

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Häussinger

Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
an der Universitätsklinik Düsseldorf –
Indikationen, Komplikationen und Resultate

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

Friederike v. Wrisberg

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.

Dekan

Referent: PD Dr. med Reinhard Lüthen

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Mödder

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGEN.....	III
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	IV
1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1 PORTALE HYPERTENSION	2
1.1.1 Ursachen der Leberzirrhose bzw. der portalen Hypertension	2
1.1.2 Umgehungskreisläufe und Varizen.....	5
1.1.3 Aszites	9
1.1.4 Hepatischer Hydrothorax.....	12
1.2 TIPS ALS ALTERNATIVE THERAPIEOPTION	13
1.2.1 Geschichtliche Entwicklung und Methode	13
1.2.2 Verschiedene Stentarten	14
1.2.3 Allgemeine Indikationen.....	16
1.2.4 Konsequenzen des TIPS.....	16
1.2.4.1 Druckwerte und Flussrichtungen.....	16
1.2.4.2 Hepatische Enzephalopathie.....	17
1.2.4.3 Ikterus post TIPS	19
1.3 FRAGESTELLUNG DIESER STUDIE.....	19
1.4 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN.....	19
1.5 INDIKATIONEN DES PATIENTENGUTS	21
2 METHODEN	21
2.1 VORDIAGNOSTIK BEIM PATIENTEN	21
2.2 TIPS-IMPLANTATION	22
2.3 KONTROLLUNTERSUCHUNGEN UND NACHSORGE	25
2.4 DEFINITION DES THERAPIEERFOLGES	25
2.5 DATENGEWINNUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	26
3 RESULTATE.....	27
3.1 PATIENTEN UND ANLAGEDATEN.....	27
3.2 TECHNISCHE ERFOLGSRATE UND ZUSÄTZLICHE OPERATIVE MAßNAHMEN	28
3.3 DRUCKREDUZIERUNG DURCH TIPS	29
3.4 KURZFRISTIGER THERAPIEERFOLG	30
3.4.1 Aszites	30
3.4.2 Blutungen.....	32
3.5 LANGFRISTIGER THERAPIEERFOLG	33
3.5.1 Aszites	34
3.5.2 Blutungen.....	35
3.6 ÜBERLEBEN	36
4 KOMPLIKATIONEN.....	39
4.1 STENOSEN UND VERSCHLÜSSE	40
4.2 HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE	41
4.3 SEPSIS.....	42
4.4 HERZINSUFFIZIENZ UND HÄMODYNAMISCHE KOMPLIKATIONEN	43

5	REVISIONEN	44
6	DISKUSSION	45
7	ZUSAMMENFASSUNG	56
	DANKSAGUNG	58
	QUELLENVERZEICHNIS	V

ABKÜRZUNGEN

- AFP – Alpha-Fetoprotein
- BGA – Blutgasanalyse
- CT – Computertomographie
- DIC – disseminierte intravasale Koagulopathie
- EKG – Elektrokardiogramm
- GPT (ALT) – Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Amino-Transferase)
- HE – Hepatische Enzephalopathie
- MRT – Magnetresonanztomographie
- ÖGD – Ösophagogastroduodenoskopie
- PBC – primäre biliäre Zirrhose
- PTT – partial thromboplastin time (Thromboplastinzeit)
- RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- SBP – spontane bakterielle Peritonitis
- s.c. – subkutan
- TIPS – Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abb. 1: Pathogenese des Aszites bei Leberzirrhose

Abb. 2: Freisetzung eines Maschendrahtstents

Abb. 3: Indikationen zur TIPS-Anlage bei 77 Patienten

Abb. 4 : Sondierung der Lebervene mit Hilfe eines Angiographiekatheters und Punktion

Abb. 5 : Vorschieben des Führungsdrahtes

Abb. 6: Ballondilatation des Parenchymtraktes

Abb. 7: Anlage des Stent-Shunts im neu entstandenen Parenchymtrakt

Abb. 8: Ursache der Zirrhose bei 77 Patienten

Abb. 9: Revisionsfreiheit bei Druck <12 mm Hg nach TIPS-Anlage

Abb. 10: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Aszitestherapieerfolg nach 4 Wochen

Abb. 11: Blutungshäufigkeit nach vier Wochen mit Indikation „Varizenblutung“

Abb. 12: Aszitesverhalten im Langzeitverlauf

Abb. 13: Dauer bis zum Blutungsereignis

Abb. 14: Blutungen insgesamt

Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Abhängigkeit des Child-Stadiums vor der Anlage

Abb. 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Bilirubinwert vor Anlage

Abb. 17: Kumulatives Überleben des mit TIPS behandelten Patientenkollektives

Abb. 18: Wahrscheinlichkeit einer Blutung bei Stentverschluss

Abb. 19: Veränderung des HE-Grades nach TIPS-Anlage

Abb. 20: Revisionsfreiheit abhängig vom Child-Stadium vor der Anlage

Tab. 1: Eigenschaften der Patienten

Tab. 2: Verteilung der Begleiterkrankungen

Tab. 3: Art der verwendeten Stents

Tab. 4: Durchmesser der Stents in mm

Tab. 5: Korrelation zwischen Therapieerfolg nach vier Wochen und Child-Stadium vor Anlage

Tab. 6: Merkmale der Patienten mit der Komplikation Sepsis

Einleitung und Zielsetzung

Die Erkrankungen der Leber beinhalten ein weites Spektrum an Ursachen, genauso vielfältig ist aber auch ihr symptomatisches Erscheinungsbild (*Marchesini G et al. 2001*). Viele langjährige Erkrankungen der Leber münden in einer Leberzirrhose, welche zu einer Ausbildung einer portalen Hypertension führen kann. In dieser Arbeit soll auf eine Behandlungsmöglichkeit der Folgen der portalen Hypertension eingegangen werden. Es handelt sich bei der zu beschreibenden Methode um eine symptomatische Therapie, die nicht die Beseitigung des Grundleidens zum Ziel hat. Dennoch sind es gerade diese Symptome, die das Leben des Patienten beeinträchtigen, beziehungsweise verkürzen können.

Thema der folgenden Arbeit sind die Ergebnisse der TIPS-Anlagen (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) konsekutiver Patienten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, die in Zusammenarbeit mit dem radiologischen Institut der Düsseldorfer Universitätsklinik in den Jahren 1995 bis Ende 1998 vorgenommen wurden. Es werden zunächst die Ursachen einer Leberzirrhose und die Folgen der portalen Hypertension kurz beschrieben, wobei auch auf bereits seit längerem etablierte Behandlungsmöglichkeiten eingegangen werden soll. Material und Methode des Verfahrens sowie die nötigen Vorkehrungen und Untersuchungen sowohl vor als auch nach dem Eingriff - so wie sie in der Universitätsklinik Düsseldorf üblich sind - werden dargestellt. Im Hauptteil dieser Arbeit werden dann die speziellen Daten, Eingriffszahlen und Therapieerfolge erläutert, Komplikationen analysiert und der langfristige Vorteil für den Patienten kritisch beleuchtet. Zum Schluss der Arbeit werden die Ergebnisse diskutiert und eine mögliche Prognose aufgrund des Stadiums der Krankheit und eventueller Begleiterkrankungen bzw. -umständen aufgestellt. Die Daten der TIPS-Anlagen der hiesigen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie werden außerdem unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung mit den publizierten Ergebnissen dieser Maßnahme aus anderen Zentren verglichen.

1.1 Portale Hypertension

In der westlichen Welt ist die Leberzirrhose die am weitesten verbreitete Ursache einer portalen Hypertension (Rössle M et al. 1995).

Ursachen der Leberzirrhose bzw. der portalen Hypertension

Die Vorstufe der Leberzirrhose ist meist die chronische Hepatitis, für die es viele verschiedene Ätiologien gibt, welche sich in mehrere Untergruppen aufteilen lassen. Dabei unterscheidet man vier wichtige Ursachen: die virale Hepatitis, die Autoimmunhepatitis, den nutritiv-toxischen Leberschaden und die chronische Hepatitis unklarer Ätiologie (kryptogen) (Trautwein C, Manns M 1997). Daneben müssen auch andere Ursachen wie die Hämochromatose, M. Wilson und autoimmune Cholangitiden als Ursache einer Leberzirrhose in Betracht gezogen werden.

- Die Gruppe der viralen Hepatitiden als Ursache für eine chronische Hepatitis umfasst im Wesentlichen Hepatitis B, C und D Infektionen. Die Chronifizierungsrate der Hepatitis B ist mit ca. 10 % wesentlich geringer als die der Hepatitis C mit 80-90 %.
- Die Diagnose der Autoimmunhepatitis ist zum einen eine Ausschlussdiagnose mit Feststellung von charakteristischen klinischen und histologischen Zeichen einer chronischen Hepatitis bei negativer Virusserologie und Fehlen von angeborenen oder erworbenen metabolischen Störungen. Zum anderen lassen sich aber spezifische Autoantikörper nachweisen, die die Unterteilung in verschiedene Autoimmunhepatitiden ermöglichen. Die Ätiologie dieser Erkrankung, bei der der Verlust der immunologischen Toleranz zum Untergang von Leberparenchym führt, ist unklar (Trautwein C, Manns M 1997).
- Obwohl die schädigende Wirkung des Alkohols auf die Leber seit langem bekannt ist, hat der Anteil der durch Alkohol verursachten chronischen Hepatitiden in den hochzivilisierten Ländern in den letzten Jahren nicht abgenommen, sondern im Gegenteil eher zugenommen (Nanji A, Zakim D 1996). Obwohl der Übergang von einer Alkoholhepatitis zur Leberzirrhose mitunter sehr spät erfolgt (Häussinger D 1995), so ist doch von den Patienten, bei denen die Diagnose der alkoholischen Hepatitis gestellt wird, der Anteil, der bereits zu diesem Zeitpunkt zirrhotische Umbaumerkmale aufweist, mit 20% recht hoch (Häussinger D 1995). Von den Patienten, bei denen bei Diagnosestellung

noch keine Zirrhose vorlag, entwickeln jedoch durchschnittlich 50% im weiteren Verlauf bei Fortfahren des Trinkens eine Zirrhose (*Diehl A, Tietjen T 1994*). Die Tatsache, dass Alkohol als Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose mit ca. 50% auf alle Zirrhosefälle bezogen mit weitem Abstand an erster Stelle steht, macht - besonders unter Berücksichtigung der oben genannten Zahlen - die Häufigkeit des Alkoholleidens deutlich (*Häussinger D 1995*).

- Die Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Eisenspeichererkrankung, die sich zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr manifestiert. Sie weist eine Genfrequenz von 5-10% auf und ist damit die häufigste Erberkrankung Europas (*Erhardt A et al. 2000*). Durch eine unkontrollierte Eisenresorption aus dem Dünndarm kommt es zu einer vermehrten Eisenablagerung in verschiedenen parenchymatösen Organen, welche hierdurch oxidativ geschädigt werden. Am frühesten und mit 70% am häufigsten ist die Leber betroffen. Hier kommt es zunächst zu Eisenablagerungen in den periportal Parenchymzellen, später in Gallengangepithelien und Kupffer Zellen. Es entwickelt sich eine Fibrose, deren Stärke abhängig von dem Grad der Eisenüberlagerung der Leber ist (*Erhardt A et al. 2000*). Diagnostiziert wird die Hämochromatose durch die direkte Eisenbestimmung im biopsisch gewonnenen Lebergewebe, eine erhöhte Transferrinsättigung oder neuerdings durch die Genanalyse (*Erhardt A et al. 2000*).
- Die primäre biliäre Zirrhose ist eine chronische, langsam fortschreitende entzündliche Erkrankung der kleinen Gallenwege, die mit der Bildung von Autoantikörpern einhergeht. Man unterscheidet drei verschiedene Verlaufsformen der PBC: eine gutartig verlaufende ohne nennenswerte Progression, eine langsam progrediente und eine progrediente Form, die innerhalb von 10-15 Jahren in eine Leberzirrhose übergeht (*Berg P, Klein R 1996*). Im Blut der Patienten können antimitochondriale Antikörper verschiedener Untergruppen nachgewiesen werden, so dass eine Diagnose schon in recht frühen Stadien möglich wird, bevor die klassischen klinischen Symptome deutlich werden.

Sonderfälle:

- Das Budd-Chiari-Syndrom beruht auf einem Verschluss größerer Lebervenen, der entweder auf eine Thrombose oder eine membranöse Proliferation und damit Okklusion zurückzuführen ist (*Perelló A et al. 2002*). Es führt zu einer portalen und arteriellen Stauung der Leber und des Darmes. Richtungsweisende Serumwertveränderungen gibt es nicht, die Diagnose erfolgt mit Hilfe der Duplex-Sonographie und anderen gefäßdarstellenden Methoden.

- Die noduläre Transformation, auch als noduläre regenerative Hyperplasie bezeichnet, ist eine nicht fibrotische Knotenbildung, die bei regenerativen Prozessen auftritt (*Hermanek P sen., Wittekind C 1996*).

Bei längerem Fortbestehen der Leberzirrhose kann sich als Komplikation eine portale Hypertension ausbilden, die ihrerseits zu weiteren Komplikationen führt, die die Lebensqualität und Lebenserwartung deutlich einschränken können.

Als portale Hypertension bezeichnet man eine persistierende Erhöhung des Blutdrucks im Pfortadersystem. Unter Normalbedingungen sollte dieser zwischen 7 und 12 mm Hg liegen. Eine Steigerung des Drucks ist sowohl durch die intrahepatische Widerstandserhöhung (Backward-flow-Theorie) als auch durch vermehrten splanchnischen Blutzufluss in der Pfortader (Forward-flow-Theorie) bedingt (*Frick E et al. 1995*). Dieser vermehrte Blutfluss ist auf einen Anstieg von vasoaktiven Mediatoren (z. B. Stickoxid, Prostaglandine) bei gleichzeitiger Sensitivitätsverminderung auf Vasokonstriktoren zurückzuführen (*Wiest R et al. 2000*). Entscheidend ist aber vor allem die Widerstandserhöhung, welche je nach ihrer Lokalisation in verschiedene Ursachen unterteilt werden kann. Man differenziert zwischen prähepatischen, intrahepatischen und posthepatischen Ursachen. Die intrahepatisch-sinusoidale Widerstandserhöhung, welche bei der Leberzirrhose auftritt, ist die häufigste Ursache einer portalen Hypertension (*Rössle M et al. 1995*).

Da der Pfortaderdruck aber abhängig von verschiedenen Faktoren wie Körperlage, Atemphase und intraabdominellen Druck ist, wird zur Beurteilung des Druckes der portovenöse Druckgradient zwischen Pfortader und der unteren Hohlvene herangezogen, welcher physiologischerweise 3-6 mm Hg beträgt (*Rössle M et al. 1995*). Die exakte Druckmessung ist nur durch Gefäßsondierung möglich. Es stehen verschiedene Punktions- bzw. Messverfahren zur Verfügung (*Rössle M et al. 1995*). Die indirekten klinischen Auswirkungen der portalen Hypertension sind unter anderem Varizen bzw. Varizenblutung, Aszites, Hydrothorax und Splenomegalie. Hier dienen Sonographie, Duplexsonographie, Endoskopie und weitere radiologische Verfahren der Diagnosestellung.

