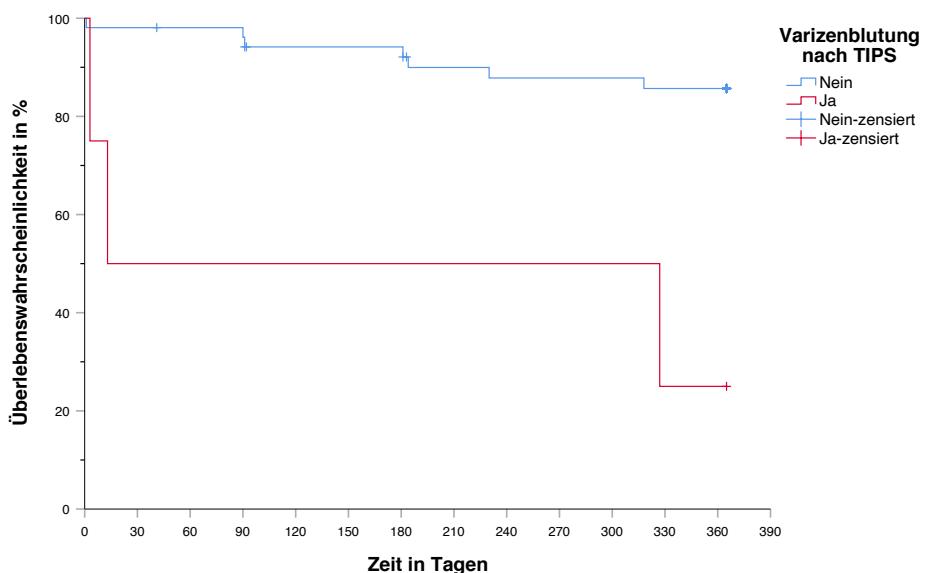
Kam es bei der TIPS-Implantation zu einer Komplikation, hatte dies eine signifikante Auswirkung auf das Überleben, auch wenn die Komplikation selbst zunächst keine klinische Relevanz hatte. Patienten mit periinterventionellen Komplikationen starben während der Nachbeobachtungsperiode signifikant häufiger (Log-Rank-Test  $< 0,001$ ) (siehe Abbildung 17). Von den sieben Patienten, bei denen Komplikationen bei der TIPS-Implantation auftraten, sind vier innerhalb von 12 Monaten verstorben. Bei einem Patienten lagen keine Informationen über das Überleben vor.



**Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Komplikationen**

Patienten, bei denen periinterventionelle Komplikationen auftraten, hatten auch nach mehreren Monaten ein signifikant erhöhtes Sterberisiko (Log-Rank-Test:  $p < 0,001$ )

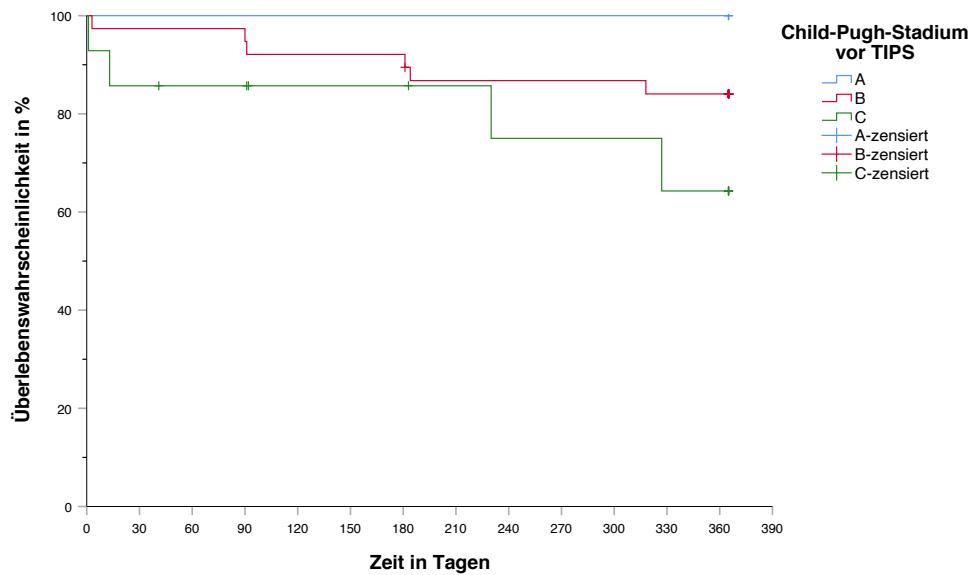
Auch eine Varizenblutung im Follow-Up führte in unserem Kollektiv zu einem signifikant schlechteren Überleben (Log-Rank-Test  $p < 0,001$ ). Insgesamt vier Patienten erlitten eine solche Blutung innerhalb der ersten 12 Monate (siehe Abbildung 18). Von ihnen sind drei verstorben, wobei die Varizenblutung selbst in keinem Fall die direkte Todesursache darstellte.



**Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Varizenblutung**

Patienten, welche im Verlauf eine Varizenblutung hatte, starben signifikant häufiger (Log-Rank-Test  $p < 0,001$ ). Diese war jedoch nie die direkte Todesursache.

Zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation lag bei den verstorbenen Patienten im Mittel ein MELD-Score von  $15,9 \pm 8,4$  und ein Child-Pugh-Score von  $8,7 \pm 1,5$  vor. Vier Patienten befanden sich im Child-Pugh-Stadium C und sechs Patienten im Stadium B. Insgesamt zeigten die verstorbenen Patienten damit im Mittel ein schwereres Krankheitsbild vor der TIPS-Implantation als das Gesamtkollektiv, allerdings war der Unterschied nicht signifikant (siehe auch Abbildung 19).



**Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Child-Pugh-Stadium**

Es zeigte sich ein tendenziell schlechteres 1-Jahres-Überleben, wenn ein höheres Child-Pugh-Stadium vorlag. Der Zusammenhang war jedoch nicht signifikant (Log-Rank-Test  $p = 0,263$ )

## 4 Diskussion

### 4.1 Klinischer und hämodynamischer Erfolg des TIPS

Seit den ersten Versuchen eines portocavalen Shunts im Jahr 1969 (37), hat sich die Technik des TIPS zunehmend als Behandlungsstandard für verschiedene Indikationen durchgesetzt und ist in vielen Fällen den klassischen Behandlungsmethoden, wie z.B. den medikamentösen Therapien oder der Endoskopie, überlegen. Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um die Vor- und Nachteile eines TIPS näher zu untersuchen. Da heutzutage in der Regel nur noch beschichtete Stents verwendet werden, soll im Folgenden – sofern möglich – vor allem mit Studien und Patienten-Kohorten verglichen werden, in denen ebenfalls beschichtete Stents eingesetzt wurden.

In unserer Studie wurden 73 Patienten erfasst, bei denen zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. August 2017 im Universitätsklinikum Regensburg ein TIPS durchgeführt wurde. Das Patientenkollektiv wurde über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet. Der TIPS erwies sich hierbei insgesamt als sehr sichere und effektive Behandlungsmethode zur Therapie der portalen Hypertension und ihrer Komplikationen. Durch die Intervention konnte der PSG und die sonographische erfasste Aszitesmenge signifikant gesenkt werden. Auch in der Therapie der ÖV zeigte sich der TIPS hocheffektiv durch ein signifikant niedrigeres Stadium der Varizen in der ÖGD und eine geringere Blutungsrate. Laborchemisch zeigte sich ein positiver Einfluss durch eine signifikante Verbesserung des Child-Pugh-Scores und des Hämoglobin-Werts sowie einem nichtsignifikanten Angleichen an die Normalwerte für Kreatinin und Albumin. Auch erwies sich der TIPS als sehr sicher. Nur bei 9,6% der Eingriffe traten Komplikationen auf und das 1-Jahres-Überleben war in unserem Kollektiv mit 82,1% sehr hoch.