Umgehungskreisläufe und Varizen

Die andauernde Druckerhöhung im Pfortadersystem führt dazu, dass sich alternative Verbindungswege von der Pfortader zur V. cava mit geringerem Widerstand bilden. Diese sind Anastomosengefäße, die unter normalen Umständen verschlossen oder nur geringfügig durchblutet sind (*Rössle M et al. 1995*). Nun aber werden sie durch den vermehrten Blutfluss wiedereröffnet oder erweitert. Diese Kollateralkreisläufe haben einen höheren vaskulären Widerstand als der des normalen portalen Gefäßsystems (*Garcia-Tsao G 2001*). Solche portocavalen Anastomosen bilden sich entlang folgender Gefäße beziehungsweise Verbindungswege aus:

- Von den Vv. coronaria ventriculi oder den Vv. gastricae breves ausgehend über die submucösen Gefäße in Ösophagus und kardianahem Magenabschnitt, über die der Abfluss zu der V. azygos und hemiazygos zur oberen Hohlvene erfolgt. Diese Anastomosen führen zu Ösophagus- und Magenfundusvarizen, die eine erhöhte Rupturgefahr und Blutungsneigung besitzen (*Rössle M et al. 1995*).
- Von der aus der V. mesenterica inferior ausgehenden V. rectalis superior zur V. rectalis inferior, die über die V. iliaca Verbindung zur V. cava hat. Diese rektalen submucösen Anastomosen führen nur selten zu Blutungen (*Rössle M et al. 1995*).
- Von der wiedereröffneten V. umbilicalis im Ligamentum teres zu den epigastrischen Venen in der vorderen Bauchwand. Dieses als Caput medusae bezeichnete Phänomen tritt nur selten in voller Ausprägung auf.
- Von den Vv. gastricae breves über Kollateralen zur V. lienalis und V. renalis sinistra. Dieser spontane splenorenale Shunt entwickelt sich bei etwa 5 % der Patienten mit Ösophagus- und Fundusvarizen (*Rössle M et al. 1995*), er senkt aber nicht effektiv den Druck und kann auch nicht die Inzidenz von Varizenblutungen herabsetzen (*Boyer T, Henderson J 1996*).
- Von den Vv. mesenterica superior und inferior über kleine venöse Verbindungsgefäße zur V. cava im Bereich des Darmes. Hier können sie vor allen Dingen nach Anlage eines Ileostomas oder Colostomas zu Blutungskomplikationen führen (*Boyer T, Henderson J 1996*).

Da die Ausbildung und Ausprägung der Ösophagus- und Fundusvarizen von allen Kollateralkreisläufen die größte klinische Bedeutung besitzen, ist ihnen die höchste Aufmerksamkeit und Therapiebemühung beizumessen. Ihre Ausprägung kann mit Hilfe der

Endoskopie und Endosonographie gut beurteilt werden, daneben können auch Sonographie, Duplexsonographie und radiologische Verfahren wie CT und MRT zur Untersuchung herangezogen werden. Ein weites Hervorragen in das Lumen des Ösophagus, wachsende Größe und die sogenannten "cherry red spots" der Varizen sprechen für eine große Blutungswahrscheinlichkeit. Bei dieser Befundkonstellation muss bei 80 % der Patienten davon ausgegangen werden, dass es innerhalb der nächsten 12 Monate zu einem Blutungsereignis kommt (Rössle M et al. 1995). Diese Zahlen machen deutlich, dass eine prophylaktische Therapie bei derartigen Befunden indiziert ist, da das Auftreten der Blutung im Grunde genommen nur eine Frage der Zeit ist.

Die therapeutischen Maßnahmen zur Bekämpfung der Varizen und Reduktion ihrer Blutungsneigung richten sich zunächst danach, ob nur Varizen vorliegen (Primärblutungsprophylaxe), schon eine Blutung stattgefunden hat (Sekundärblutungsprophylaxe) oder ob es sich um eine Akuttherapie handelt, in der die gerade stattfindende Blutung gestoppt und der Volumenmangelschock verhindert werden muss.

- Bei akuten Blutungen kann Vasopressin - alternativ auch Glycylpressin, Trelipressin, Octreotid oder die Kombination von Vasopressin mit Nitroglycerin und Somatostatin - intravenös in ein zentrales Gefäß als kontinuierliche Infusion unter intensivmedizinischen Bedingungen mit Monitorkontrolle appliziert werden. Vasopressin führt zu einer Konstriktion von Arteriolen, Venen und viszeralen Venolen sowie der glatten Ösophaguskulatur. Durch seine Effekte auf die Splanchnikusgefäße führt es zu einer Reduktion des Blutflusses und des Druckes in der Portalvene (Boyer T, Henderson J 1996). Nachteilig bei der Gabe von Vasopressin ist die hohe Rate an systemischen Nebenwirkungen. Gelingt die Kontrolle der Blutung jedoch nicht oder nur unzureichend, müssen alternative Therapiemethoden angewandt werden. Alternativ kann z. B. Octreotid adjuvant zu einer endoskopischen Therapie gegeben werden, so kann die Reblutungsrate in den ersten 5 Tagen auf ca. 10% gesenkt werden (Mühdorfer S, Ell C 1996), ebenso führt die adjuvante Gabe von Somatostatin zu besseren Ergebnissen (Ell C 2000).
- Eine weitere akute Therapieform ist die Ballon-Tamponade der Varizen, die aufgrund der oberflächlichen submucösen Lage der Kollateralen eine Kontrolle der Blutung bewirken kann. Es gibt drei verschiedene Tubussorten, die sich durch die Lumenanzahl und Ballongröße und -anzahl unterscheiden (Boyer T, Henderson J 1996). Diese Methode ist jedoch von gravierenden Nebenwirkungen wie Drucknekrosen, Ösophagusruptur und Aspirationsgefahr begleitet und findet deswegen immer weniger Anwendung, nicht zuletzt auch wegen ihrer nur unzureichenden langfristigen Erfolge.

- Um die genaue Blutungsquelle zu lokalisieren und dort gezielt die Blutung zu stoppen, eignet sich die Endoskopie mit endoskopischer Sklerosierung. Es wird - unter Umständen mehrmals - eine Injektion von Äthoxysklerol bis zu 5 ml knapp unter den Ausgangspunkt der Blutung gesetzt, wobei eine maximale Dosis von 30 ml empfohlen wird (*Mühdorfer S, Ell C 1996*). Dieser Eingriff wird in mehreren Sitzungen wiederholt, bis die Varizen eradiziert sind. Es ist auf eine Einhaltung der Höchstdosis der Lösung zu achten, da sonst mit schwerwiegenden Komplikationen wie Nekrosen, Ulcera, Perforationen und Strikturen zu rechnen ist (*Mühdorfer S, Ell C 1996*). In ca. 90% der Fälle führt diese Methode zu einem Sistieren der akuten Blutung, es kommt jedoch im ersten Jahr bei bis zu 50% der Patienten zu einer Reblutung (*Patel N et al. 1998*).
- Die endoskopische Ligatur der Varizen stellt eine weitere Form der Therapie dar, sie kann sowohl bei chronisch bestehenden als auch bei akut blutenden Varizen - natürlich unter erschwerten Sichtbedingungen - eingesetzt werden. Bei diesem Verfahren werden die Varizenstränge in verschiedenen Höhen je mit Hilfe eines Gummirings, welcher an die Basis eines vorher angesaugten Varizenknotens gesetzt wird, ligiert. Der Varizenknoten löst sich nach ca. einer Woche, an der Basis bleibt eine kleine flache Ulceration zurück (*Mühdorfer S, Ell C 1996*). Die Komplikationsrate und die Anzahl der erforderlichen Behandlungssitzungen ist geringer als bei der Sklerosierung. In ihrer Wirksamkeit ist sie der Sklerosierungstherapie gleichzustellen, die Rate der Varizenrezidive ist allerdings höher (*Fleig W et al. 2000*).
- Bei stark blutenden Varizen, insbesondere im Magenfundusbereich oder bei denen die Sichtbedingungen für eine Ligatur ungenügend sind, besteht die Möglichkeit der intravasalen Applikation eines Gewebeklebers wie Histoacryl. Dieser härtet nach Kontakt mit Blut innerhalb weniger Sekunden und obliteriert so die blutende Varize. Zu bedenken ist hier die Gefahr der Embolie in die Lunge (*Jäckle S et al. 2001*).
- Als eine medikamentöse Rezidivprophylaxe - aber auch als Primärprophylaxe - dienen unter anderem die nicht selektiven Betablocker wie zum Beispiel Propanolol, Nadolol oder Carvedilol. Ihre Wirkung beruht auf einer Reduktion des splanchnischen Blutflusses durch eine Verringerung des Herzzeitvolumens und ansteigenden Widerstand im Splanchnikusgebiet (*Sharara A, Rockey D 2001*). Es kommt zu einem Abfall des portalvenösen Flusses und Druckes, die Blockade vor allem der β_2 -Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion (*Sharara A, Rockey D 2001*). Bei den bekannten Nebenwirkungen wie

Müdigkeit, Herzinsuffizienz oder Bronchospastik muss natürlich je nach Begleiterkrankung des Patienten Risiko und Nutzen abgewogen werden.

- Als eine weitere medikamentöse Therapiemöglichkeit wird der Einsatz von Angiotensin II Rezeptor Antagonisten wie zum Beispiel Lorsatan oder Irbesartan diskutiert (*Schepke M et al. 2001*). Sie sollen den portalvenösen Druck bei Zirrhotikern senken, ohne gravierende Nebenwirkungen aufzuweisen. Allerdings wird ihre Wirksamkeit noch kontrovers diskutiert (*Schneider A et al. 1999; González-Abraldes J et al. 2001*).
- Bei wenigen Patienten kann die akute Varizenblutung nicht mit konservativen Mitteln beherrscht werden, hier bleibt noch die chirurgische Therapie, die natürlich auch in nicht akuten Situationen als Alternative dient. Prinzipiell kann man drei verschiedene Arten der chirurgischen Therapie unterscheiden: Transsektion, Devaskularisation und Shunt-Operation. Bei der Transsektion wird der betroffene Ösophagusabschnitt mit den Kollateralen entfernt und eine Reanastomosierung vorgenommen. Dieser Eingriff ist von deutlichen Nachteilen wie einer hohen Letalität und Rezidivblutungsrate begleitet, allerdings wird eine eventuelle spätere Lebertransplantation durch diesen Eingriff nicht kompliziert (*Nilius R, Rink C 1995*). Bei der Shunt-Operation unterscheidet man zwischen drei verschiedenen Shuntprinzipien: dem totalen, partiellen und selektiven Shunt. Totale Shunts setzen den Druck des gesamten portalvenösen Systems herab und schalten die Leber funktionell aus. Eine Alternative ist hier der End-zu-Seit portocavale Shunt, der die portalvenösen Druckverhältnisse sofort entlastet und daher häufig in akuten Notoperationen eingesetzt wird (*Rikkens L 1994*). Bei Seit-zu-Seit Shunts wird der hepatische Ast der Portalvene belassen, so dass sowohl das Splanchnikusgebiet als auch die Leber druckentlastet werden. Bei beiden Arten der totalen Shunts werden große Venen miteinander anastomosiert, so dass mit Werten von 95% sehr gute Langzeitergebnisse bezüglich der Durchgängigkeit erreicht werden. Allerdings erschweren diese Eingriffe eine eventuelle spätere Lebertransplantation. Der einzige häufig angewendete selektive Shunt ist der distale splenorenale Shunt, der den Druck gezielt im gastroösophagealen Übergang und der Milz reduziert, im restlichen portalvenösen Gebiet bleibt der Druck erhöht, um den hepatopetalen Fluss zu erhalten (*Boyer T, Henderson J 1996*). Kontraindikationen für diesen Eingriff sind therapierefraktärer Aszites und anatomische Begebenheiten, zu denen eine vorherige Splenektomie und eine zu kleine V. splenica mit einem Durchmesser unter 7 mm gehören (*Rikkens L 1994*). Partielle Shunts reduzieren ebenfalls den Druck, belassen aber einen portosystemischen Druckgradienten, so dass die Leber nicht von der portalen Perfusion ausgeschaltet wird.

Insgesamt hängt die Prognose der Patienten mit einer akuten Varizenblutungen von verschiedenen Faktoren wie Child-Pugh Grad, Ätiologie der Leberzirrhose und Begleiterkrankungen ab.

Aszites

Aszites kann auf unterschiedliche Weise entstehen, die Grunderkrankung ist wegweisend für den Pathomechanismus. So kann sich neben einem portalen Aszites, der bei Leberzirrhose, akuten Hepatitiden oder dem Budd-Chiari-Syndrom auftritt, auch ein kardialer, entzündlicher, maligner oder pankreasbedingter Aszites ausbilden.

Aszites entsteht durch Missverhältnisse zwischen lokalem, hydrostatischem und onkotischem Druck, die zu einer Störung des Flüssigkeitsaustausches führen, der erhöhte hepatische sinusoidale Druck führt zu vermehrter Lymphproduktion, und hinzu kommen Lymphabflußstörungen, die zum Auspressen von Flüssigkeit in die Bauchhöhle führen können. Aber auch systemische Faktoren tragen zu der Ausbildung von Aszites bei.

Eine wichtige Rolle spielt die periphere arterielle Vasodilatation, die durch Endotoxine und Zytotoxine getriggert wird, welche durch erhöhte intestinale Permeabilität in den Kreislauf gelangen. Durch sie wird der Prozess der Aszitesentstehung initiiert (*Rustgi A, Friedmann L 1994*).

Die Ausbildung massiver Aszitesmengen kann zu Beschwerden und Komplikationen führen, die sich in Form von Zwerchfellhochstand, Dyspnoe, Schmerzen, Nabel- oder Leistenhernien, Herzinsuffizienz, starkem Eiweißabbau mit Anorexie und spontaner bakterieller Peritonitis manifestieren. Die Diagnostik wird neben der klinischen Untersuchung mit Hilfe der Sonographie durchgeführt, wobei natürlich auch mit den bildgebenden Verfahren der CT und der MRT die Diagnose gestellt werden kann. Die Ursache und Dignität des Aszites sollte durch eine Parazentese gesichert werden, bei der eine Analyse der Aszitesflüssigkeit Auskunft über dessen Herkunft gibt. Der sogenannte SAAG (Serum-Aszites-Albumin-Gradient) ist ein Marker, der bei einer portalen Hypertension als Ursache über 1,1 g/dl liegt (*Rustgi A, Friedmann L 1994*). Daneben sollte natürlich nach eventuellen Tumorzellen im Aszites Ausschau gehalten werden, um nicht eine maligne Erkrankung zu übersehen.

Abbildung 1 (modifiziert nach *Häussinger D 1995*) verdeutlicht das Zusammenspiel der pathogenetischen Mechanismen der Aszitesentstehung:

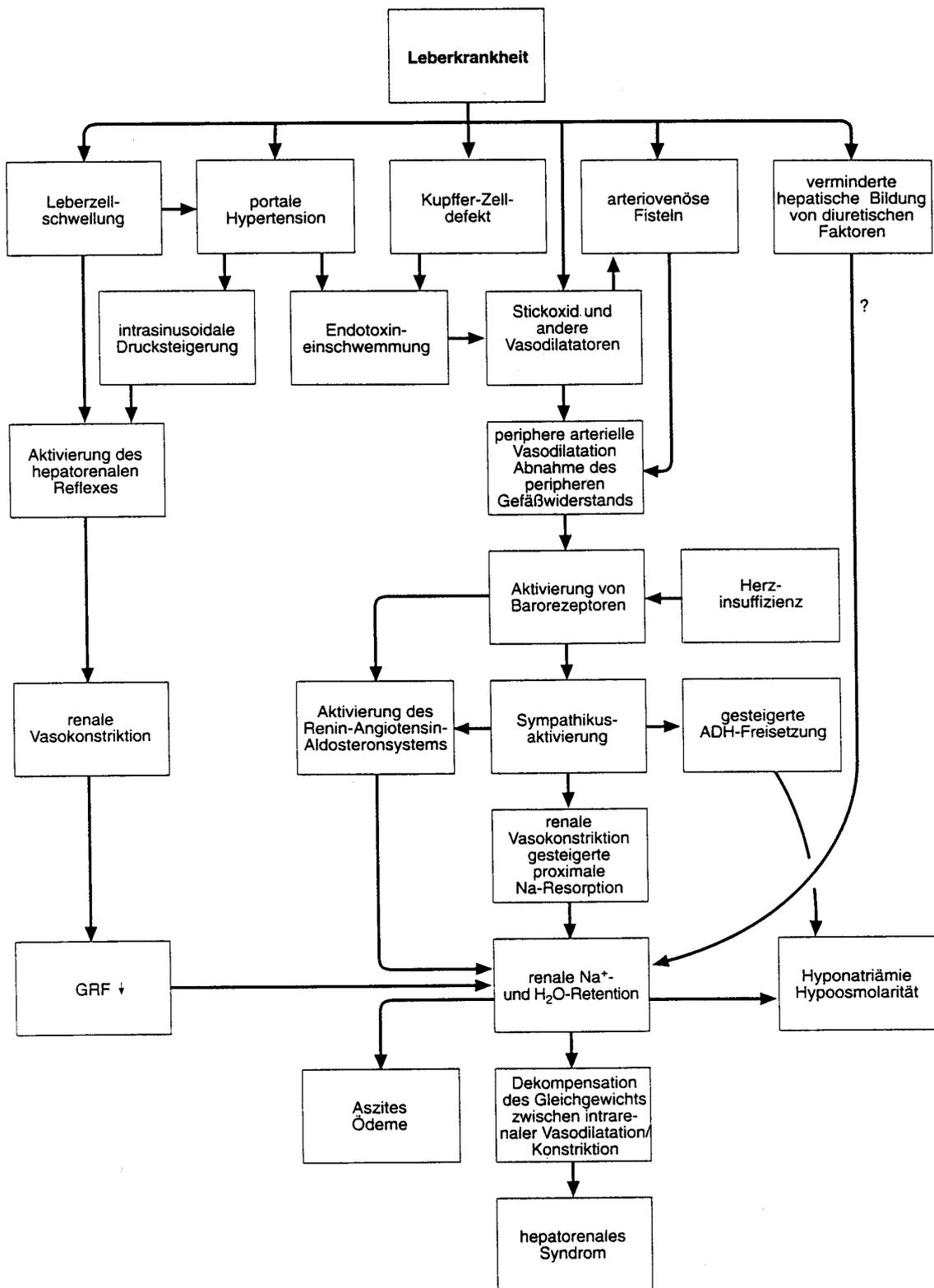


Abb. 1: Pathogenese des Aszites bei Leberzirrhose (modifiziert nach Häussinger D 1995)

Die Therapie des Aszites erstreckt sich von diätetischen Restriktionen über medikamentöse Einstellung bis hin zu chirurgischen beziehungsweise leicht-invasiven Eingriffen.