#### 4.1.1 Hämodynamische Veränderungen

Im Mittel konnte der PSG durch die Intervention um mehr als 50% von  $15,27 \pm 5,10$  mmHg auf  $6,88 \pm 2,66$  mmHg gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Bei sechs Patienten (8,2%) wurde nach der Intervention noch ein klinisch relevanter  $PSG > 10$  mmHg gemessen, wobei nur in einem Fall (1,4%) der Druck mit 13 mmHg über dem für eine Blutung relevanten Schwellenwert von 12 mmHg lag. Auch in diesem Fall konnte jedoch eine deutliche Drucksenkung erreicht werden, da der Ausgangsdruck bei diesem Patienten bei 35 mmHg lag. Verglichen mit anderen Studien wurden insgesamt ähnliche Werte für den PSG gemessen. So lagen in vergleichbaren Studien die Druckwerte vor TIPS-

Implantation zwischen 23,4 und 15,4 mmHg sowie nach der TIPS-Implantation zwischen 11,8 und 6 mmHg (28,49,50,79–81). Als hämodynamischer Therapieerfolg wird im Allgemeinen eine Drucksenkung unter 12 mmHg angesehen, dies wurde in unserer Studie in 94,5% der Fälle erreicht. Dieser Wert lag damit etwas höher als bei anderen Autoren, bei denen Erfolgsraten von 90,1% und 91,4% verzeichnet wurden (28,82).

Zur weiteren Beurteilung der hämodynamischen Veränderungen erfolgte in unserer Studie eine sonographische Messung der  $v_{max}$  der Pfortader vor und nach TIPS-Implantation sowie der  $v_{max}$  des Stents nach der Intervention. Es konnte ein signifikanter Anstieg der Flussgeschwindigkeit in der Pfortader von  $16,9 \pm 11,4$  cm/s vor TIPS-Anlage auf  $40,2 \pm 13,0$  cm/s drei Tage nach der Intervention gemessen werden. Auch nach 12 Monaten blieb die  $v_{max}$  mit  $35,2 \pm 26,9$  cm/s im Normalbereich. Rössle gab 2013 in einer Vergleichsstudie übereinstimmende Werte an: In mehreren Studien seien maximale Flussgeschwindigkeiten der Pfortader von 10 – 20 cm/s vor und 40 – 60 cm/s nach TIPS-Implantation gemessen worden (43). Bei Betrachtung dieser Studien fällt jedoch auf, dass in der Regel die mittlere Flussgeschwindigkeit gemessen wurde und nicht die maximale Flussgeschwindigkeit, was einen direkten Vergleich erschwert (83–85). Lediglich bei Zizka wurde tatsächlich die maximale Flussgeschwindigkeit der Pfortader gemessen, wobei mit  $21 \pm 8,2$  cm/s vor TIPS-Anlage und  $48,0 \pm 16,8$  cm/s nach der Intervention ähnliche Werte wie unserer Studie ermittelt wurden (86).

#### **4.1.2 Komplikationen und Revisionen**

In der Literatur werden Komplikationsraten von ca. 0,5 – 6% bei der TIPS-Anlage beschrieben (28,52,60). In unserem Kollektiv kam es bei 7 Patienten (9,6%) zu periinterventionelle Komplikationen. In einem Fall (1,4%) hatte diese eine direkte Todesfolge. In zwei Fällen kam es zu einer Punktions einer Leberarterie, einmal wurde ein Gallengang punktiert, bei zwei Patienten wurde die Leberkapsel verletzt, wodurch es zu geringfügigen Nachblutungen kam und in einem Fall kam es zu einer Dissektion im rechten Pfortaderast. Diese Komplikationen wurden auch in anderen Studien als häufigste Komplikationen festgestellt (52): In 33% der Fälle wurde die Leberkapsel verletzt, wobei es jedoch nur in 1-2% zu einer intraperitonealen Blutung kam (87,88). In ungefähr 6% der Fälle kam es zu einer Punktions der Leberarterie oder ihrer Äste, allerdings wurde dies nur in ungefähr 2% der Fälle symptomatisch (89). Insgesamt ist die

Komplikationsrate beim TIPS gering, was auch in unserer Studie bestätigt werden konnte, wobei die in unserem Kollektiv erhöhte Komplikationsrate wahrscheinlich auch dem universitären Patientenkollektiv zuzuschreiben ist. Insbesondere schwere Komplikationen und Todesfälle als Interventionsfolge treten jedoch selten auf.

Die Einführung von PTFE-beschichteten Stents führte zu einem deutlichen Rückgang von Shunt-Dysfunktionen. In der Literatur sind Raten von 30 – 70% innerhalb von 12 Monaten beschrieben. In unserem Kollektiv war bei 24,7% der Patienten eine Revision nötig. Eine Dysfunktion oder Thrombose waren hierbei bei 11 Patienten (15,1%) die Ursache. In randomisiert-kontrollierten Studien von Bureau, Perarnau und Sommer und Kollegen wurde untersucht, inwiefern sich beschichtete und unbeschichtete Stents im technischen und klinischen Erfolg unterscheiden. In allen drei Studien wurden signifikant häufiger Shunt-Dysfunktionen (aufgrund einer Intima-Hyperplasie oder einer Thrombose) in den Gruppen mit unbeschichteten Stents festgestellt. Die Angaben variierten hierbei zwischen 44 – 56,1% Dysfunktionen nach 12 Monaten bei unbeschichteten Stents und 13 – 37,6% Dysfunktionen bei PTFE-beschichteten Stents (47,71,82). In keiner dieser Studien wurden jedoch Unterschiede im Überleben oder im Auftreten einer HE beschrieben. In unserer Studie lag die Rate an Shunt-Dysfunktion mit 15,1% demnach im unteren Bereich. Allerdings wurden relativ viele primäre TIPS-Unterfunktionen festgestellt. Dies kann daran liegen, dass in unserem Zentrum die Stents, wie von Fagioli und Kollegen in einer Consensus Conference empfohlen (90), schrittweise mit im Mittel 8,3 Millimeter auf vergleichsweise geringe Durchmesser dilatiert wurden, um den Druck nur so weit wie nötig zu senken und dadurch die HE-Rate zu reduzieren. Bei Bureau und Kollegen lag der Durchmesser im Mittel bei 10,5 Millimeter (beschichtete Stents) bzw. 11,7 Millimeter (unbeschichtete Stents) (47). Zwar wurde in unserer Studie während der Intervention kontrolliert, ob der Druckgradient weit genug gesenkt wurde, möglicherweise war dies durch die tendenziell geringere Dilatationsweite bei einigen Patienten jedoch trotzdem nicht ausreichend, um auch langfristig stabile klinische und hämodynamische Erfolge zu erzielen. In diesen Fällen konnte nachträglich durch das weitere Dilatieren des Stents ein ausreichender Shundurchmesser erreicht werden.

#### 4.1.3 Aszites und Varizen

Der therapierefraktäre Aszites war in unserem Kollektiv mit 45,2% die häufigste Indikation für die TIPS-Implantation. Durch die Intervention konnte die sonographisch erfasste Aszitesmenge signifikant ( $p < 0,001$ ) reduziert werden. In 91,9% der Fälle wurde nach 12 Monaten ein Therapieerfolg mit einem Rückgang des Aszites um mindestens eine Kategoriestufe erreicht. Eine Aszitesfreiheit zeigte sich sogar in 94,6% der nachuntersuchten Patienten. In anderen Studien wurde ein Therapieerfolg für Aszites in 54-100% der Fälle erreicht (49,80,82,91,92). Diese große Schwankungsbreite ist der uneinheitlichen Definition des Therapieerfolgs und der unterschiedlichen Dauer der Nachbeobachtungszeit geschuldet. Während bei Bucsics (49) ein Therapieerfolg dadurch definiert wurde, dass im Verlauf der Nachbeobachtung (Median 94,6 Monate) keine Parazentese durchgeführt wurde, war bei Sommer (82) der Therapieerfolg lediglich als Symptomverbesserung während der 12-monatigen Nachbeobachtung definiert. Da in unserer retrospektiven Studie nicht erfasst werden konnte, ob im Verlauf eine Parazentese durchgeführt wurde, orientierte sich unsere Definition an der klinisch-sonographischen Abnahme der Aszitesmenge.