Die Basistherapie besteht aus Bettruhe, Natriumrestriktion und gegebenenfalls einer Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr (*Garcia-Tsao G 2001*).

- Bettruhe erhöht den Abtransport über die mediastinalen Lymphwege, die ihren Anschluß an die Bauchhöhle vor allem im subdiaphragmalen Raum haben, darüber hinaus sind der Sympathikus und das RAAS im Liegen erniedrigt.
- Verminderte Natriumzufuhr reduziert die Wasserretention im Körper; jedes Gramm NaCl, das zuviel zugeführt wird, führt zu einer Wasserretention von 200-300 ml. Daher muss auf eine strenge Einhaltung der Diät geachtet werden.
- Die Flüssigkeitszufuhr sollte auf ungefähr 2 l pro Tag beschränkt werden, nur bei einer gleichzeitigen Hyponatriämie muss sie drastisch auf 600-800 ml reduziert werden (*Frick E et al. 1995*).
- Diuretika werden bei Versagen der Basistherapie eingesetzt, Anwendung finden hier Spironolacton, Xipamid, Torasemid und Furosemid. Ein der Urinmenge äquivalentes Plasmavolumen wird dem Körper entzogen, dieses wird dann durch die Flüssigkeit aus Ödemen und Aszites wieder aufgefüllt. Allerdings erfolgt die Mobilisation der Aszitesflüssigkeit langsam (ungefähr 300-500 ml pro Tag) (*Strauss R, Boyer T 1996*), so dass Diuretika nicht zur sofortigen Erleichterung bei starken Beschwerden führen können. Besondere Beachtung müssen den Elektrolytwerten, der Nierenfunktion und der zerebralen Funktion geschenkt werden, da es bei dauerhafter Diuretikatherapie zu Nebenwirkungen kommen kann, die die genannten Werte und Organsysteme betreffen.
- Schlägt bei Patienten die Therapie mit Diuretika nicht an, so besteht die Möglichkeit einer Parazentese mit Albuminersatz, die bei starken (Atem-) Beschwerden und prall gefülltem Abdomen indiziert ist. Durch gleichzeitigen Albuminersatz kann eine starke Aktivierung des RAAS verhindert werden, gleichzeitig ist dieser Eingriff im Gegensatz zu Diuretika nebenwirkungsarm. Darüber hinaus hat er einen schnellen Wirkungseintritt, der dem Patienten große Erleichterung verschafft, und er erhöht die Wirksamkeit einer nachfolgenden Diuretikatherapie (*Frick E et al. 1995*).
- Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Anlage eines peritoneovenösen Shunts, eine Form der Aszitesreinfusion, die aber oft mit Nebenwirkungen wie Hyperfibrinolyse, DIC, Sepsis, Blutdruckabfall oder Lungenödem verbunden ist.

Eine gefürchtete Komplikation des Aszites ist die Entwicklung einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP), bei der es zu einer bakteriellen Infektion des Aszites kommt, ohne dass eine Infektionsquelle auszumachen ist. Oft verläuft die Erkrankung asymptomatisch, es fällt nur eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes ohne Peritonitiszeichen auf. Die Prävalenz bei hospitalisierten Zirrhotikern beträgt 10-30%, wobei ein Großteil der Infektionen durch Erreger der intestinalen Normalflora entsteht (*Garcia-Tsao G 2001*). Es konnte festgestellt werden, dass bei niedrigem Proteingehalt der Aszitesflüssigkeit ≤ 1 g/dl, einem erhöhten Bilirubin und niedrigen Thrombozyten die Gefahr der Ausbildung einer SBP deutlich erhöht ist (*Guarner C et al. 1999*). Die Prognose dieser Komplikation ist selbst bei sofortigem Therapiebeginn mit hochdosierten Antibiotika schlecht, es besteht eine bis zu 50%ige Mortalität bei hospitalisierten Patienten (*Spahr L et al. 2001*).

Hepatischer Hydrothorax

Die Ansammlung von aszitischer Flüssigkeit im Pleuraspalt wird als hepatischer Hydrothorax bezeichnet. Der genaue Pathomechanismus ist nicht geklärt, es kommt aber unter anderem zum Übertritt von Aszitesflüssigkeit aus dem Abdomen durch kleine Defekte im Diaphragma (*Gordon F et al. 1997*). Die Folgen dieser Flüssigkeitsansammlung reichen von Belastungsdyspnoe bis hin zum respiratorischen Versagen.

Die Therapiemöglichkeiten des hepatischen Hydrothorax sind mit denen des Aszites zu vergleichen, auch hier kann diätetisch, medikamentös und invasiv vorgegangen werden.

- Salz- und Flüssigkeitsrestriktion sollen die Flüssigkeitsretention verhindern.
- Diuretika führen über den oben beschriebenen Weg zu einem Rückgang beziehungsweise Rückresorption der ausgeschwemmten Flüssigkeit.
- Regelmäßige Thorakozentese kommt bei Versagen der konservativen Therapie zum Einsatz. Sie führt zu einer schnellen Entlastung des Patienten, ohne jedoch Einfluss auf die neue Produktion der Flüssigkeit nehmen zu können. Sie ist mit Komplikationen wie Pneumothorax, Blutung und Infektion vergesellschaftet.
- Es besteht die Möglichkeit, die Defekte im Diaphragma, die den Flüssigkeitsübertritt ermöglichen, operativ zu verschließen. Aufgrund von weiterbestehender Aszitesproduktion, die zu einer starken Druckbelastung der frisch verschlossenen Defekte

führt, kommt es aber häufig zu Rezidiven, da sich erneut Lecks bilden (*Gordon F et al. 1997*).

1.2 TIPS als alternative Therapieoption

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt, kurz TIPS, hat sich in den letzten Jahren als alternative Therapie zu den oben beschriebenen "klassischen" Therapieformen immer mehr etabliert.

Er greift in der Symptomkette Zirrhose - portale Hypertension - Varizen, Aszites und Hydrothorax nicht am letzten Glied, sondern weiter vorne an. Die "klassischen" Therapien behandeln die Auswirkungen der portalen Hypertension, ohne diese selbst zu reduzieren. Der TIPS kann zwar die zugrundeliegende Zirrhose nicht beheben, aber er senkt den Druck im Pfortadersystem.

Geschichtliche Entwicklung und Methode

Die Geschichte des TIPS ist relativ jung, 1969 berichteten Rösch und Mitarbeiter über einen ersten geglückten Tierversuch, bei dem ein nicht-chirurgischer portosystemischer Shunt in den linken medialen Leberlappen eingesetzt wurde. Dieser Shunt bestand aus einem percutan geschaffenen Parenchymtrakt, der durch ein Teflonröhrchen offen gehalten wurde, und der eine linke Lebervene mit der Portalvene verband (*Venbrux A, Osterman F Jr. 1994*). Im Jahr 1988 wurden die ersten Versuche der TIPS-Anlage beim Menschen unternommen (*Rossi P et al. 1996*). 1990 wurde von Richter et al. erstmals über die erfolgreiche Anlage von percutanen Shunts bei neun Patienten berichtet. Allerdings war diese Methode des percutanen Eingriffs von hohen Komplikationsraten begleitet. So entstand häufig ein Hämatoperitoneum, und die Infektionsrate war sehr hoch.

Ebenfalls im Jahr 1990 wurde der erste TIPS in den Vereinigten Staaten mit einem Wallstent eingesetzt (*Haskal Z J 1996*).

Verschiedene Stentarten

Es existieren verschiedene Arten von Stents, die sich in Handhabung, Material, Beschaffenheit und Röntgendichte unterscheiden. In der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Düsseldorfer Universität finden im Wesentlichen drei verschiedene Stents Anwendung: der Memotherm-Nitinol-Stent, der Wallstent und selten der Palmaz-Stent.

Die Entwicklung des Wallstents begann 1980, als der Schwede Hans Wallstén erstmals geflochtene Metallstents für den intravasalen Gebrauch einsetzte. 1990 wurde dann von Ring der erste TIPS mit einem Wallstent eingesetzt (*Haskal Z J 1996*).

Der Wallstent besteht aus verflochtenem Draht. Der Stent ist elastisch verformbar, so dass sich der Stent ausdehnen und in alle Richtungen biegen kann. Dabei führt ein Langziehen des Stents zu einer Durchmesserreduktion und dementsprechend ein Aufdehnen zu einer Verkürzung. Selbst starke Abwinkelung des Stents bringt keinen Verschluss des Lumens mit sich. Auch ein zweiter, paralleler Shunt ist möglich. Nachteile dieses Stents sind das verhältnismäßig starke Verkürzen bei Expansion auf Lumendurchmesser - 30-60% Verkürzung sind möglich - und die geringe Röntgendichte des Materials, was vor allem bei adipösen Patienten oder starkem Aszites zu einer erschwerten Positionierung führen kann. Um diesem Nachteil entgegenzuwirken, sind auf dem Führungsdraht drei stark kontrastierende Markierungen am distalen und proximalen Ende sowie in der Mitte des Stents angebracht. Der Easy Wallstent ist eine Modifikation des Wallstents, bei der die Freisetzung des Stents erleichtert wird. Ein spezieller Mechanismus erlaubt es, den teilentfalteten Stent wieder zu schließen und neu zu platzieren.

Der Nitinol- bzw. Memotherm-Stent ist ein selbst-expandierender Maschendraht-Stent aus Nickel-Titan, der zylindrisch geformt ist und dessen Enden leicht nach außen gebogen sind. Er dehnt sich bei Körpertemperatur bis zu einer bestimmten Endkonfiguration aus. Drei röntgendichte Markierungen sind am proximalen und distalen Ende sowie in der Mitte des Führungsdrahtes angebracht, um die genaue Lage des Stents vor endgültiger Platzierung bestimmen zu können.

Abbildung 2 (*Rossi P et al. 1996*) verdeutlicht die Struktur des Stents und die in der Natur der Konstruktion begründete Verkürzung des Stents bei Entfaltung.

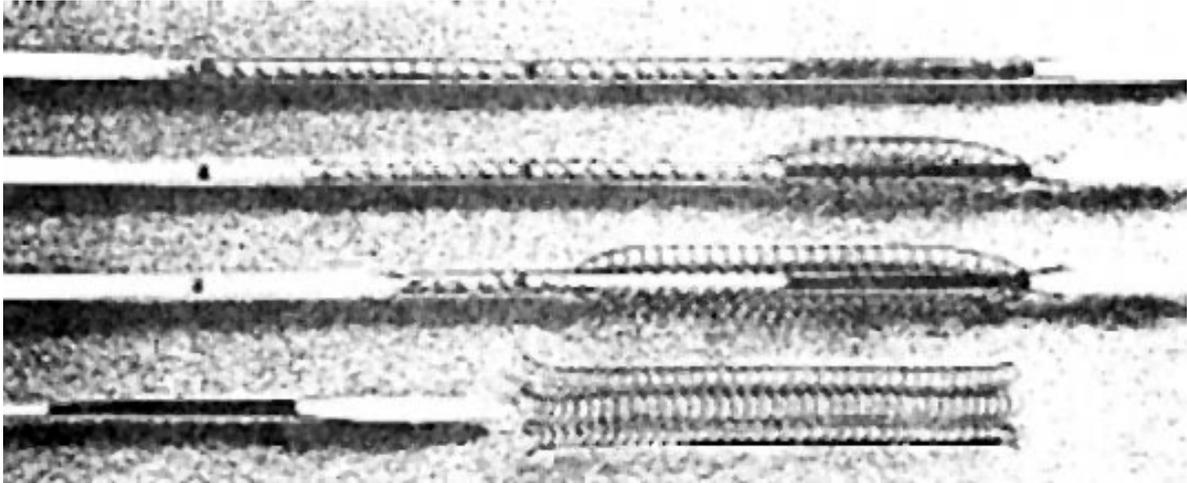


Abb. 2: Freisetzung eines Maschendrahtstents (aus: Rossi P et al. 1996)

Das distale Ende des Stents ist mit einer Art Ankersystem versehen, das ein Verrutschen des Stents durch die Verkürzung verhindern soll. Diese beträgt beim Nitinol-Stent ca. 35% der Ausgangslänge. Die Gefahr einer Fehlplatzierung des Stents kann so antizipiert werden, da das distale Ende durch das Ankersystem fixiert ist und die Verkürzung so primär durch eine Lageveränderung des proximalen Endes manifest wird. Eine starre fibrotische Leber verhindert zwar eine sofortige volle Expansion - die vollständige Ausdehnung kann mitunter erst nach 3-5 Tagen erreicht werden (Rossi P et al. 1996) - sie führt aber gleichzeitig zu einer festen Lage des Stents. Die gebogenen Enden erleichtern eine spätere Ballondilatation - im Gegensatz zum Wallstent, dessen spitze Drahtenden den Ballonkatheter schnell perforieren können.

Der selbst-expandierende Memotherm-Stent zeichnet sich also durch leichte Handhabung, Ausbildung einer guten radialen Kraft und gute Revidierbarkeit aufgrund der oben beschriebenen Eigenschaften aus, nachteilig ist die sehr geringe Röntgendichte.

Der Palmaz-Stent ist im Unterschied zu den vorgenannten Stenttypen nicht selbstexpandierend, sondern wird auf einen Ballonkatheter montiert und am Zielort durch den Ballon auf den gewünschten Durchmesser aufgedehnt. Er ist in der Handhabung etwas umständlich, aber von erheblicher Steifigkeit, was in speziellen Situationen nützlich ist und mit anderen Stents nicht erzielt werden kann.

Allgemeine Indikationen

Die Indikation für die Anlage eines TIPS ist eine Erhöhung des portalvenösen Druckes, welcher zu oben beschriebenen Veränderungen führt. Die Drucksenkung wird durch den TIPS ermöglicht, der eine Kurzschlussverbindung zwischen portalem und zentralvenösem Gefäßsystem darstellt. Die häufigen Indikationen für die Anlage umfassen akute sowie rezidivierende Varizenblutung und therapierefraktären Aszites; in diesen Fällen ist die Wirksamkeit des Eingriffs in diversen Studien belegt worden (*Rössle M et al. 1994*). Neben dem hepatischen Hydrothorax (*Gordon F et al. 1997*) existieren seltenere Indikationen wie das Budd-Chiari-Syndrom, die frische Pfortaderthrombose, vaskuläre Ektasie des Antrums (*Egger C et al. 1997*), bestimmte Blutungen des Magen-Darm-Traktes wie die Stomablutung, Duodenal- und Kolonvarizenblutung und Blutung bei hypertensiver Gastropathie (*Primignani M et al. 2000*). Auch der Einsatz eines TIPS beim hepatorenenalen Syndrom ist erwiesenermaßen erfolgsversprechend (*Breising K et al. 1997*).

Konsequenzen des TIPS

Durch die Einlage des TIPS wird eine Kurzschlussverbindung zwischen der V. porta und der V. cava inferior hergestellt, so dass das Blut an der Leber vorbei in den zentralen Kreislauf gelangt. Folgen sind sowohl hämodynamische als auch metabolische Veränderungen, da die Filterfunktion der Leber umgangen wird.

1.2.1.1 Druckwerte und Flussrichtungen

Durch die Anlage des TIPS wird der portosystemische Druckgradient gesenkt, indem eine Kurzschlussverbindung zwischen portalem und zentralvenösem System geschaffen wird. Der durch die portale Hypertension auf Werte bis zu 23 +/- 7 mm Hg (*Sauer P et al. 1997*) angestiegene Druck kann durch den TIPS unter 8 mm Hg (*Stanley A et al. 1996*) gesenkt werden. Die durch den TIPS resultierende Druckentlastung im Splanchnikusgebiet führt zu einer

Blutumverteilung mit vermehrtem Fluss im systemischen venösen System (*Huonker M et al. 1999*).

Allgemein ist festzuhalten, dass sich Patienten mit einer Leberzirrhose in einem hämodynamisch hyperkinetischen Zustand befinden, der durch erhöhtes Herzminutenvolumen und splanchnische Vasodilatation gekennzeichnet ist. Durch die Anlage des TIPS kommt es zu einem Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes und zu einem Anstieg des Herzindex (*Lotterer E et al. 1999*). Insgesamt sinkt der systemische vaskuläre Widerstand. Darüber hinaus steigen der rechte Vorhofdruck, der mittlere pulmonale Druck und das Herzzeitvolumen (*Stanley A et al. 1998*). Es kann durch vermehrten Blutfluss im systemischen Kreislauf – durch die Umlenkung des portalen Blutflusses bedingt – zu einer stärkeren Füllung des rechten Ventrikels kommen (*Huonker M et al. 1999*).

Kurzfristige Komplikationen, die sich aus den hämodynamischen Veränderungen ergeben können, sind ein akutes Lungenödem, akute Herzinsuffizienz und ein Myokardinfarkt. Für alle diese Phänomene gibt es keine vollständigen Erklärungen, der wachsende Blutfluss aus dem portalen in den systemischen Kreislauf, verminderte Aszitesproduktion oder der ungefilterte Fluss von vasoaktiven Substanzen durch den systemischen Kreislauf könnten mögliche Erklärungen sein. Die Verschlechterung des oben beschriebenen hyperkinetischen Zustandes bleibt allerdings nicht langfristig erhalten, spätestens nach einem Jahr sind die hämodynamischen Ausgangswerte wieder erreicht (*Lotterer E et al. 1999*).

1.2.1.2 Hepatische Enzephalopathie

Als hepatische Enzephalopathie (HE) bezeichnet man das Auftreten verschiedener psychischer und neurologischer Symptome als Folge einer Lebererkrankung, die zu einer Stoffwechselstörung führt. Die HE wird in fünf Schweregrade unterteilt, wobei Grad 0 latent bzw. ohne klinische Symptomatik verläuft. Grad 1 stellt eine leichte Beeinträchtigung der mentalen Funktion in Form von Schlafstörungen, Verstimmtheit, Euphorie, Konzentrationsstörungen oder Angst dar. Das zweite Stadium ist durch offensichtliche Persönlichkeitsstörungen, Gedächtnisstörungen und den "Flapping tremor" gekennzeichnet. Im dritten Grad kommt es zu Somnolenz, Stupor, Desorientiertheit und Hyperreflexie. Beim vierten Grad treten Bewusstlosigkeit und Koma auf. Prinzipiell sind alle Stadien reversibel und können ineinander übergehen (*Kuhlbusch R et al. 1998*).

Die hepatische Enzephalopathie beruht auf einer durch ein metabolisches Ungleichgewicht bedingten Störung der neuronalen Aktivität, bei der folgende Faktoren eine Rolle spielen: vermehrter Anfall endogener Neurotoxine durch verminderte Eliminationskraft der zirrhotischen Leber, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, funktionelle Störung der Astrozyten durch Zellschwellung mit daraus folgender verminderter Ammoniakentgiftungskapazität (Häussinger D et al. 2000), Konzentrationsänderung intrazerebraler Neurotransmitter und eine gestörte Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase (Häussinger D, Gerok W 1995; Riordan S, Williams R 1997). Der Leber obliegt im Stoffwechselkreislauf eine wichtige Filterfunktion, durch die aus dem enteralen Kreislauf stammende Abfallprodukte dem Blut entzogen werden, bevor diese in den systemischen Kreislauf und somit ins Gehirn gelangen. Entscheidend ist hier die Konzentration des toxischen Ammoniaks, welcher im Darm beim Abbau von Proteinen, Harnstoff und Aminosäuren entsteht (Häussinger D, Gerok W 1995).

Bei der Anlage des TIPS wird durch den Seit-zu-Seit-Shunt der Pfortader mit einer abführenden Lebervene ein Teil des Blutes an der in ihrer Metabolisierungsfähigkeit eingeschränkten Leber vorbeigeschleust. Durch diesen Kurzschluss zwischen dem portalen und dem systemischen Kreislauf gelangt ungefiltertes und somit ammoniakreiches Blut ins Gehirn. Das Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie beruht vor allem auf dem Durchmesser des Shunts bzw. des Shuntvolumens. Es konnte gezeigt werden, dass TIPS zu einer signifikanten aber temporären Zunahme von Episoden hepatischer Enzephalopathie führt, wobei eine zerebrale Adaptation an die erhöhten Neurotoxine diskutiert wird. (Nolte W et al. 1998).

Kommt es nach TIPS-Anlage zur Ausbildung dieser Komplikation, so wird zunächst mit Hilfe von Lactulose und Proteinrestriktion therapiert. Lactulose führt zu einer Ansäuerung des Darminhaltes und zu einem vermehrten Einbau von Stickstoff in bakterielle Proteine. Dies führt ebenso wie die laxierende Wirkung zu einer verminderten Ammoniakabsorption. Die Verminderung des pH-Werts führt zu einem für Urease bildende Bakterien ungünstigen Milieu. Lactulose kann sowohl oral als auch in Form eines Einlaufes appliziert werden (Riordan S, Williams R 1997).

Führen die konservativen Therapieformen nicht zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik, so muss eine Shuntreduktion vorgenommen werden, bei der der Durchmesser des Shunts verringert wird.

1.2.1.3 Ikterus post TIPS

Der TIPS prädestiniert zu einer vermehrten Ikterusanfälligkeit der Patienten, da die portale Perfusion durch den Kurzschluss vermindert wird. Dadurch sinkt die Leberfunktion und es kann zu einem Anstieg des Bilirubins kommen. Darüber hinaus können temporäre biliovenöse Fisteln entstehen, welche sich entlang des Punktionskanals ausbilden.

Betrachtet man aber insgesamt die quantitativen Leberfunktionstests, so verändern sich diese trotz Verminderung der Leberparenchyndurchblutung nicht signifikant (*Baron A et al.1998*).

1.3 Fragestellung dieser Studie

Das Ziel dieser Studie ist eine Bestandsaufnahme aller von 1995 bis Ende 1998 erstmalig durch eine TIPS-Anlage therapierten Patienten, ihrer Indikationen und ihrer Krankheitsverläufe.

Es soll überprüft werden, welches Patientengut – abhängig von Indikation für die TIPS-Anlage, Child-Stadium, Begleiterkrankungen oder Zirrhoseursache – besonderen Nutzen von dieser relativ neuen Therapieform hat, oder ob bestimmte Parameter, die vor der Anlage festzustellen sind, auf ein Nichtansprechen auf die Therapie hinweisen können. Es soll die Gefahr des Auftretens einer Sepsis näher beleuchtet werden, und die Wahrscheinlichkeit von Stent-Stenosen oder –Verschlüssen wird untersucht und auf aufgetretene Komplikationen bezogen.

1.4 Epidemiologische Daten

In den Jahren 1995 bis Ende 1998 wurde bei 77 Patienten an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie zusammen mit der Radiologie der Uni Düsseldorf eine Neuanlage eines TIPS vorgenommen; die Datensammlung erfolgte bis Ende 1999. Bei 71, das heißt bei 92% dieser Patienten, war der Eingriff erfolgreich. Bei den restlichen sechs Patienten war die Anlage auf Grund von schlechten anatomischen Voraussetzungen nicht möglich. Das entspricht einem Konfidenzintervall von 95% mit Grenzen von 84 - 97%

(*Wissenschaftliche Tabellen 1968*). Die Zahlen beziehen sich überwiegend auf die 71 Fälle der erfolgreichen Anlage. Die Indikationen für die Anlage des TIPS wurden bereits graphisch dargestellt (s. Abb. 3). Die Verteilung der Merkmale der 77 Patienten stellt sich folgendermaßen dar: m : w = 44 : 33, der Beobachtungszeitraum der 71 erfolgreich therapierten Patienten erstreckte sich von 11 Tagen bis zu 52 Monaten, was im Mittel 18,25 Monaten pro Patient entspricht. Der Endpunkt des Beobachtungszeitraumes ist Ende 1999, früheres Beenden der Nachsorge war bedingt entweder durch frühzeitiges Versterben, eine Lebertransplantation oder Nichterscheinen des Patienten bei Nachsorgeuntersuchungen. Im Falle einer Lebertransplantation ist der Tag der Transplantation als letzter Beobachtungstag gewertet worden. Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte ambulant zu regelmäßigen Nachsorge- bzw. Kontrolluntersuchungen. Viele Patienten kamen nicht zu diesen Kontrolluntersuchungen, die Daten dieser Patienten wurden von den Hausärzten angefordert. Bei zwei Patienten konnte das genaue Todesdatum nicht festgestellt werden, der letzte angegebene Wohnsitz konnte beim zuständigen Einwohnermeldeamt kein Ergebnis bringen, die Patienten waren dort nicht gemeldet. Bei ihnen gilt der letzte Kontakt als Beobachtungsende. Insgesamt konnten von 57 Patienten die Halbjahreswerte, von 50 Patienten die Jahreswerte und von 28 Patienten die Zweijahreswerte erfasst werden. Vierzehn Patienten konnten weniger als ein halbes Jahr nachverfolgt werden.

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Merkmalsverteilung der Patienten:

<i>Eigenschaft</i>	<i>absoluter Wert</i>	<i>prozentualer Wert</i>
Alter	54 +/- 13	
Geschlecht (m/w)	38/ 33	53,5/ 46,5
alkoholische Zirrhose	42	59,2
Child-Pugh Klasse A	17	29,9
Child-Pugh Klasse B	38	53,5
Child-Pugh Klasse C	11	15,5
Bilirubin >= 1,3 mg/ dl	27	38
Überleben (ja/ nein)	39/ 32	54,9/ 45,1
Lebertransplantation	6	8,5
Patienten mit nötiger Revision	27	38
Anzahl Revisionen	52	

Tab. 1: Eigenschaften der Patienten

1.5 Indikationen des Patientenguts

Die Indikationen für die TIPS-Anlage an der Uniklinik Düsseldorf erstrecken sich von der Sekundärprophylaxe wiederholt blutender Varizen, die sich den endoskopischen Eingriffen gegenüber als refraktär erweisen, therapierefraktären Aszites über hepatischen Hydrothorax bis hin zu Blutungen aus einem Stoma. Abbildung 3 verdeutlicht die Verteilung der Indikationen bezogen auf das Patientengut (n=77). Es wurde zwischen den verschiedenen Indikationen Aszites, Varizen und Varizen, Aszites unterschieden, je nachdem welche Indikation ausschlaggebend für die Anlage des TIPS war.

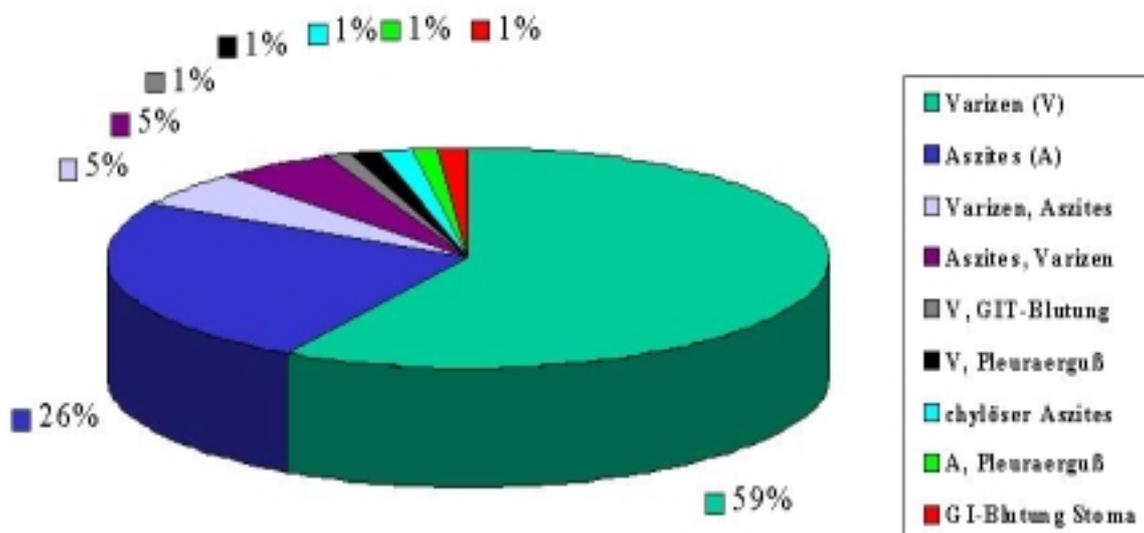


Abb. 3: Indikationen zur TIPS-Anlage bei 77 Patienten

Methoden

1.6 Vordiagnostik beim Patienten

Jeder einzelne Patient wird vor dem Eingriff einer bestimmten Routinediagnostik unterzogen, die folgende Untersuchungen beinhaltet: klinische Untersuchung, aktuelles Labor mit Gerinnungswerten, BGA und AFP, Hepatitisserologie, Sonographie des Abdomens, Duplexsonographie der Lebergefäße, EKG, Röntgen Thorax, CT Abdomen mit Kontrastmittel

für die Darstellung der portalen Phase, ÖGD, gegebenenfalls Echokardiographie und HE-Diagnostik mittels des Number Connection Tests. Darüber hinaus wird nach Möglichkeit eine Leberpunktion durchgeführt, um die Ursache der Leberzirrhose histologisch abzuklären. Da der TIPS eine vermehrte Belastung für den Kreislauf darstellt, muss der Schweregrad einer Herzerkrankung sorgfältig mit dem Nutzen für den Patienten abgewogen werden.