Lange wurde die Anwendungsempfehlung des TIPS bei therapierefraktärem Aszites trotz deutlichen klinischen Erfolgen dadurch limitiert, dass unklar war, inwiefern sich die Intervention auf das Überleben auswirkt. In zwei Metaanalysen wurde jedoch gezeigt, dass der TIPS nicht nur effektiv in der Aszitestherapie ist, sondern auch das Überleben im Vergleich zu Parazentesen verbessert (51,93). Bemerkenswerterweise scheint die Prognose noch besser zu sein, wenn die TIPS-Implantation möglichst frühzeitig durchgeführt wird, bevor sich Ernährungsmangelzustände aufgrund des Aszites entwickeln (50,51). Diese Daten legen nahe, dass es bereits sinnvoll sein könnte einen TIPS zu erwägen, wenn ein rezidivierender und nicht erst ein therapierefraktärer Aszites vorliegt (88).

Auch in der Therapie der Ösophagusvarizen – in unserem Kollektiv mit 23,3% der Fälle die zweithäufigste Indikation – zeigte sich der TIPS hocheffektiv durch ein signifikant ( $p < 0,001$ ) niedrigeres Stadium der Varizen in der Kontroll-ÖGD sowie eine geringere Blutungsrate. In 90,5% der Fälle mit Varizenblutung konnte eine Reblutung innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums verhindert werden. Eine Verbesserung des Varienstadiums um mindestens eine Stufe gelang in 68,4% der nachuntersuchten Fälle. Dem Autor sind keine Studien bekannt, in denen das Stadium der ÖV vor und nach

TIPS-Anlage endoskopisch kontrolliert und miteinander verglichen wurden, weshalb für unsere Ergebnisse keine Vergleichswerte herangezogen werden konnten. Da in 20,5% der Interventionen zusätzlich eine angiographische Embolisation von klinisch relevanten Varizen durchgeführt wurde, kann nicht differenziert werden, inwiefern der Behandlungserfolg mit Reduktion des Varizenstadiums auf den TIPS selbst, auf die Embolisation oder die Kombination aus beidem zurückgeführt werden kann. Verschiedene Studien zeigten jedoch, dass die Kombination aus TIPS und Embolisation wirksamer eine Reblutung verhindert, als der TIPS alleine (94,95). Es kann also davon ausgegangen werden, dass auch in unserer Studie die Kombination aus beiden Interventionen zu der signifikanten Verbesserung führte.

Ein Therapieversagen mit einer Reblutung zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit Varizenblutung in 9,5% der Fälle. In der Literatur schwanken die Angaben hierzu übereinstimmend zwischen 3,4 – 15% (79,80,96–101). Allerdings unterscheiden sich die Nachbeobachtungszeiträume teilweise erheblich. Auch muss beachtet werden, dass in den meisten Studien ausschließlich Patienten mit der Indikation Varizenblutung aufgenommen wurden, um den TIPS mit einer endoskopischen Therapie und/oder Betablockern vergleichen zu können. In verschiedenen randomisiert-kontrollierten Studien der letzten Jahre (96,97,99,102) zeigte sich, dass der TIPS hierbei effektiver vor einer Reblutung schützte, als die bislang noch zur Sekundärprophylaxe empfohlene Erstlinientherapie, welche aus der Kombination von endoskopischer Bandligatur und nichtselektiven Betablockern besteht (35). Allerdings wurde das Überleben durch den TIPS nicht verbessert und es kam häufiger zu Komplikationen, wie z.B. einer HE. Weitere Studien sind nötig, um einen möglichen und früheren Einsatz des TIPS, sowohl zur Sekundär- auch zur Primärprophylaxe der Varizenblutung, zu klären. Insbesondere sollte hierbei auch das endoskopisch erfasste Varizenstadium zu definierten Zeitpunkten nach TIPS-Anlage kontrolliert und verglichen werden, um den Erfolg des TIPS in der Primärprophylaxe der ÖV-Blutung weiter abschätzen zu können. Unsere Studie gibt hierzu einen ersten Hinweis, da gezeigt werden konnte, dass sich das Stadium der ÖV auch bei Patienten ohne bisherige Varizenblutung verbesserte und damit das Risiko für zukünftige Blutungsereignisse somit vermutlich reduziert wird. Bei isolierten Magenvarizen oder gastroösophagealen Varizen Typ 2 wird die TIPS-Anlage zur Primärprophylaxe einer Blutung bereits als sinnvolle Indikation diskutiert (88,90).

#### **4.1.4 Ernährungszustand**

Eine Unterernährung stellt bei Patienten mit einer Leberzirrhose einen relevanten Risikofaktor dar und verschlechtert das Überleben (103). Insbesondere bildet sich eine Proteinmangel-Ernährung aufgrund eines erhöhten Proteinbedarfs aus, wobei diese auch bei normal- oder übergewichtigen Patienten vorliegen kann, was die Diagnosestellung erschwert (104). In mehreren Studien zeigte sich, dass es nach einer TIPS-Anlage zu einem verbesserten Ernährungszustand und einem Anstieg des Körpergewichts kam (70,105). Auch in unserer Studie konnte ein signifikanter Anstieg des Körpergewichts und des BMI beobachtet werden. Insbesondere bei Patienten mit Untergewicht (BMI < 18,5) vor TIPS-Implantation konnte ein positiver Effekt mit Erreichen des Normalgewichts nach 6 Monaten gezeigt werden. Insgesamt erhöhte sich der Anteil der Patienten mit Normalgewicht (BMI 18,5 – 25) von 25,5% auf 34,6% nach 12 Monaten. Allerdings fiel auch ein höherer Anteil der Patienten mit Adipositas (BMI > 30) im zeitlichen Verlauf auf. Da in unserer Studie nicht differenziert werden konnte, wie sich der Anteil der verschiedenen Gewebe im Körper veränderte, lässt sich kein Rückschluss darüber ziehen, ob auch in dieser Patientengruppe der weitere Gewichtsanstieg positiv im Sinne einer Zunahme der Muskelmasse oder negativ durch einen weiteren Anstieg des Fettanteils gewertet werden kann. In vergleichbaren Studien zeigte sich ebenso im Gesamtkollektiv ein Anstieg des Körpergewichts und des BMI nach 6 und 12 Monaten, wobei dieser Effekt vor allem auf eine Zunahme des Muskelanteils bei gleichbleibendem Körperfettgehalt zurückzuführen war (106,107). Als Ursache wurden eine verbesserte Nährstoffaufnahme, ein größerer Appetit sowie durch den Rückgang von Aszites der geringere Druck auf dem Magen diskutiert. Auch konnten Veränderungen im Adipokin-Haushalt mit einem Anstieg von Adiponektin und einem Abfall von RBP4 festgestellt werden, wodurch eine Verbesserung des Stoffwechsels resultierte (106). Leider wurde jedoch nicht unterschieden, wie sich der Ernährungszustand bei unter-, normal- und übergewichtigen bzw. adipösen Patienten veränderte. In Ergänzung zu unserer Studie wären weitere Studien, die diesen Sachverhalt näher untersuchen, wünschenswert, auch im Hinblick auf eine effektivere Ernährungsberatung nach TIPS-Anlage.

#### **4.1.5 Laborparameter und Scores**

Der Child-Pugh-Score sank im zeitlichen Verlauf im Mittel signifikant und kontinuierlich von 8,6 auf 6,9 ( $p < 0,001$ ) und zeigte damit eine Verbesserung der Leberfunktion an.

Eine ähnliche Änderung des Child-Pugh-Scores nach 12 Monaten konnte bei Sommer und Kollegen erreicht werden (82). Insbesondere kam diese Verbesserung in unserem Kollektiv durch die drastische Abnahme der Aszitesmenge zustande. Allerdings zeigten auch das Albumin und der Quick bzw. INR einen kontinuierlichen, wenn auch nicht signifikanten Anstieg und hatten damit ebenfalls einen Anteil an der Verbesserung des Child-Pugh-Scores. Die ansteigenden Werte von Albumin und Quick weisen auf eine tendenziell verbesserte Synthesefunktion der Leber nach TIPS-Anlage hin. Im Gegensatz dazu kam es zu einer Verschlechterung des Bilirubinwerts mit einem signifikanten Anstieg. Dies könnte dadurch erklärbar sein, dass aufgrund des TIPS ein größeres Blutvolumen an der Leber vorbeigeleitet wird und damit weniger Bilirubin in die Leber gelangt, wo es normalerweise in den Hepatozyten glukuronidiert und im Anschluss über die Galle ausgeschieden wird. Aufgrund der geringeren Leberperfusion ist also ein leichter Anstieg des Bilirubins nach der TIPS-Anlage nicht überraschend. Da der Bilirubin-Wert bei den meisten Patienten nur jedoch geringfügig im Bereich zwischen 2,0 und 3,0 mg/dl anstieg, hatte dies keine Veränderung im Punktwert für die Ermittlung des Child-Pugh-Scores zur Folge.