1.7 TIPS-Implantation

Die Anlage der Stents erfolgt in enger Kooperation zwischen der gastroenterologischen und der radiologischen Abteilung der Düsseldorfer Universitätsklinik. Zunächst wird die rechte V. jugularis interna punktiert und eine 11F Schleuse eingebracht. Mit Hilfe eines Terumodrahtes in einem 5F Angiokatheter in einem 9F Katheter wird die rechte Lebervene sondiert. Unter sonographischer Kontrolle wird dann mit einer modifizierten Ross-Nadel das Portalsystem im Bereich des rechten intrahepatischen Hauptastes punktiert. Nach Sondierung des Pfortadersystems, Angiographie und Druckmessung im zentralvenösen und portalvenösen System wird über einen steifen Amplatz-Führungsdraht der Leberparenchymtrakt auf 8 - 10 mm Durchmesser aufdilatiert und ein Memotherm-Maschendrahtstent eingesetzt. Abbildungen 4 bis 7 verdeutlichen diese Schritte:

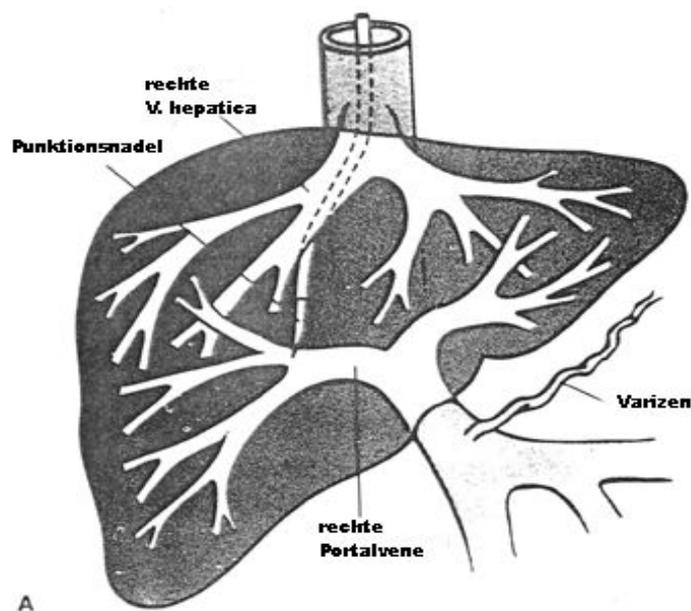


Abb. 4 : Sondierung der Lebervene mit Hilfe eines Angiographiekatheters und Punktion (modifiziert nach Haskal Z J 1996)

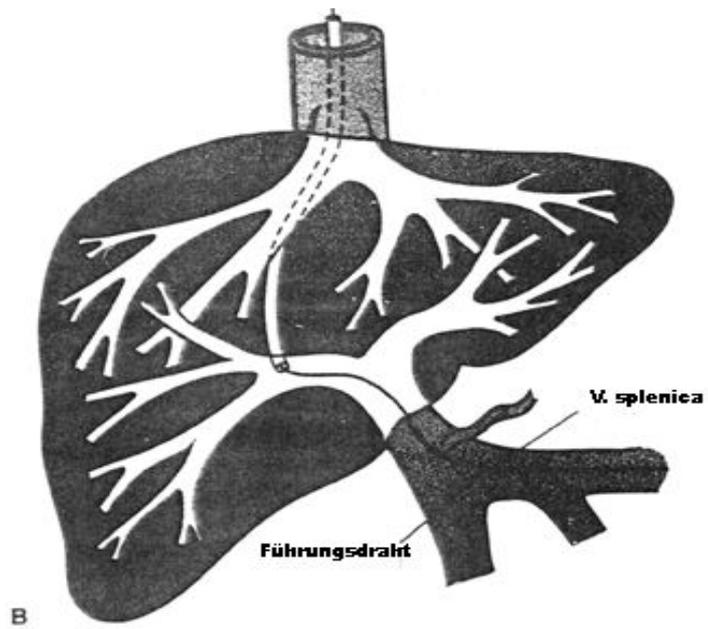


Abb.5 : Vorschieben des Führungsdrahtes (modifiziert nach Haskal Z J 1996)

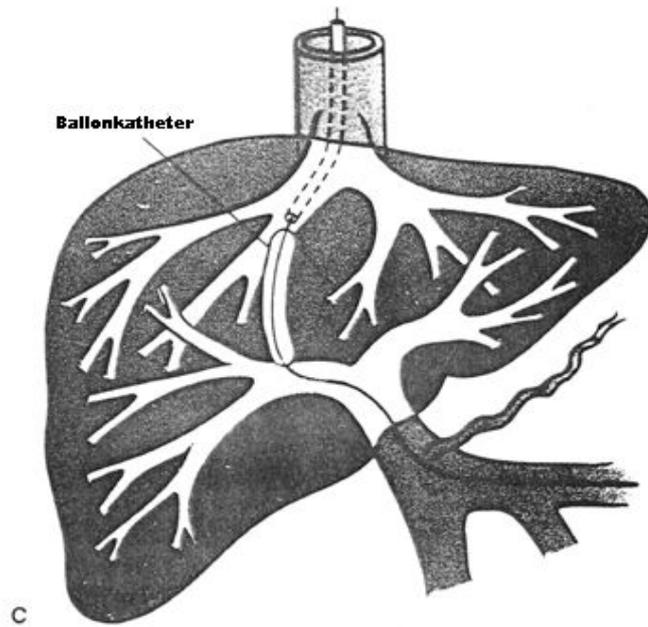


Abb. 6: Ballondilatation des Parenchymtraktes (modifiziert nach Haskal Z J 1996)

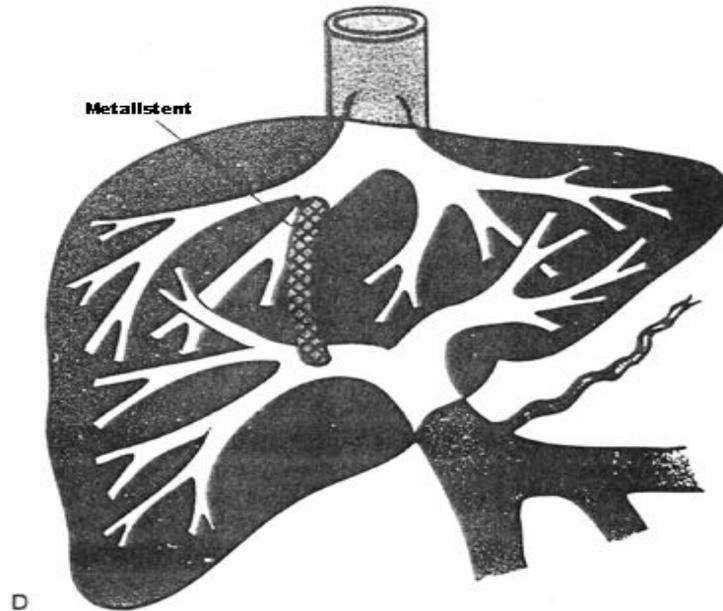


Abb. 7: Anlage des Stent-Shunts im neu entstandenen Parenchymtrakt (modifiziert nach Haskal Z J 1996)

Zusätzlich werden bei den Patienten mit der Indikation Varizenblutung - unabhängig von der Senkung der portosystemischen Druckdifferenz - alle großen varikösen Gefäße, die zum Magenfundus oder Ösophagus ziehen, mit Histoacryl/ Lipiodol verklebt, sofern in ihnen nach TIPS-Anlage nicht eine Flussumkehr, das heißt, ein hepatopetaler Fluss, eintritt. Am Ende des Eingriffs wird erneut die Druckdifferenz zwischen beiden Systemen gemessen. Die Jugularisschleuse sollte erst fünf bis sieben Tage nach dem Eingriff gezogen werden, um etwaige Transfusionen oder Frührevisionen zu ermöglichen bzw. zu vereinfachen. Für diesen Zeitraum wird eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin mit einer Ziel-PTT von 60 sec angesetzt. Danach schließt sich eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin s.c. (z. B. Fraxiparin 0,3) für drei Monate an. Als Dauermedikation muss täglich Lactulose mit dem Ziel von zwei weichen Stühlen pro Tag eingenommen werden.

Nach dem Eingriff sollte eine engmaschige Kreislaufkontrolle und abends eine erneute Überprüfung des Blutbilds mit Gerinnungsparametern, Elektrolyten und Nierenparametern erfolgen. Innerhalb der folgenden Tage nach TIPS-Anlage muss dessen Lage und Durchgängigkeit sonographisch bzw. duplexsonographisch überprüft werden.

1.8 Kontrolluntersuchungen und Nachsorge

Zur Kontrolle der TIPS-Funktion und des allgemeinen Status soll der Patient nach einem, drei und sechs Monaten und dann alle drei bis vier Monate untersucht werden. Dazu gehören klinische Untersuchung, Abdomensonographie bzw. Duplex, Blutuntersuchungen und bei Varizen als Indikation regelmäßige ÖGD. Bei Verdacht auf eine hepatische Enzephalopathie wird der Number Connection Test durchgeführt. Die Untersuchungen sollen dazu dienen, eventuelle Stenosen oder Verschlüsse frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls eine Revision vorzunehmen.

Das Problem der Stenosierung ist ein bekanntes, es beruht auf einer überschießenden Intimaproliferation in dem eingesetzten Shunt. Hierbei kommt es zu einem Zusammenspiel von Endothelzellen und glatten Muskelzellen; dies führt zu einer verstärkten Migration und Proliferation der Letzteren in der Pseudointima im Stent (*Sanyal A, Mirshahi F 1999*). Eine weitere Ursache für die erhöhte Thrombosierungsneigung im Stent beruht zum einen auf einem deutlichen Anstieg der Prothrombinfragmente F1+2 (*Basili S et al. 1999*). Diesem Mechanismus wird durch die Heparinisierung der Patienten entgegengewirkt. Des weiteren spielen erhöhte Endotoxinkonzentration im portalen Blutsystem, verstärkte Turbulenz im Blutfluss, Endothelläsionen und biliäre Fisteln eine entscheidende Rolle bei der Neigung zu Verschlüssen oder Stenosen im Stent (*Basili S et al. 1999*).

Eine Verschlechterung des Zustandes der Patienten in Bezug auf das Aszitesverhalten, Blutungen oder die Darstellung der Varizen in einer Kontroll-ÖGD lässt auf eine Stentdysfunktion schließen, bei der der portosystemische Druckgradient erneut angestiegen ist. Die Diagnose Stenose oder Verschluss wird zunächst duplexsonographisch und dann während einer eventuellen Revision gestellt.

1.9 Definition des Therapieerfolges

Bezogen auf die Indikation der Varizenblutung ist die Definition des Therapieerfolges einfach: Blutungsfreiheit nach TIPS-Anlage ist als voller Therapieerfolg zu werten. Bei Aszites als Indikation für TIPS ist die Definition maßgeblich für die Ergebnisse. Als voller Therapieerfolg wird eine Rückbildung des Aszites gewertet, bei der keine weitere Therapie mehr vonnöten ist. Als partieller Erfolg wird es gewertet, wenn geringe Dosen an Diuretika

nötig sind, da sich trotz TIPS noch weiterhin Aszites bildet. Als komplette Therapieversager werden solche Fälle definiert, bei denen entweder eine hohe Diuretikagabe und/ oder sogar weitere Parazentesen nötig sind. Das unterscheidet die Düsseldorfer Studie von bisherigen, bei denen auch solche Patienten als Therapieerfolg gewertet wurden, die noch weiterhin - wenn auch geringe Mengen - Diuretika erhielten. So haben Ochs et al. (Ochs A et al. 1995) einen Teilerfolg als solchen gewertet, wenn Aszites noch sonographisch nachgewiesen wurde, aber keine Parazentesen nötig waren. Die Definition eines Teilerfolges in dieser vorliegenden Arbeit war das Fortsetzen einer medikamentösen Diuretikatherapie.

1.10 Datengewinnung und statistische Auswertung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Erhebung der Patientendaten. Es erfolgt eine Beschreibung des Ist-Zustandes nach Behandlung, wobei kein statistischer Vergleich zweier verschiedener Behandlungsmethoden aufgestellt wird, sondern eine Analyse der Eigenschaften der behandelten Patienten mit deren möglichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis.

Die Auswertung der Daten erfolgt mittels des Statistikprogramms SPSS. Es werden Häufigkeiten, deskriptive Statistiken, Kreuztabellen mit dem McNemar-Wechsler-Test und Korrelationen berechnet; die Angabe der Zahlen erfolgt als Mittelwert mit der Standardabweichung. Zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. Wahrscheinlichkeit der Revisions- oder Blutungsfreiheit nach TIPS wird die statistische Methode der Kaplan-Meier-Kurve angewandt.

Es ist festzuhalten, dass aufgrund der mitunter kleinen Fallzahlen – je nach weiterer Unterteilung der Patienten in Gruppen, um Vergleiche zu ziehen – in den statistischen Test Signifikanzen nicht immer eindeutig zu bewerten sind, da die kritische Grenze von fünf Patienten pro Gruppe mitunter unterschritten wird. Diese Ergebnisse können aber dann als eine Tendenz gewertet und interpretiert werden.

Resultate

1.11 Patienten und Anlagedaten

Die Ursache für das Entstehen der der portalen Hypertension zugrundeliegenden Zirrhose ist bei den Patienten unterschiedlicher Natur. Bei 8 Patienten war die Ursache der Zirrhose nicht klar festzulegen, da mitunter der Alkoholkonsum verneint wurde und die Diagnose einer alkoholischen Leberzirrhose nicht eindeutig zu stellen war. Serologisch fand sich kein Hinweis auf eine virale Erkrankung.

Abb. 8 verdeutlicht die Verteilung der verschiedenen Ursachen auf das Patientengut (n=77) bezogen.

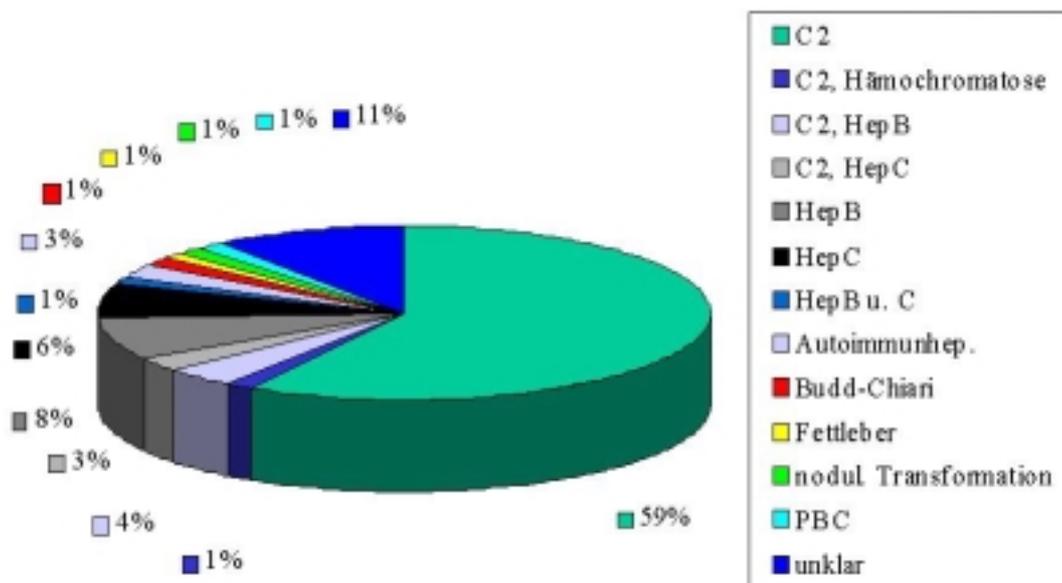


Abb. 8: Ursache der Zirrhose bei 77 Patienten

Neben der Leberzirrhose weist ein Großteil des Patientenguts noch weitere Begleiterkrankungen auf, die einen möglichen Einfluss auf die Überlebensdauer und den allgemeinen therapeutischen Effekt des Eingriffs haben. Das Spektrum dieser Begleiterkrankungen ist weit, so dass im Rahmen dieser Studie nur auf wesentliche Erkrankungen konkret eingegangen werden kann. Die Häufigkeiten werden in der folgenden Tabelle näher aufgeschlüsselt.

<i>Begleiterkrankung</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
Hypertonie	10	14,1
Diabetes	15	21,1
Vasosklerose	7	9,9
Herzerkrankung	9	12,7
Adipositas	4	5,6
Malignom	12	16,9
sonstige	46	64,8

Tab. 2: Verteilung der Begleiterkrankungen

Die Begleiterkrankung „Malignom“ war nur bei einem Patienten prognosebestimmend, der Patient verstarb ein Jahr nach TIPS-Anlage an den Folgen seiner Tumorerkrankung. Bei den übrigen Patienten war eine Malignomerkrankung anamnestisch zu erheben, welche kurativ behandelt wurde.