Auch der MELD-Score und MELD(Na)-Score verbesserten sich in unserer Studie nach der TIPS-Anlage kontinuierlich. Allerdings konnten hierbei keine signifikanten Veränderungen erreicht werden. Dies könnte darin begründet liegen, dass sich die gegensätzliche Entwicklung von INR und Kreatinin, welche tendenziell abfielen, und Bilirubin, welches im Verlauf im Mittel anstieg, teilweise ausglich. Auch fallen die Veränderungen aufgrund der Logarithmierung im MELD-Score geringer ins Gewicht.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass der TIPS einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion mit Verbesserung der Natriumexkretion, der GFR, dem Urinvolumen und dem Kreatinin-Wert hat (27). Da sich auch in unserer Studie der Kreatinin-Wert im Verlauf an die Normwerte annäherte, kann dies auf eine Verbesserung der Nierenfunktion hinweisen, welche tendenziell auch im Rückgang des Aszites klinisch sichtbar wurde. Das Serum-Natrium und der Harnstoff-Wert zeigten jedoch keine signifikanten Veränderungen, wobei beachtet werden muss, dass insbesondere der Harnstoff-Wert nicht bei allen Patienten regelhaft kontrolliert wurde und sich damit die Aussagekraft verringert.

Bei der Betrachtung der Leberenzyme GOT, GPT, AP und Gamma-GT konnte kein klarer Trend festgestellt werden. Während sich GOT und GPT nicht signifikant veränderten, zeigten AP und Gamma-GT gegensätzliche signifikante Kursverläufe. Die alkalische Phosphatase wies postinterventionell zunächst einen signifikanten Anstieg auf und fiel im zeitlichen Verlauf jedoch wieder leicht ab. Die Gamma-GT-Konzentration fiel gegengerichtet nach 3 und 6 Monaten signifikant ab und stieg erst nach 12 Monaten wieder auf den Ausgangswert an. Auch bei der Bewertung der Werte der AP und Gamma-GT muss jedoch beachtet werden, dass diese nicht regelmäßig bei allen Patienten zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt gemessen wurden und die Enzymkonzentrationen im Allgemeinen größeren Schwankungen unterliegen, wodurch die Aussagekraft beeinträchtigt wird.

Im Blutbild konnte beim Hämoglobin-Wert ( $p < 0,001$ ) ein deutlicher und signifikanter Anstieg von im Mittel 10,0 auf 12,1 g/dl über die gesamte Nachbeobachtungsperiode verzeichnet werden, während sich bei den Thrombozyten keine Änderung im Verlauf zeigte. Insbesondere der Anstieg des Hämoglobins kann mit einem verbesserten Allgemeinzustand in Zusammenhang gebracht werden.

## 4.2 Überleben und HE

### 4.2.1 Hepatische Enzephalopathie

Die HE gilt als eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach der TIPS-Anlage, weswegen sie Gegenstand intensiver Forschung ist. In unserem Kollektiv trat bei 32,9% der Patienten nach der TIPS-Implantation eine HE auf. Dabei lag die prozedurassoziierte Komplikationsrate (erstmaliges Auftreten nach der Intervention) bei 27,4%. In der Literatur werden HE-Raten zwischen 9,4% und 52% nach TIPS-Anlage mit PTFE-beschichteten Stents beschrieben (71,79,80,82,96,97,102,108). Diese Angaben schwanken sehr stark, da es keine einheitliche Definition gibt, ab welchem Stadium der HE diese gewertet wird und sich die Indikationen und Nachbeobachtungszeiträume teilweise deutlich unterscheiden. Im Mittel scheint die HE jedoch in ungefähr 30% der Fälle bei beschichteten Stents aufzutreten (27). Da der Shunt-Durchmesser mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer HE korreliert, wird empfohlen den Stent nur so weit wie nötig aufzudilatieren (27,49,90). Insbesondere bei Patienten mit erhöhtem HE-Risiko sollte ein möglichst kleiner Durchmesser gewählt werden. Dies wurde in unserer Studie berücksichtigt, weswegen die HE-Rate möglicherweise

eher im niedrigeren Bereich lag. Pathophysiologisch gesehen werden durch die TIPS-Anlage die Durchblutung sowie die Entgiftungsfunktion der Leber verschlechtert, was das Auftreten einer HE begünstigt. Andererseits führt der TIPS zu einer Verbesserung der Nierenfunktion, des mittleren arteriellen Blutdrucks, des Serum-Natriums und des Ernährungszustands, was wiederum der Entstehung einer HE vorbeugt (43). Während der TIPS in der Aszitestherapie keine höhere HE-Rate verursachte als bei Parazentesen (49–51), ist die Datenlage in der Therapie der Varizenblutung deutlich uneinheitlicher: Bei den Metaanalysen von Luca und Kollegen sowie Burroughs und Vangeli und in der randomisiert-kontrollierten Studie von Sauerbruch und Kollegen kam es in der TIPS-Gruppe signifikant häufiger zu einer HE als in der Kontrollgruppe, welche endoskopisch behandelt wurde (99,109,110). Bei Zhang und Kollegen konnte jedoch in einer aktuellen Metaanalyse kein Unterschied festgestellt werden und auch in den randomisiert-kontrollierten Studien von Lv und Kollegen und Garcia-Pagán und Kollegen wurden keine höheren HE-Raten in den TIPS-Gruppen beobachtet (96–98).

Aktuell wird keine medikamentöse Prophylaxe, beispielsweise mit Rifaximin oder Lactulose, nach der TIPS-Anlage empfohlen (90). Rifaximin und Lactulose werden leitliniengerecht neben verzweigtkettigen Aminosäuren jedoch erfolgreich in der Therapie der HE eingesetzt (111), während eine aktuelle Metaanalyse von Varakanahalli einen Nutzen von L-Ornithin-L-Aspartat in der Sekundärprophylaxe zeigte (112).

In den meisten Fällen reicht eine medikamentöse Therapie aus, um die HE zu therapieren. Gelingt dies nicht oder handelt es sich um eine chronische oder rezidivierende HE, kann mithilfe eines uhrglasförmigen Stents, der innerhalb des TIPS platziert wird, der Durchmesser und damit auch das Shuntvolumen reduziert werden (113). Allerdings kommt es hierbei häufig wieder zu verstärkten Komplikationen der portalen Hypertonie, wie Varizenblutungen oder Aszites, weswegen diese Maßnahme gründlich abgewogen werden muss. In unserem Kollektiv wurden bei drei Patienten (4,1%) eine Revision mit TIPS-Verkleinerung aufgrund einer primären Überfunktion des TIPS mit konsekutiver HE durchgeführt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Rössle und Kollegen, demzufolge eine Shuntverkleinerung bei ca. 3% der Patienten nötig ist (27).

In verschiedenen Studien in denen nach Prädiktoren für eine HE gesucht wurde, wurden am häufigsten ein höheres Alter, ein niedriger Druckgradient, ein hoher Child-Pugh-Score und eine vorherige HE genannt (67–69,114). Seltener wurden ein niedriges Serum-Natrium, ein niedriger Albumin-Wert sowie ein hoher Kreatinin- und

Bilirubin-Wert als Prädiktor beschrieben (43,115–117). In unserer Studie trat eine HE tendenziell häufiger bei Männern und bei höherem Alter auf, wobei dieser Zusammenhang nicht signifikant war. In Bezug auf die Ätiologie, Indikation und das vorherige Auftreten einer HE konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Auch ein schlechteres Ergebnis in einem psychometrischen Test vor der TIPS-Implantation eignete sich nicht als Prädiktor einer HE.

Allerdings gab es einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen eines HCC ( $p < 0,001$ ). Patienten, bei denen ein HCC vorlag, entwickelten signifikant häufiger eine HE als Patienten ohne HCC. Dieser Zusammenhang wurde bisher kaum untersucht. Lediglich Yao und Kollegen beschrieben eine höhere HE-Rate bei Patienten, welche mit TACE oder TAE bei HCC behandelt wurden (118). Als Ursache wurden der zusätzliche Gewebeschaden und die schlechtere Durchblutung in der Leber durch die Intervention angegeben. Da auch in unserem Kollektiv einige Patienten mit HCC mit einer TACE therapiert wurden, könnte dieser Pathomechanismus auch in unserer Studie relevant sein. Außerdem wurde die HE in den letzten Jahren als Komplikation bei der seltenen Unterform eines fibrolamellären HCC bekannt (119,120). Dass ein HCC im Allgemeinen zu einer höheren HE-Rate führt, könnte damit erklärt werden, dass bei Vorliegen eines HCC die Leberfunktion noch weiter eingeschränkt ist als bei einer Leberzirrhose allein. Auch kann es durch den Tumor zu einer zusätzlichen portosystemischen Shunt-Bildung kommen (121). Unsere Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die Indikationsstellung bei HCC-Patienten möglicherweise noch strenger gehandhabt werden sollte als bisher und gibt einen Anlass, weitere Studien zu diesem Zusammenhang durchzuführen.

#### **4.2.2 Überleben**

Das 1-Jahres-Überleben betrug in unserem Kollektiv 82,1%, was im Vergleich mit anderen Studien im mittleren Bereich lag. Die Angaben hierzu variieren in der Literatur zwischen 65,6% und 93% seit der Einführung gecoverteter Stents, wobei in den meisten Studien nur Patienten einer Indikation (entweder Aszites oder Varizen) aufgenommen wurden (49,50,71,79,96,97).

Auch die 30-Tages-Mortalität war im Vergleich zu anderen Studien mit 4,1% niedrig. Bei Hausegger und Kollegen zeigte sich eine 30-Tages-Mortalität von 9,9%. Hier wurden diese Todesfälle am ehesten einem Leber- oder Multiorganversagen

zugeschrieben (79). In unserer Studie konnte nur ein Todesfall innerhalb der ersten 30 Tage direkt als Folge der Intervention gewertet werden.

In mehreren Studien wurde nach prognostischen Faktoren gesucht, die das Überleben beeinflussen. Hierbei wurden vor allem folgende Parameter genannt: Der Child-Pugh-Score und der MELD-Score sowie deren einzelne Bestandteile, das Alter, der PSG, das Vorliegen eines HCC und die Indikation Varizenblutung (9,13,52,73). Übereinstimmend damit konnte in unserer Untersuchung ein Zusammenhang zwischen einer tendenziell schwereren Erkrankung mit hohem MELD- und Child-Pugh-Score und dem Überleben gefunden werden, wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war. Keiner der verstorbenen Patienten befand sich im Child-Pugh-Stadium A und der MELD-Score lag mit 15,9 vor TIPS-Anlage im Mittel um 2,5 Punkte höher als im Gesamtkollektiv.

Kein Zusammenhang konnte hingegen zwischen dem Überleben und der Ätiologie, Indikation, Alter, Geschlecht sowie dem Auftreten einer HE festgestellt werden.

Es zeigte sich jedoch, dass Patienten mit periinterventionellen Komplikationen im Verlauf signifikant häufiger starben ( $p < 0,001$ ), wobei kein direkter Zusammenhang zwischen der Art der Komplikation und der Todesursache gefunden werden konnte.

Außerdem stellten wir fest, dass Patienten, welche nach der TIPS-Anlage eine Varizenblutung hatten, signifikant häufiger starben ( $p < 0,001$ ). Dies überrascht nicht, da es insbesondere bei Patienten mit besonders schwerer Grunderkrankung oder einem Therapieversagen des TIPS zu einer Varizenblutung nach der Intervention kommt. Diese Patienten haben deshalb auch unabhängig von der Blutung selbst, welche ein lebensbedrohliches Ereignis darstellt und den Gesundheitszustand des Patienten zusätzlich verschlechtert, ein höheres Risiko zu sterben.

Bei der Frage, ob der TIPS das Überleben im Vergleich zur Standardtherapie verbessert, wird meist nach der Indikation Aszites oder Varizenblutung unterschieden. In unserer Studie konnte kein Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit diesen Indikationen festgestellt werden. In der Literatur verbesserte der TIPS das Überleben bislang nur bei Aszites (51,93), jedoch nicht bei der Indikation einer Varizenblutung (96,98,99,102).

In einer neuen retrospektiven Kohortenstudie von Rajesh und Kollegen (122) wurden nun Patienten mit „vorzeitiger“ TIPS-Anlage mit Patienten verglichen, welche eine konventionelle TIPS-Anlage erhielten, sowie mit Patienten, welche eine Standardtherapie mit Medikamenten und Parazentesen bzw. endoskopischer Ligatur bekamen. Die

vorzeitige TIPS-Anlage war definiert als TIPS-Anlage bei Patienten mit erstmaliger Manifestation einer Komplikation der Portalen Hypertonie, wie einem punktionsbedürftigen Aszites oder einer akuten Varizenblutung. Die konventionelle TIPS-Anlage wurde definiert als TIPS-Anlage nach rezidivierendem oder refraktärem Aszites oder einer Re-blutung bzw. unkontrollierter Varizenblutung. Im Vergleich mit der Standardtherapie zeigte sich in der Gruppe der vorzeitigen TIPS-Anlage kein Unterschied bezüglich des Überlebens, jedoch war die Hospitalisierungsrate geringer und die Patienten hatten weniger Rezidive. Im Vergleich mit der Gruppe der konventionellen TIPS-Anlage wurde jedoch in dieser Studie das Überleben durch die vorzeitige TIPS-Anlage verbessert. Auch Patienten in der Subgruppe mit der Indikation Varizenblutung konnten vom vorzeitigen TIPS mit einem besseren Überleben profitieren.

#### **4.3 Limitationen der Studie**

Unsere Daten wurden retrospektiv in einem Zentrum gesammelt. Hierdurch ergibt sich eine geringere Aussagekraft im Vergleich zu einer prospektiven oder multizentrischen Studie. Da von vielen Patienten nicht alle Daten vollständig erhoben werden konnten, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig. Das hohe Lost-to-Follow-Up wurde möglicherweise dadurch bedingt, dass das Universitätsklinikum Regensburg in einem sehr großen Einzugsgebiet liegt und einige Patienten deshalb die Nachuntersuchungen heimnahm durchführen ließen.

Da die Studie in einem tertiären Zentrum für schwerste Lebererkrankungen durchgeführt wurde, präsentierte sich ein ungefiltertes und zum Teil schwer krankes Patientenkollektiv. Bei einigen Patienten wurde die TIPS-Implantation trotz Kontraindikationen als Ultima Ratio oder aufgrund seltener Indikationen durchgeführt. Es erfolgte auch bei diesen Patienten kein Ausschluss aus der Studie, wodurch sich zwar ein sehr heterogenes Patientenkollektiv ergab, dass sich teilweise schwer mit denen anderer Studien vergleichen lässt, jedoch spiegeln unsere Daten damit andererseits auch besonders gut die Realität wider.

Des Weiteren sind die folgenden Variablen subjektiv und/oder untersucherabhängig erfasst: Die sonographische Untersuchung zur Aszitesmenge und der maximalen Flussgeschwindigkeit in Pfortader und Stent, der Grad der Ösophagusvarizen in der endoskopischen Kontrolle, das Vorliegen und der Grad der hepatischen Enzephalopathie sowie die Messung des portosystemischen Druckgradienten.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Der TIPS hat als interventionelle Methode das Ziel den portalvenösen Blutfluss teilweise an der Leber vorbeizuleiten, um den portosystemischen Druckgradienten zu reduzieren und damit die Gefahr von Komplikationen der portalen Hypertonie zu vermindern. Insbesondere in der Behandlung des therapierefraktären Aszites und der rezidivierenden Varizenblutung hat sich der TIPS bislang bewährt.