1.12 Technische Erfolgsrate und zusätzliche operative Maßnahmen

Bei 71 von 77 Patienten war die Anlage des TIPS erfolgreich. Bei zwei Patienten, bei denen die TIPS-Anlage nicht möglich war, wurde nachträglich eine chirurgische Shunt-Einlage vorgenommen. Bei sechs der 71 erfolgreich therapierten Patienten wurde später eine orthotope Lebertransplantation vorgenommen. Der Zeitraum bis zur Transplantation erstreckte sich von einem Monat bis zu 20 Monaten mit einem Mittel von 11,5 Monaten. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde ein Memotherm Stent verwendet, die genauen Zahlen werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

<i>Stentart</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
Memotherm	60	84,5
Wallstent	5	7
Palmaz	2	2,8
Symphonie	1	1,4
Wallstent + Memotherm	1	1,4
Nicht bezeichnet	2	2,8

Tab. 3: Art der verwendeten Stents

Bei 80,3% der Patienten (n=57) wurde ein einzelner Stent eingesetzt, bei 11 Patienten (15,5%) entschloss man sich zur Anlage von zwei überlappend angebrachten Stents. In einem Fall wurden vier Stents eingesetzt. Die Länge der eingesetzten Stents betrug im Mittel 7,76 +/- 2,43 cm bei einer minimalen Länge von 6 cm und einem Maximum von 16 cm.

Der Durchmesser des Stents wurde individuell durch Dilatation mit einem Ballonkatheter eingestellt, wobei die Messung des resultierenden portocavalen Druckgradienten wegweisend war. Der mittlere Durchmesser betrug 8,52 +/- 0,99 mm. Die genauen Zahlen gibt die Tabelle 4 wieder:

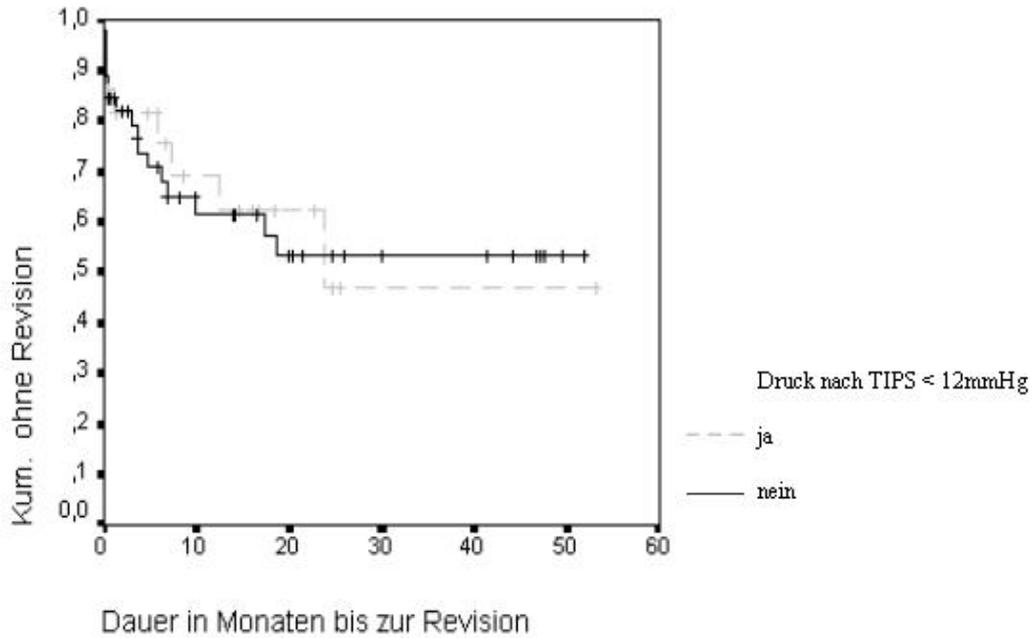
Durchmesser in mm	Häufigkeit	Prozent
7	7	9,9
8	33	46,5
9	9	12,7
10	16	22,5
unbekannt	6	8,5

Tab. 4: Durchmesser der Stents in mm

1.13 Druckreduzierung durch TIPS

Durch Einlage des TIPS konnte der portosystemische Druckgradient erfolgreich gesenkt werden. Vor Anlage des TIPS betrug der Druckgradient im Mittel 25,73 +/- 4,5 mm Hg, nach Einsetzen des Stent-Shunts 12,64 +/- 3,41 mm Hg. Das bedeutet eine mittlere Druckreduktion um 13,09 +/- 4,24 mm Hg. In Prozent ausgedrückt ist das eine mittlere Druckreduktion um 50,44 +/- 12,79 %.

Die folgende Abbildung zeigt, dass eine erfolgreiche Druckreduktion durch den Stent auf unter 12 mm Hg keinen Einfluss auf eine eventuelle Revisionspflichtigkeit hat. Unabhängig von der Höhe des Druckes nach Anlage kommt es in beiden Gruppen zu einer vergleichbaren Revisionshäufigkeit. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar, im Log Rang-Test ist ein Wert von 0,899 zu ermitteln.



Monate	Patients at risk			
	0	6	12	24
Druck < 12 mm Hg	22	13	9	3
Druck ≥ 12 mm Hg	45	23	18	10

Abb. 9: Revisionsfreiheit bei Druck < 12 mm Hg nach TIPS-Anlage

1.14 Kurzfristiger Therapieerfolg

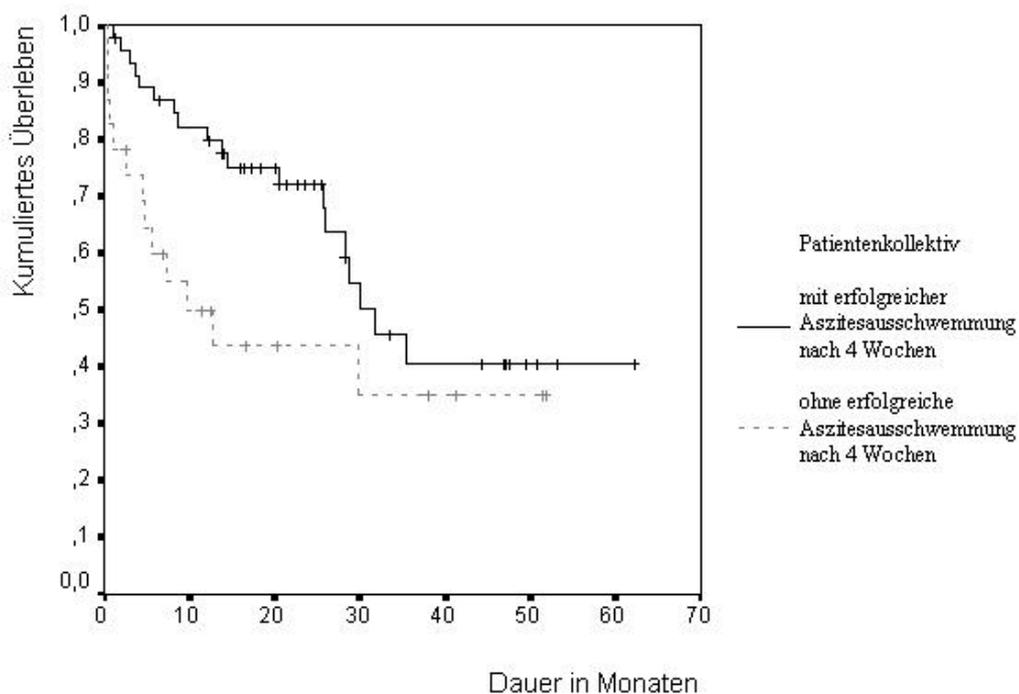
Die Darstellung des Status nach vier Wochen soll als Überprüfung des kurzfristigen Therapieerfolges dienen. Es soll untersucht werden, ob nach dieser Zeit schon markante Unterschiede oder Zustandsverbesserungen bei den Patienten festzustellen sind.

Aszites

Bei 28 Patienten war therapierefraktärer Aszites Haupt- oder wesentliche Teilindikation zur Anlage des TIPS. Das Aszitesverhalten innerhalb der ersten vier Wochen stellte sich bei der betreffenden Patientengruppe folgendermaßen dar: Bei 8 Patienten, also 28,6% war auch nach der TIPS-Anlage während des Krankenhausaufenthaltes eine Punktion nötig. Bei einem dieser

Patienten bildete sich der Aszites jedoch bis zur Entlassung fast vollständig zurück, so dass er mit einer Minimaldosis an Diuretika entlassen werden konnte.

Insgesamt konnte bei 12 Patienten - 42,8% - nach den ersten vier Wochen keine wesentliche Verbesserung des Aszitesverhaltens erreicht werden, sie mussten weiterhin mit Diuretika therapiert werden. Ein Patient, bei dem der Aszites abpunktiert werden musste, verstarb schon nach 15 Tagen in einem septischen Geschehen. 10 Patienten, also 35,7%, reagierten auf die TIPS-Anlage mit einer Verringerung der Aszitesmenge, waren aber nicht völlig aszitesfrei und mussten teilweise mit geringen Diuretikadosen therapiert werden. Auch aus diesem Patientenkollektiv verstarb ein Patient nach 13 Tagen an einem septischen Kreislaufversagen. Bei 6 Patienten konnte bereits nach den ersten vier Wochen eine vollständige Rückbildung des Aszites verzeichnet werden, das entspricht einer kompletten Remission von 21,4%.



Monate	Patients at risk			
	0	6	12	24
Erfolg nach 4 Wochen	46	39	35	20
kein Erfolg	23	13	9	5

Abb. 10: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Aszitestherapieerfolg nach 4 Wochen

Abb. 10 stellt die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten dar, wobei nach dem Therapieerfolg nach vier Wochen unterschieden wird. Bei den Patienten, die nach vier

Wochen einen Therapieerfolg bezüglich der Schwere ihres Aszites aufweisen, ist auch eine geringere Schwere der Grunderkrankung anzunehmen. Sie haben im Vergleich zu den Therapieversagern verständlicherweise höhere Überlebenschancen. Mit einem Wert von $p=0,0555$ ist zwar noch kein signifikanter Unterschied nachzuweisen, aber ein Trend zugunsten der genannten Gruppe besteht. Es fällt auf, dass in den ersten 25 Monaten der Unterschied zwischen den beiden Gruppen eklatanter ist.

Überprüft man die Korrelation zwischen dem Therapieerfolg nach vier Wochen und dem Child-Stadium vor Anlage, so fällt eine signifikante Korrelation nach Pearson mit 0,045 auf. Das Child-Stadium und der Therapieerfolg nach vier Wochen sind also so eng miteinander verbunden, dass die Bedeutung bzw. der Einfluss dieser Variablen in Bezug auf das Überleben nicht sicher voneinander getrennt werden kann. Die folgende Tabelle schlüsselt diese Daten genau auf:

		Aszites Therapieerfolg nach vier Wochen		Gesamt
		nein	ja	
Child vor Anlage	Child A		17	17
	Child B	17	21	38
	Child C	6	5	11
	unklar		3	3
Gesamt		23	46	69

Tab. 5: Korrelation zwischen Therapieerfolg nach vier Wochen und Child-Stadium vor Anlage

Blutungen

Von den 71 Patienten, bei denen die TIPS-Anlage erfolgreich verlaufen ist, waren Varizenblutungen bzw. portal-hypertensive GIT-Blutungen bei $n = 51$ die Indikation für den Eingriff. Bei vier Patienten kam es innerhalb der ersten vier Wochen nach TIPS-Anlage zu einem akuten Blutungsereignis. Der Zeitraum zwischen Eingriff und Blutung betrug im Einzelnen 0, 2, 10 und 11 Tage, was einem Mittel von 5,75 Tagen entspricht. Bei einer weiteren Patientin war eine Blutung zu vermerken; hier handelt es sich um eine Patientin, bei der eine nicht zu stillende Blutung aus dem Stoma die Indikation zur TIPS-Anlage war. Allerdings konnte die Blutung im gesamten Zeitraum nicht zum Stillstand gebracht werden,

so dass eine chirurgische Intervention nötig wurde. Diese Patientin kann somit nicht zu den Blutungen nach TIPS-Anlage gezählt werden.

Bei den beiden Patienten, bei denen es innerhalb der ersten beiden Tagen nach Anlage zu der Blutung kam, wurde eine Revision bzw. eine weitere Aufdilataion des Stents vorgenommen, der Erfolg der jeweiligen Revision zeigte sich durch ein Sistieren der Blutung.

Auf das Patientenkollektiv von $n = 51$ bezogen entspricht das einer Blutungshäufigkeit von 7,8% in den ersten vier Wochen.

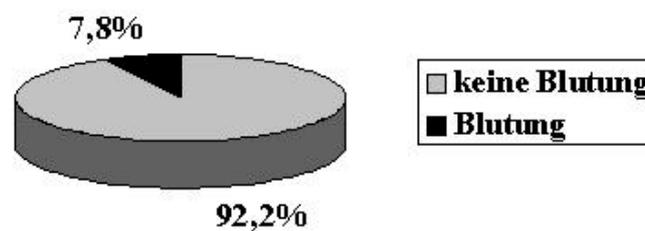


Abb. 11: Blutungshäufigkeit nach vier Wochen bei $n=51$ Patienten mit Varizen als Indikation

1.15 Langfristiger Therapieerfolg

Als Zeitfenster für den langfristigen Therapieerfolg sind ein halbes Jahr, ein Jahr und zwei Jahre nach TIPS-Anlage angesetzt, zu diesen Zeitpunkten wurden Blut- und Leberwerte sowie andere Parameter wie Aszites, Pleuraerguss oder Diuretikapflicht festgehalten. Ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Kontrolle ist durch Tod, Lebertransplantation oder Nichterscheinen zu den Nachsorge- bzw. Kontrolluntersuchungen bedingt. Achtundzwanzig Patienten konnten zwei Jahre, 50 ein Jahr und 57 Patienten ein halbes Jahr lang nachverfolgt werden. Die absolute Zahl zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenerhebung variiert also und wird bei den jeweiligen Prozentangaben als 100% festgesetzt.

Aszites

Abbildung 12 verdeutlicht die Veränderung des Schweregrades des Aszites im Verlauf nach Anlage des Shunts. Nur bei vier, also 14,3% der Patienten bestand ein moderater Aszites vor Anlage, die restlichen 24 (85,7%) Patienten wiesen eine massive Symptomausprägung auf. Bereits nach vier Wochen ist eine deutliche Reduktion nachzuweisen, nach einem halben Jahr liegt die Häufigkeitsverteilung bei 22,2% massivem, 16,7% moderatem, 5,6% wenig und 55,6% kein Aszites.