In dieser retrospektiven Studie wurden 73 Patienten des Universitätsklinikums Regensburg über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet, bei denen zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. August 2017 ein TIPS durchgeführt wurde. Es wurden sowohl klinische als auch hämodynamische und laborchemische Parameter ausgewertet, um folgende zentrale Fragen in dieser Arbeit zu beantworten:

- Wie erfolgreich ist der TIPS in der Kontrolle der portalen Hypertension und ihrer Komplikationen der Aszites- und Varizenbildung?
- Kommt es zu einer Verbesserung des Ernährungszustands und der Laborparameter?
- Wie hoch ist die Komplikationsrate und das 1-Jahres-Überleben?
- Gibt es bei den vorangegangenen Fragen relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Ätiologien, Indikationen und Schweregraden der Erkrankungen?
- Lassen sich prädiktive Parameter zur Auftretenswahrscheinlichkeit einer hepatischen Enzephalopathie und dem 1-Jahres-Überleben finden?

Der TIPS erwies sich in unserer Studie als effektive Behandlungsmethode zur Therapie der portalen Hypertension und ihrer Komplikationen. Durch die Intervention konnte sowohl der PSG als auch die sonographisch erfasste Aszitesmenge signifikant gesenkt werden. Auch in der Therapie der ÖV zeigte sich der TIPS erfolgreich durch ein signifikant niedrigeres Stadium der Varizen in der ÖGD und eine geringe Reblutungsrate innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums.

Außerdem konnte ein signifikanter Anstieg des Körpergewichts und des BMI beobachtet werden. Insbesondere bei Patienten mit Untergewicht vor der TIPS-Implantation konnte ein positiver Effekt mit Erreichen von Normalgewicht nach bereits 6 Monaten gezeigt werden. Laborchemisch zeigte sich ein positiver Einfluss des TIPS auf die Leberfunktion und den Allgemeinzustand durch eine signifikante Verbesserung des

Child-Pugh-Scores bzw. -Stadiums und des Hämoglobin-Werts sowie einem nichtsignifikanten Angleichen an die Normalwerte bei Kreatinin und Albumin. Das Bilirubin stieg im zeitlichen Verlauf signifikant an, während die Leberenzyme GOT und GPT keine signifikanten Änderungen innerhalb eines Jahres zeigten.

Insgesamt erwies sich der TIPS als sichere Therapieoption. Periinterventionelle Komplikationen traten selten auf, die Revisionsrate war gering und das 1-Jahres-Überleben in unserem schwerkranken Patientenkollektiv sehr hoch. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem tendenziell höherem MELD- und Child-Pugh-Score und einem schlechteren Überleben, wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war. Zwischen den verschiedenen Indikationen, insbesondere dem Aszites und der Varizenblutung, konnte kein Unterschied im Überleben festgestellt werden. Auch bezüglich der Ätiologie, dem Alter, dem Geschlecht und dem postinterventionellen Auftreten einer HE wurden keine Unterschiede bezüglich des Überlebens verzeichnet. Allerdings zeigte sich, dass Patienten mit periinterventionellen Komplikationen und Patienten, die nach der TIPS-Anlage eine Varizenblutung hatten, eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten.

Entsprechend den bisherigen Erkenntnissen zum TIPS stellten auch wir in unserer Studie eine hohe Rate an HE fest. In den meisten Fällen konnte diese jedoch medikamentös kontrolliert werden, ohne dass eine weitere Intervention nötig wurde.

Die HE trat tendenziell häufiger bei Männern und bei höherem Alter auf, wobei dieser Zusammenhang nicht signifikant war. In Bezug auf die Ätiologie, Indikation und das vorherige Auftreten einer HE konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Auch zwei psychometrische Tests vor der TIPS-Implantation eigneten sich nicht als Prädiktor einer HE.

Allerdings gab es in unserer Studie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen eines HCC. Patienten, bei denen ein HCC vorlag, entwickelten signifikant häufiger eine HE als Patienten ohne HCC. Bisherige Untersuchungen in diese Richtung liegen kaum vor. Als Pathomechanismus ist eine verstärkte Leberschädigung bei Patienten, welche mit TACE behandelt werden oder ein verstärkter portosystemischer Shunt durch das HCC vorstellbar. Unsere Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die Indikationsstellung bei HCC-Patienten möglicherweise noch strenger gehandhabt werden sollte als bisher und gibt einen Anlass, weitere Studien diesbezüglich durchzuführen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sabin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978;31:395–414.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New-York: McGraw-Hill Medical; 2012. 2592–2602 p.
3. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Dtsch Ärztebl Int*. 2013;110(6):85–91.
4. Bläker H, Theuer D, Otto HF. Pathologie der Leberzirrhose und der portalen Hypertension. *Radiol*. 2001;41(10):833–9.
5. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209–2018.
6. Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: Signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci*. 2003;8:69–77.
7. Blum HE, Müller-Wieland D, Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. 10th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 958–985 p.
8. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838–51.
9. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31.
10. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Miguel B, Rimola A, et al. Compensated Cirrhosis : Natural History and Prognostic Factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122–8.
11. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.
12. Pugh RNH, Murray-Lyon M, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–9.
13. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864–71.
14. Kamath P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–70.
15. Wiesner R. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation.

Liver Transpl. 2001;7(7):567–80.

16. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Edwards E. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018–26.
17. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005;11(3):336–43.
18. Elwir S, Lake J. Current Status of Liver Allocation in the United States. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;12(3):166–70.
19. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, Vogelaar S, Pirenne J, Alwayn IPJ, et al. Refitting the Model for End-Stage Liver Disease for the Eurotransplant Region. *Hepatology.* 2021;351–61.
20. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2254–61.
21. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1166–75.
22. Wright AS, Rikkers LF. Current Management of portal hypertension. *J Gastointestinal Surg.* 2005;9(7):992–1005.
23. Al-Nakshabandi N. The role of ultrasonography in portal hypertension. *Saudi J Gastroenterol.* 2006;12(3):111–7.
24. Iranpour P, Lall C, Houshyar R, Helmy M, Yang A, Choi J-I, et al. Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview. *Ultrasonography.* 2016;35(1):3–12.
25. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology.* 1985;5(3):419–24.
26. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites : Pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:902–11.
27. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: A critical update. *Gut.* 2010;59(7):988–1000.
28. Fanelli F. The Evolution of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Tips. *ISRN Hepatol.* 2014;1–12.
29. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock laura j v, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a

- consensus document. *Hepatology*. 1994;32:142–53.
30. Tandon P, Garcia-tsao G. Bacterial Infections, Sepsis and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:26–42.
31. Morrow CS, Kantor M, Armen RN. Hepatic Hydrothorax. *Ann Intern Med*. 1958 Jul 1;49(1):193–203.
32. Kiafar C, Gilani N. Hepatic hydrothorax : Current concepts of pathophysiology and treatment options. *Ann Hepatol*. 2008;7(4):313–20.
33. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL. Definition and diagnostic criterial of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164–76.
34. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, Prevention and Treatment of Hepatorenal Syndrom in Cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310–8.
35. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–52.
36. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(10):1237–48.
37. Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology*. 1969;92(5):1112–4.
38. Gutierrez OH, Burgener FA. Production of Nonsurgical Portosystemic Venous Shunts in Dogs by Transjugular Approach. *Radiology*. 1979;130(2):507–9.
39. Colapinto R, Stronell R, Birch SJ, Langer B, Blendis LM, Greig PD, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J*. 1982;126:267–8.
40. Gordon JD, Colapinto RF, Abecassis M, Makowka L, Langer B, Blendis LM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a nonoperative approach to life-threatening variceal bleeding. *Can J Surg J Can Chir*. 1987;30(1):45–9.
41. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Garcia F, Tio FO. Expandable Intrahepatic Portacaval Shunt Stents: Early Experience in the Dog. *Am J Roentgenol*. 1985;145:821–5.
42. Palmaz JC, Sibbitt RR, Tio FO, Kopp DT, Schwesinger W, Lancaster JL, et al. Expandable Intrahepatic Portacaval Shunt Stents in Dogs with Chronic Portal Hypertension. *Am J Roentgenol*. 1986;147:1251–4.
43. Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol*. 2013;59(5):1081–93.
44. Rössle M, Richter GM, Noedlge G, Siegerstetter V, Palmaz JC, Wenz W, et al.

Der intrahepatische portosystemische Shunt. Erste klinische Erfahrungen bei Patienten mit Leberzirrhose. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989;114:1511–6.

45. Perarnau JM, Noedlge G, Rossle M. Intrahepatic portacaval anastomosis by the transjugular approach. Use of the Palmaz endoprosthesis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1991 Nov;20(36):1770–2.
46. Schiffman ML, Jeffers L, Hoffnagle JH, Tralka TS. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Treatment of Portal Hypertension and Its Complications : A Conference Sponsored by the National Digestive Diseases Advisory Board. *Hepatology.* 1995;22(5):1591–7.
47. Bureau C, Garcia-Pagán JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved Clinical Outcome Using Polytetrafluoroethylene-Coated Stents for TIPS: Results of a Randomized Study. *Gastroenterology.* 2004;126(2):469–75.
48. Casadaban LC, Parvinian A, Minocha J, Lakhoo J, Grant CW, Ray CE, et al. Clearing the Confusion over Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: Incidence, Prognostic Factors, and Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci.* 2015;60(4):1059–66.
49. Bucsics T, Hoffman S, Grünberger J, Schoder M, Matzek W, Stadlmann A, et al. ePTFE-TIPS vs repetitive LVP plus albumin for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2018;38:1036–44.
50. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology.* 2017;152(1):157–63.
51. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Ascites: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology.* 2007;133(3):825–34.
52. Strunk H, Marinova M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature. *Fortschr Röntgenstr.* 2018;190:701–11.
53. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari Syndrome: Long-Term Results and Prognostics Factors in 124 Patients. *Gastroenterology.* 2008;135(3):808–15.
54. Kori I, Bar-Zohar D, Carmiel-Haggai M, Samuels D, Nakache R, Oren R, et al. Budd-Chiari Syndrome and Acute Portal Vein Thrombosis: Management by a Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) and Portal Vein Interventions via a

- TIPS. J Gastrointest Surg. 2006;10(3):417–21.
55. Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane MH, Centanaro M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, Mechanical Aspiration Thrombectomy, and Direct Thrombolysis in the Treatment of Acute Portal and Superior Mesenteric Vein Thrombosis. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2007;30:1070–4.
56. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut.* 2000;47:288–95.
57. Tsauo J, Weng N, Ma H. Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in the Management of Hepatopulmonary Syndrome: A Systemic Literature Review. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(9):1266–71.
58. Tsauo J, Shin JH, Han K, Yoon H-K, Ko G-Y, Ko H-K, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Treatment of Chylothorax and Chylous Ascites in Cirrhosis: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(1):112–6.
59. Boyer TD, Haskal ZJ. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: Update 2009. *Hepatology.* 2010;51(1):808–15.
60. Ripamonti R, Ferral H, Alonso M, Patel NH. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt – Related Complications and Practical Solutions. *Semin Interv Radiol.* 2006;23(2):165–76.
61. Rössle M, Sellinger M. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt. *Acta Chir Austriaca.* 1993;25(3):165–8.
62. Butterworth RF. The Neurobiology of Hepatic Encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16(3):235–44.
63. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):9.
64. Zhan T, Stremmel W. The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2012;109(10):180–7.
65. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2009;50(6):2014–21.
66. Riggio O, Nardelli S, Moscucci F, Pasquale C, Ridola L, Merli M. Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Liver Dis.*

2012;16(1):133–46.

67. Riggio O, Merli M, Pedretti G, Servi R, Meddi P, Lionetti R, et al. Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Incidence and Risk Factors. *Dig Dis Sci.* 1996;41(3):578–84.
68. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagán JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology.* 1998;114(6):1296–303.
69. Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(6):943–51.
70. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Shiffman ML. The Natural History of Portal Hypertension After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Gastr.* 1997;112:889–98.
71. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, D'Alterioche L, Borentain P, Saliba F, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2014;60(5):962–8.
72. Haskal ZJ, Ring EJ, LaBerge J, Peltzer MY, Radosevich PM, Doherty MM, et al. Role of Parallel Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Patients with Persistent Portal Hypertension. *Radiology.* 1992;185:813–7.
73. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing K-A, Sudhop T, Schild HH, et al. Comparison of Meld, Child-Pugh, and Emory Model for The Prediction of Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1167–74.
74. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A Comparison of Paracentesis and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting in Patients with Ascites. *N Engl J Med.* 2000;342(23):1701–7.
75. Haskal ZJ, Martin L, Cardella JF, Cole PE, Drooz A, Grassi CJ, et al. Quality Improvement Guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *2001;12(2):131–6.*
76. Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TWI. Serum Bilirubin and Early Mortality after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Results of a Multivariate Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(2):155–61.
77. Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular

- intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology*. 2000;118(1):138–44.
78. Ferral H, Vasan R, Speeg KV, Serna S, Young C, Postoak DW, et al. Evaluation of a Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Elective TIPS Procedures. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(11):1103–8.
79. Hausegger KA, Karel F, Georgieva B, Tauss J, Portugaller H, Deutschmann H, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation with the Viatorr Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Stent-Graft. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(3):239–48.
80. Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered Nitinol Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation: 3-year Experience. *Radiology*. 2004;231(3):820–30.
81. Heinzow HS, Lenz P, Köhler M, Reinecke F, Ullerich H, Domschke W, et al. Clinical outcome and predictors of survival after TIPS insertion in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(37):5211–8.
82. Sommer CM, Gockner TL, Stampfli U, Bellemann N, Sauer P, Ganten T, et al. Technical and clinical outcome of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: Bare metal stents (BMS) versus viatorr stent-grafts (VSG). *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2273–80.
83. Lafortune M, Martinet JP, Denys A, Patriquin H, Dauzat M, Dufresne MP, et al. Short- and long-term hemodynamic effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: a Doppler/manometric correlative study. *Am J Roentgenol*. 1995;164(4):997–1002.
84. Haag K, Rössle M, Ochs A, Huber M, Siegerstetter V, Olschewski M, et al. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *Am J Roentgenol*. 1999;172(3):631–5.
85. Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau J-M, et al. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt Procedure for Variceal Bleeding. *N Engl J Med*. 1994;330(3):165–71.
86. Zizka J, Eliáš P, Krajina A, Michl A, Lojík M, Ryška P, et al. Value of Doppler Sonography in Revealing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Malfunction: A 5-Year Experience in 216 Patients. *Am J Roentgenol*. 2000;175(1):141–8.
87. Ripamonti R, Ferral H, Alonzo M, Patel NH. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt – Related Complications and Practical Solutions. *Semin Interv Radiol*. 2006;23(2):165–76.

88. Vizzutti F, Schepis F, Arena U, Fanelli F, Gitto S, Aspite S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Intern Emerg Med.* 2020;15(1):37–48.
89. Haskal ZJ, Cope C, Shlansky-Goldberg RD, Soulen MC, Baum RA, Redd DCB, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt–related Arterial Injuries: Prospective Comparison of Large- and Small-Gauge Needle Systems. *J Vasc Interv Radiol.* 1995;6(6):911–5.
90. Fagioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P, et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis.* 2017;49(2):121–37.
91. Lodato F, Berzigotti A, Lisotti A, Azzaroli F, Mosconi C, Giampalma E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement for refractory ascites: a single-centre experience. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(12):1494–500.
92. Maleux G, Nevens F, Wilmer A, Heye S, Verslype C, Thijs M, et al. Early and long-term clinical and radiological follow-up results of expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *Eur Radiol.* 2004;14(10):1842–50.
93. D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;129(4):1282–93.
94. Chen S, Li X, Wei B, Tong H, Zhang M-G, Huang Z-Y, et al. Recurrent Variceal Bleeding and Shunt Patency: Prospective Randomized Controlled Trial of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Alone or Combined with Coronary Vein Embolization. *Radiology.* 2013;268(3):900–6.
95. Tesdal IK, Filser T, Weiss C, Holm E, Dueber C, Jaschke W. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Adjunctive Embolotherapy of Gastroesophageal Collateral Vessels in the Prevention of Variceal Rebleeding. *Radiology.* 2005;236(1):360–7.
96. Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Hepatology.* 2017;0:1–13.
97. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT