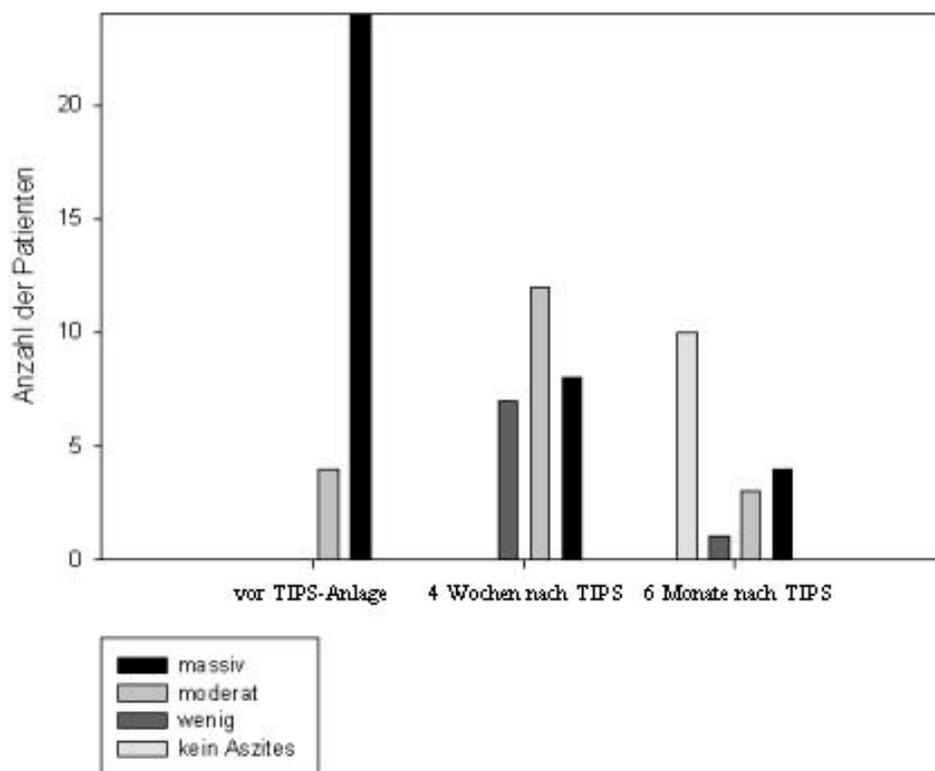


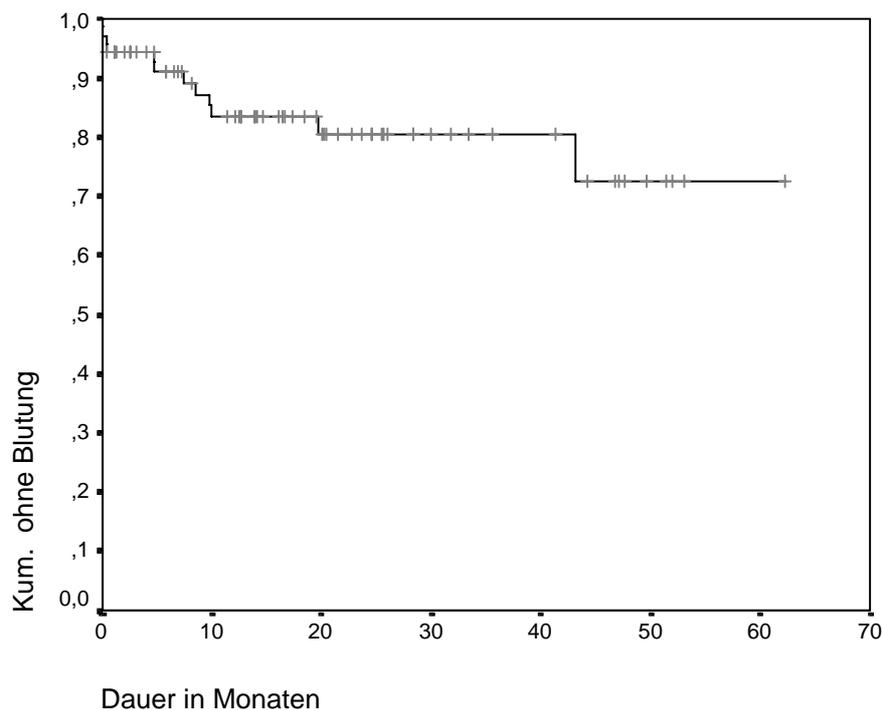
Abb. 12: Aszitesverhalten im Langzeitverlauf

Insgesamt ist festzuhalten, dass der Schweregrad des Aszites abnimmt; der Großteil der Patienten reagiert mit einer völligen Aszitesfreiheit auf die Anlage des portosystemischen Shunts. Es ist eine deutlich signifikante Abnahme ($p > 0,03$) des Aszites nach sechs Monaten nachzuweisen, dieser Therapieerfolg korreliert nicht mit dem Child-Stadium vor Anlage (Daten nicht gezeigt).

Blutungen

Von den 51 Patienten, die aufgrund von Varizen dem Eingriff unterzogen wurden, kam es insgesamt bei zehn Patienten, also bei 19,6% zu einem erneuten Blutungsereignis. Die Dauer bis zu der Blutung betrug zwischen 0 Tagen und 3,5 Jahren, im Mittel ungefähr 8,5 Monate. Vier Blutungen waren davon in den ersten vier Wochen zu verzeichnen, wobei zwei noch im Krankenhaus 0 bzw. 2 Tage nach der Anlage stattfanden und erfolgreich revidiert werden konnten.

Insgesamt verliefen zwei dieser zehn akuten Blutungen tödlich. Darüber hinaus kam es bei zwei weiteren Patienten, bei denen die TIPS-Anlage auf Grund von therapierefraktärem Aszites vorgenommen wurde, fünf bzw. zehn Monate nach Anlage zu einem akuten Blutungsereignis, welches bei beiden Patienten tödlich verlief. Auf das gesamte Patientenkollektiv von 71 bezogen kam es also insgesamt zu 12 Blutungen, also 16,9%, von diesen 12 Blutungen verliefen 4, also 33%, tödlich.



Monate	0	6	12	24
Patients at risk	70	52	42	22

Abb. 13: Dauer bis zum Blutungsereignis

Abbildung 13 veranschaulicht die Verteilung der Blutungen nach TIPS-Anlage über die Zeit bezogen auf alle 71 Patienten. Es fällt auf, dass ein Großteil der Blutungen innerhalb der ersten 12 Monate nach der Anlage des Stents auftritt. Insgesamt ist die Anzahl der Blutungen jedoch gering.

Abbildung 14 veranschaulicht die Anzahl der erneuten Varizenblutungen nach TIPS-Anlage auf das gesamte Patientengut bezogen. Kein Patient entwickelte mehr als eine neue Blutung nach Anlage.

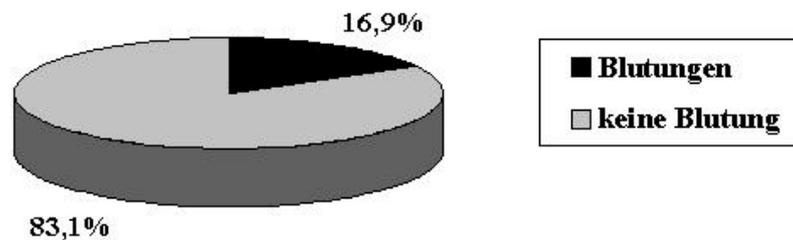


Abb.14: Blutungen insgesamt bei $n = 71$ Patienten

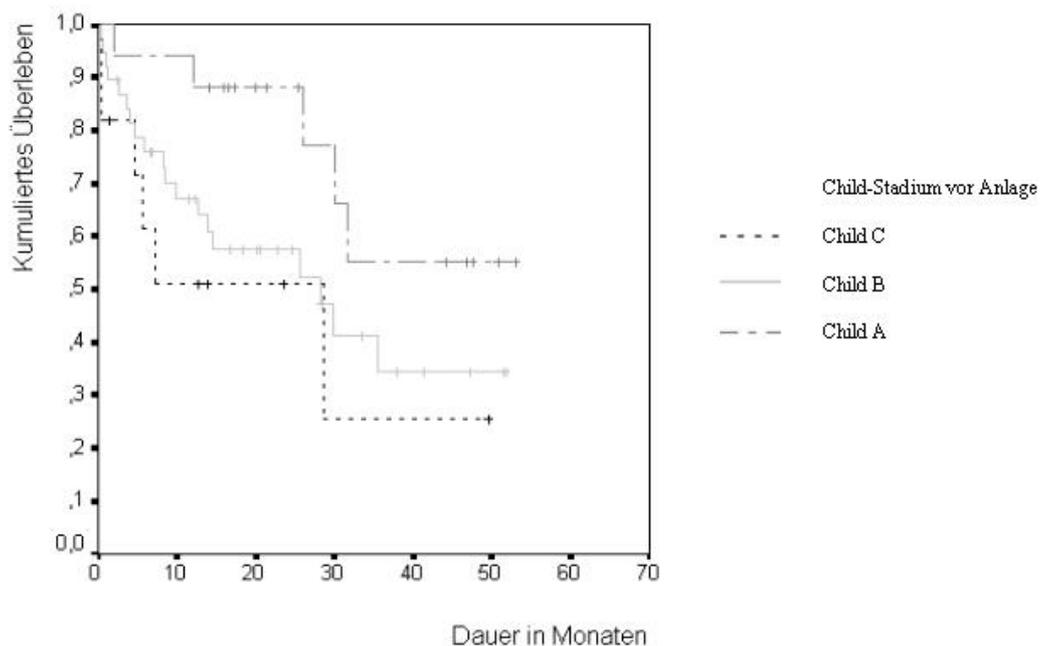
Betrachtet man die Anzahl der erneuten Blutungen unter dem Gesichtspunkt einer eventuellen protektiven Wirkung einer Druckreduktion unter eine kritische Grenze, so kann kein Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Druckreduktion unter die vorbeschriebene Druckgrenze von 12 mm Hg (Casado M et al. 1998) und einem Ausbleiben einer Blutung nach TIPS-Anlage nachgewiesen werden (Daten nicht gezeigt).

1.16 Überleben

Es ist festzuhalten, dass sich die Patienten, bei denen eine Anlage eines TIPS nötig wird, durch einen relativ reduzierten Allgemeinzustand auszeichnen. Ehe es zu den letztlich therapieveranlassenden Symptomen kommt, ist die Lebererkrankung im Allgemeinen schon sehr weit fortgeschritten. Oft sind die Patienten multimorbide und haben viele Begleiterkrankungen, welche im Detail unter Tabelle 2 aufgeführt sind.

Bei der Indikationsstellung ist es von besonderem Interesse, welche Überlebenschancen der Patient nach Anlage besitzt, und wie diese im Vorfeld eingeschätzt werden können. Insgesamt überlebten 39, also 54,9% der Patienten bis zum Beobachtungsende 31.12.1999. Zweiunddreißig, also 45,1% der Patienten verstarben. Die Todesdaten dieser Patienten konnten im Nachhinein beim Einwohnermeldeamt erfragt werden, oder der zuletzt zuständige Hausarzt war über den Tod des Patienten informiert, ohne ihn jedoch vorher regelmäßig betreut zu haben.

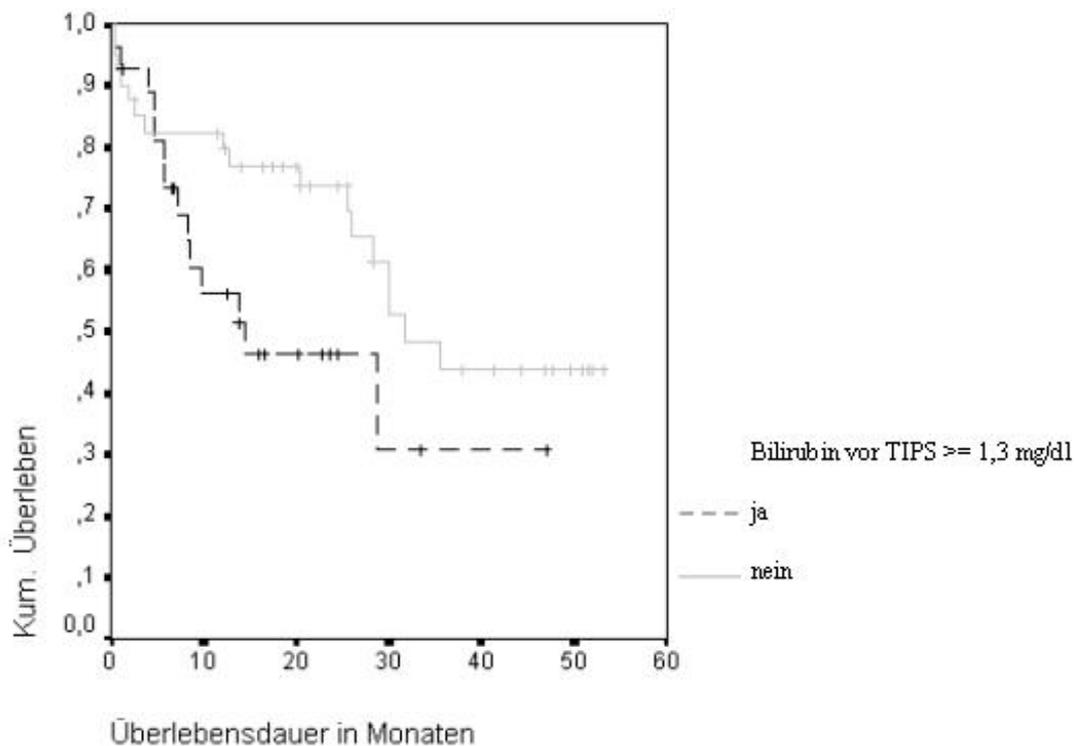
Es ist von klinischer Bedeutung, solche Gruppen von Patienten zu definieren, die eine bessere Überlebenschance haben. Natürlich spielt der Grad der Leberzirrhose, ausgedrückt durch das Child-Stadium, vor der Anlage eine wichtige Rolle, allerdings ist der Unterschied zwischen den drei Stadien in Bezug auf das Überleben mit einem Ergebnis von 0,0905 im Log-Rang Test nicht statistisch signifikant. Dies ist allerdings unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen nur begrenzt aussagekräftig. Die folgende Abbildung spiegelt aber den Trend wieder.



	Patients at risk			
Monate	0	6	12	24
Child A	17	16	15	9
Child B	38	28	21	13
Child C	11	6	5	2

Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Abhängigkeit des Child-Stadiums vor der Anlage

Die Patienten, die vor der Anlage des TIPS in das Stadium Child A einzuteilen waren, leben länger als die der Gruppe Child B, und diese wiederum haben eine längere Überlebensdauer als die der Klasse Child C. Gleichermaßen ist die Überlebensdauer abhängig von dem Bilirubinwert vor der Anlage des TIPS. Da dieser Wert unmittelbar in das Punktesystem der Child Klassifikation mit einfließt, ist der Zusammenhang als logisch anzusehen. Bei der Untersuchung, ob ein Unterschied in der Überlebensdauer festzustellen ist, wenn der Bilirubinwert $\geq 1,3$ mg/dl ist, so ist mit einem Ergebnis im Log-Rang Test von 0,0687 zwar noch kein statistisch signifikantes Ergebnis zu erlangen, aber ein deutlicher Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zu beobachten. Hat ein Patient vor der Anlage des Stents einen Bilirubinspiegel $\geq 1,3$ mg/dl, so ist seine Überlebenschance gegenüber einem Patienten, dessen Wert unter dieser Grenze liegt, wesentlich schlechter.

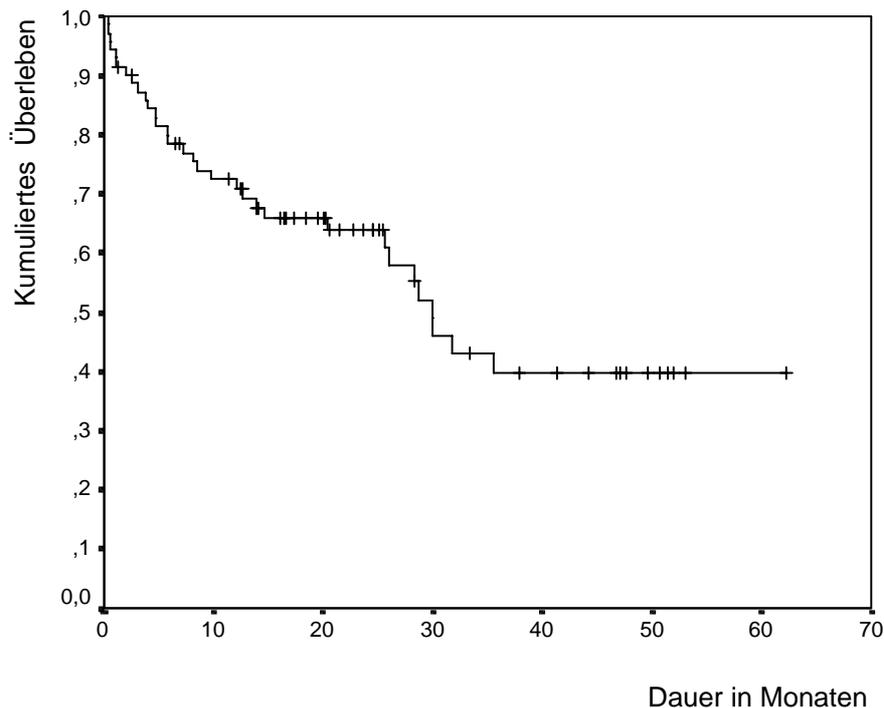


	Patients at risk			
Monate	0	6	12	24
Bilirubin nicht $\geq 1,3$ mg/dl	40	32	30	20
Bilirubin $\geq 1,3$ mg/dl	27	19	13	4

Abb. 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Bilirubinwert vor Anlage

Bezüglich der Indikation zur TIPS-Anlage und deren Einfluss auf die Überlebensdauer ist festzuhalten, dass bei einer Aufschlüsselung nach Aszites als Indikation „ja“ oder „nein“ kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen festzustellen ist (Daten nicht gezeigt).