- surveillance study. *J Hepatol.* 2013;58(1):45–50.
98. Zhang H, Zhang H, Li H, Zhang H, Zheng D, Sun C ming, et al. TIPS versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in cirrhosis: A meta-analysis update. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci.* 2017;37(4):475–85.
99. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, et al. Prevention of Rebleeding from Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology.* 2015;149(3):660–8.
100. Escorsell À, Bañares R, García-Pagán JC, Gilabert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: A randomized controlled trial: TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: A randomized controlled trial. *Hepatology.* 2002;35(2):385–92.
101. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal Splenorenal Shunt Versus Transjugular Intrahepatic Portal Systematic Shunt for Variceal Bleeding: A Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1643–51.
102. Holster L, Tjwa ETTL, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, et al. Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Versus Endoscopic Therapy +  $\beta$ -blocker for Prevention of Variceal Rebleeding. *Hepatology.* 2016;63(2):581–9.
103. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2001;17(6):445–50.
104. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27(1):239–47.
105. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein K-H, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent–Shunt Procedure for Refractory Ascites. *N Engl J Med.* 1995;332(18):1192–7.
106. Thomsen KL, Sandahl TD, Holland-Fischer P, Jessen N, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Changes in adipokines after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt indicate an anabolic shift in metabolism. *Clin Nutr.* 2012;31(6):940–5.
107. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol.* 2004;40(2):228–33.
108. Bari K, Garcia-Tsao G, Rössle M, Ochs A, Rössle M, Haag K, et al. The

- Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent–Shunt Procedure for Refractory Ascites. *World J Gastroenterol.* 2013;41(11):1166–75.
109. Luca A, D’Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for Prevention of Recurrent Bleeding in Patients with Cirrhosis: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Radiology.* 1999;(2):411–21.
110. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt versus Endoscopic Therapy: Randomized Trials for Secondary Prophylaxis of Variceal Bleeding: an Updated Meta-Analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(3):249–52.
111. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):221–5.
112. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, Sachdeva S, Dahale AS. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(8):951–8.
113. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of Refractory Hepatic Encephalopathy After Insertion of TIPS: Long-Term Results of Shunt Reduction With Hourglass-Shaped Balloon-Expandable Stent-Graft. *Am J Roentgenol.* 2009;193(6):1696–702.
114. Rössle M, Deibert P, Haag K, Ochs A, Olschewski M, Siegerstetter V, et al. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet.* 1997;349(9058):1043–9.
115. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol.* 2005;42(5):674–9.
116. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, Natural History, and Risk Factors of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Grafts. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2738–46.
117. Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration: Risk factors for hepatic encephalopathy. *Liver Int.* 2010;30(8):1137–42.

118. Yao J, Zuo L, An G, Yue Z, Zhao H, Wang L, et al. Risk Factors for Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015;24(3):301–7.
119. Thakral N, Simonetto DA. Hyperammonemic encephalopathy: An unusual presentation of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(1):74–7.
120. Surjan RCT, Santos ES dos, Silveira S do P, Makdissi FF, Machado MAC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma-related hyperammonemic encephalopathy: Up to now and next steps. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(2):231–2.
121. Ngan H, Peh WCG. Arteriovenous Shunting in Hepatocellular Carcinoma: Its Prevalence and Clinical Significance. *Clin Radiol.* 1997;52:36–40.
122. Rajesh S, Philips CA, Betgeri SS, George T, Ahamed R, Mohanan M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement at index portal hypertensive decompensation (anticipant TIPS) in cirrhosis and the role of early intervention in variceal bleeding and ascites. *Indian J Gastroenterol.* 2021;361–72.

## **Anhangsverzeichnis**

<b>Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>Anhang 2: Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>Anhang 3: Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>Anhang 4: Danksagung .....</b>	<b>79</b>

## Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADH	Antidiuretisches Hormon
AP	Alkalische Phosphatase
BCS	Budd-Chiari-Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
FHVP	Free hepatic venous pressure
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase (=AST, Aspartat-Amino-Transferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (=ALT, Alanin-Amino-Transferase)
HVPG	Hepatovenous pressure gradient
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NO	Stickstoffmonoxid
NV	Nierenversagen
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
ÖV	Ösophagusvarizen
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSG	Portosystemischer Druckgradient
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	Spontan-bakterielle Peritonitis
TACE/TAE	Transarterielle Chemoembolisation/Embolisation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

UKR	Universitätsklinikum Regensburg
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
$V_{\max}$	Maximale Flussgeschwindigkeit
VOD	Veno-occlusive Disease
WHVP	Wedged hepatic venous pressure

## Anhang 2: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TIPS-Implantation .....	19
Abbildung 2: Darstellung der Patientensuche .....	23
Abbildung 3: Analyse-Zeitpunkte .....	24
Abbildung 4: Häufigkeiten der Indikationen .....	29
Abbildung 5: Änderung des portosystemischen Druckgradienten .....	32
Abbildung 6: Stadium der ÖV vor und nach TIPS-Implantation.....	35
Abbildung 7: Aszitesmenge im zeitlichen Verlauf .....	36
Abbildung 8: $v_{max}$ der Pfortader (links) und $v_{max}$ des Stents (rechts).....	37
Abbildung 9: BMI im zeitlichen Verlauf .....	38
Abbildung 10: Laborwerte im Verlauf: AP, Gamma-GT, Bilirubin und Kreatinin .....	40
Abbildung 11: Laborwerte im Verlauf: Albumin und Hämoglobin.....	41
Abbildung 12: Child-Pugh-Stadium vor TIPS-Anlage und nach 12 Monaten.....	41
Abbildung 13: Prognosescores im Verlauf: MELD-, MELD(Na)- und Child-Pugh-Score .....	42
Abbildung 14: Auftretenswahrscheinlichkeit einer HE .....	43
Abbildung 15: Auftretenswahrscheinlichkeit einer HE bei Vorliegen eines HCC .....	45
Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs .....	46
Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Komplikationen .....	47
Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Varizenblutung.....	47
Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Child-Pugh-Stadium.....	48

## **Anhang 3: Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ursachen der Leberzirrhose.....	6
Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation .....	8
Tabelle 3: West-Haven-Kriterien.....	20
Tabelle 4: Erhobene Parameter zum Zeitpunkt 1 .....	25
Tabelle 5: Erhobene Parameter zu allen vier Zeitpunkten.....	26
Tabelle 6: Zeitpunkt unabhängig erhobene Parameter.....	27
Tabelle 7: Beschreibung des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 8: Radiologische Interventionsdaten.....	33
Tabelle 9: Stadium der ÖV vor und nach TIPS-Implantation .....	34
Tabelle 10: Aszitesmenge im zeitlichen Verlauf .....	36
Tabelle 11: $v_{max}$ von Pfortader und Stent im zeitlichen Verlauf.....	37
Tabelle 12: Körpergewicht und BMI.....	38
Tabelle 13: Revisionen – Gründe und Häufigkeiten .....	39
Tabelle 14: Laborwerte im zeitlichen Verlauf .....	42

## **Anhang 4: Danksagung**

Ich möchte mich hiermit ganz herzlich bei allen Personen und Institutionen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Doktorarbeit motiviert und unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön geht dabei an meinen Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Michael Selgrad, für die geduldige und freundliche Betreuung sowie die Überlassung des interessanten Themas. Er hat sich neben dem stressigen Klinikalltag stets die Zeit genommen, mir in allen Belangen der Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit Hilfestellung zu geben und meine Fragen zu klären.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Haimerl für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Vielen Dank an Herrn Dr. med. Holger Gößmann dafür, dass ich bei verschiedenen TIPS-Implantationen dabei sein durfte und für die ausführliche Erklärung der radiologisch-interventionellen Vorgehensweise.

Auch möchte ich mich bei der Studienstiftung des deutschen Volkes bedanken, welche mich ab dem 5. Semester bis zur Approbation mit einem Stipendium unterstützte und mir damit Freiräume und Zeit verschaffte, die ich für die Erstellung dieser Arbeit und mein Studium im Allgemeinen benötigte.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder! Ihr habt mich immer wieder motiviert und mir in jeder erdenklichen Hinsicht in allen Lebenslagen geholfen. Insbesondere bin ich auch für den kritischen Blick und die sprachlichen Korrekturen in dieser Arbeit sehr dankbar.

Von Herzen danken möchte ich vor allem meiner Frau für all die Liebe und Unterstützung, die sie mir seit vielen Jahren gibt. Ohne dich wäre ich nicht die Person, die ich heute bin!