Die allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten des hiesigen Patientenkollektives wird in der folgenden Abbildung veranschaulicht.



Monate	0	6	12	24
Patients at risk	71	54	46	26

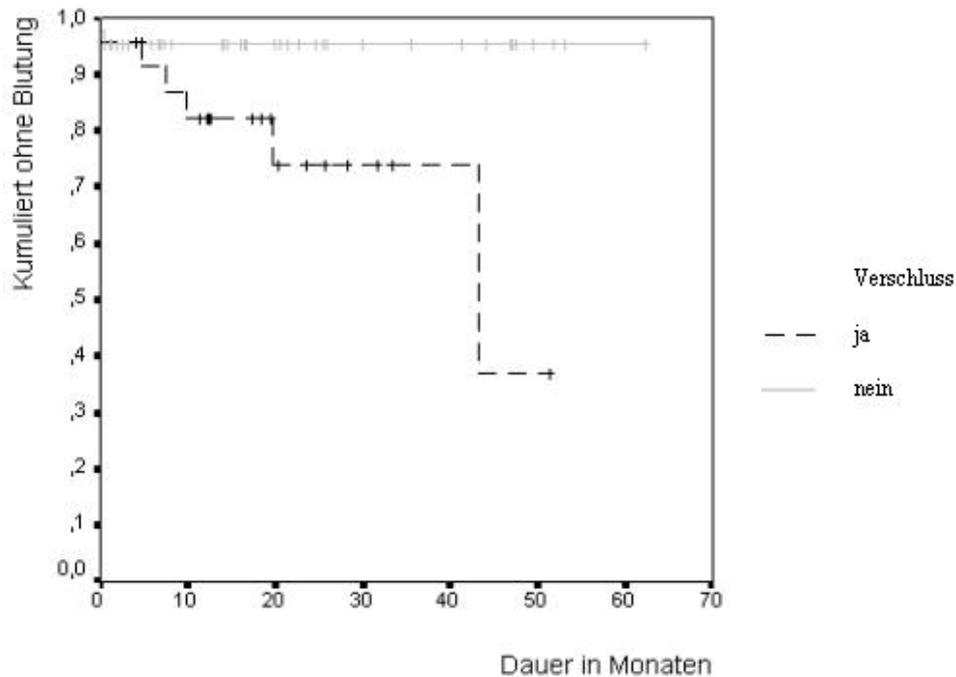
Abb. 17: Kumulatives Überleben des mit TIPS behandelten Patientenkollektives

Komplikationen

Die Komplikationen, die nach der Anlage des TIPS entstehen können, beruhen zum einen auf den oben beschriebenen hämodynamischen Veränderungen und zum anderen auf den stoffwechselbezogenen Veränderungen, die auf der partiellen Ausschaltung der Leber mit ihrer Funktion aus dem Kreislauf beruhen. Es soll nun näher auf die bei den 71 Patienten aufgetretenen Komplikationen eingegangen werden.

1.17 Stenosen und Verschlüsse

Bei 24 der 71 Patienten, also bei 33,8%, kam es im Verlauf der Beobachtungszeit zu einer oder mehreren Stenosen oder einem Verschluss.



Monate	Patients at risk			
	0	6	12	24
kein Verschluss	42	30	26	15
Verschluss/ Stenose	24	20	16	7

Abb. 18: Wahrscheinlichkeit einer Blutung bei Stentverschluss

Die obige Abbildung stellt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bzw. die Dauer bis zu einer Blutung nach TIPS dar. Dabei wird das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt: die erste weist sich durch das Auftreten der Komplikation Verschluss aus, in der zweiten Gruppe sind die Patienten, bei denen es zu keinem Verschluss des Stents kam. Der Unterschied dieser beiden Gruppen weist im Log-Rang-Test der Kaplan-Meier-Kurve eine statistische Signifikanz von 0,0196 auf. Eine Blutung tritt logischerweise wesentlich häufiger auf, wenn es zu einem Verschluss des Stents gekommen ist, da das Blut wieder dem Weg der portocavalen Anastomosen folgt. Oft macht sich eine solche Stenose erst durch die Blutung bemerkbar, wenn der Patient nicht regelmäßig farbduplex-sonographisch untersucht werden

konnte. In vier Fällen war eine Blutung Anlass zu einer Revision, während der sich die Stenose bzw. der Verschluss des Stents offenbarte.

Bei zwei Patienten kam es ohne nachweisbare Stenose zu einer Blutung. Diese Blutung erfolgte bei einem der Patienten zwei Tage nach Anlage und war die Indikation zur daraufhin durchgeführten Revision.

1.18 Hepatische Enzephalopathie

Als Komplikation wurde eine neu auftretende HE oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden HE gewertet. Die Überprüfung einer eventuellen HE wurde routinemäßig bei den Nachsorgeuntersuchungen vorgenommen, kam es zu einer klinisch ausgeprägten Form einer HE, so wurden die entsprechenden Patienten vorzeitig vorgestellt. Der Grad der HE wurde klinisch und mittels des Number Connection Tests bestimmt.

Bei nur einem Patienten war die HE post-TIPS sehr ausgeprägt, ebenso war eine zu starke Rechtsherzbelastung aufgetreten, so dass eine Reduktionsstentanlage durchgeführt werden musste. Der fast 82jährige Patient hatte in den ersten Wochen nach Anlage Episoden einer hepatischen Enzephalopathie bis Grad 4 durchgemacht, selbst strikte Diät und erhöhte Laxantiendosen konnten das Problem nur zeitweise lösen. Daher entschloss man sich zu dem Eingriff, um den Durchmesser und somit die Durchflussrate zu senken. Bei den übrigen Patienten war in den ersten vier Wochen keine vergleichbar starke HE zu verzeichnen.

Abbildung 19 stellt den Verlauf der hepatischen Enzephalopathie im Patientenkollektiv dar, wobei HE vor Anlage des TIPS und eine eventuelle Verschlechterung gegeneinander aufgetragen wurden. Dabei entstehen drei Gruppen, die sich in dem Grad der HE vor Anlage unterscheiden. Eine Verschlechterung der HE nach Anlage wird in den jeweiligen Balkengruppen in Weiß dargestellt. Dabei ist keine HE Verschlechterung um mehr als ein Grad zu verzeichnen. Da nicht bei allen Patienten eine Untersuchung auf eine HE nach sechs Monaten möglich war, werden hier nur die Patienten aufgeführt, bei denen beide Werte zu erheben waren (n = 52).

Insgesamt wird deutlich, dass sich der Halbjahreswert der hepatischen Enzephalopathie im Vergleich zum Grad vor der Anlage nur bei insgesamt acht Patienten verschlechtert hat. Dies entspricht 15,4% der Patienten, die sich ein halbes Jahr nach der Anlage noch in Nachkontrolle der Uniklinik befanden. Bei der Häufigkeit bzw. Auftretenswahrscheinlichkeit

einer HE spielt es keine Rolle, ob der Durchmesser des Stents bei Anlage größer als 8 mm war oder nicht (Daten nicht gezeigt).

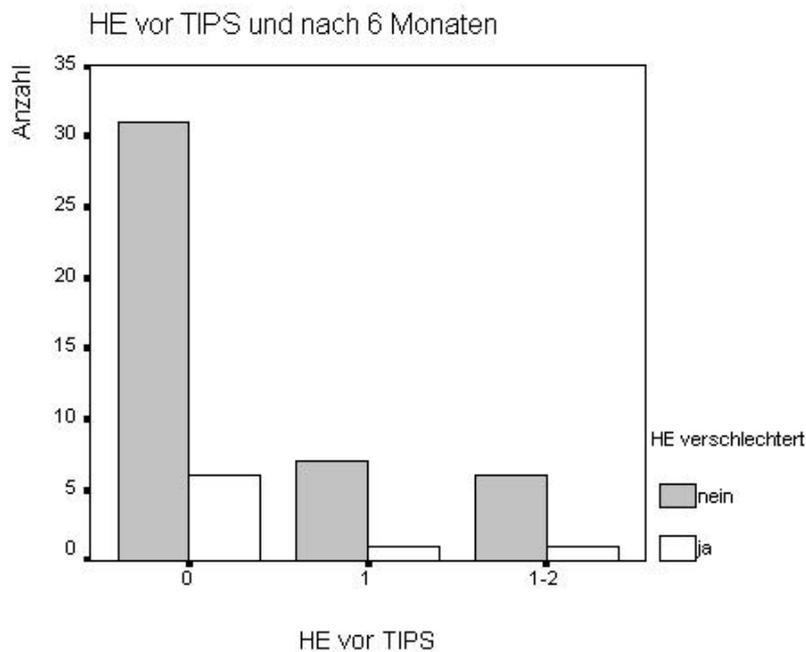


Abb. 19: Veränderung des HE-Grades nach TIPS-Anlage

Diese Grafik berücksichtigt nicht solche Patienten, die aufgrund eines Diätfehlers oder anderer Ursachen eine kurze Episode einer HE als passagere Komplikation durchliefen. Diese konnte jeweils erfolgreich mit den gängigen, oben beschriebenen Therapieoptionen behandelt werden. Es kam bei 19, also 26,8% der Patienten zu solchen kurzzeitigen Episoden.

Insgesamt ist vor der TIPS-Anlage ein Mittelwert des HE-Grades von $0,46 \pm 0,72$ ($n=70$) und ein halbes Jahr nach Anlage ein Mittelwert von $0,25 \pm 0,62$ ($n=53$) zu verzeichnen. Die Verbesserung des Mittelwertes beruht auf der verringerten Anzahl der höheren HE-Grade bei Abnahme der Patientenzahl.

1.19 Sepsis

Patienten scheinen nach Anlage des portosystemischen Shunts eine vermehrte Anfälligkeit für septische Geschehen zu haben, wobei bei unserem Patientengut dann die Diagnose einer Sepsis gestellt wurde, wenn erhöhte Körpertemperatur und der Nachweis pathologischer

Erreger in der Blutkultur vorlagen. Besondere Vorsicht muss bei intraabdominellen Eingriffen walten, da durch die geringere Entgiftungsfähigkeit bereits geringe Infektionen zu unbeherrschbaren septischen Geschehen führen können.

Bei acht, also 11,3%, der 71 Patienten kam es zu einem septischen Geschehen. Die folgende Tabelle veranschaulicht die näheren Merkmale der an einer Sepsis erkrankten Patienten:

<i>Eigenschaft</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>prozentualer Wert</i>
Geschlecht (m/w)	7 / 1	87,5 / 12,5
Zirrhoseursache C ₂	8	100
Child A vor Anlage	1	12,5
Child B vor Anlage	5	62,5
Child C vor Anlage	2	25
Bilirubin vor TIPS \geq 1,3 mg/dl	2	25
Tod	6	75

Tab. 6: Merkmale der Patienten mit der Komplikation Sepsis

Alle diese Patienten weisen als gemeinsamen Nenner eine alkoholtoxische Ursache der Zirrhose auf; bezogen auf alle durch Alkoholabusus verursachten Zirrhosen besteht aber mit einem p-Wert von 0,071 noch keine eindeutige statistische Signifikanz.

Alle verstorbenen Patienten sind an dem septische Geschehen verstorben; die Dauer von der TIPS-Anlage bis zur Sepsis betrug zwischen 0,5 und 30 Monaten.

Ein septisches Geschehen wurde genauer als spontane bakterielle Peritonitis klassifiziert, der Patient überlebte diese Komplikation.

1.20 Herzinsuffizienz und hämodynamische Komplikationen

Der oben beschriebene hyperkinetische Zustand nach TIPS-Anlage führte bei einem Patienten zu einer starken Rechtsherzbelastung, so dass man sich ca. 3 Monate nach Anlage des TIPS zu einer Reduktionsstenteinlage entschloss. Die allgemeine körperliche Verfassung des Patienten war allein schon wegen der vorbestehenden latenten Rechtsherzinsuffizienz, der Leberinsuffizienz und einer neu diagnostizierten Malignomerkrankung eingeschränkt, so dass er nicht über genügend Reserven verfügte, um die durch das große Shuntvolumen entstehende Belastung auszugleichen.

Bei allen anderen Patienten wurden keine klinisch fassbaren hämodynamischen Komplikationen beobachtet.

Revisionen

Insgesamt waren bei 27 von 71 Patienten, also bei 38%, eine oder mehrere Revisionen nötig. Bei diesen 27 Patienten wurden insgesamt 52 Revisionen vorgenommen, wobei sich die Häufigkeitsverteilung Patienten – Revisionsanzahl folgendermaßen darstellte:

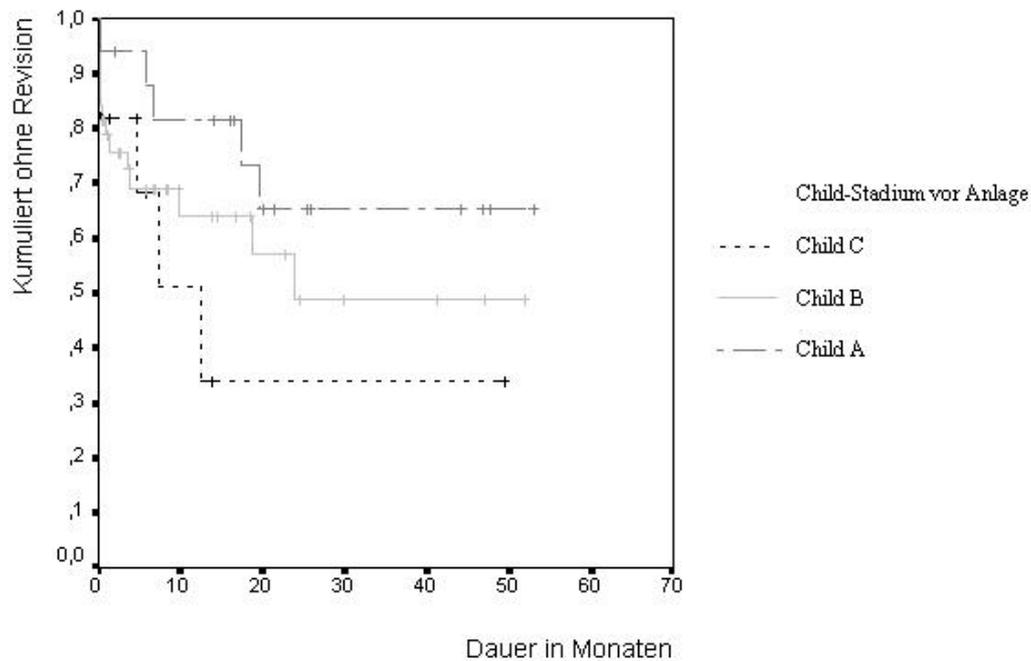
- 14 Patienten - eine Revision
- sechs Patienten – zwei Revisionen
- drei Patienten – drei Revisionen
- drei Patienten – vier Revisionen
- ein Patient – fünf Revisionen.

Der Zeitraum bis zur ersten nötigen Revision beim jeweiligen Patienten erstreckte sich von einem bis 724 Tagen, was einem Mittelwert von 173,9 Tagen entspricht. Die Indikation zur Revision stellte sich anhand einer unveränderten bzw. neu aufgetretenen klinischen Symptomatik oder aufgrund duplex-sonographischer Untersuchungsergebnisse, die eine Stenose oder einen Verschluss aufdeckten. Bei einem Patienten musste die Indikation zur Revision aufgrund eines zu großen Shuntvolumens gestellt werden, das sich in Form einer nicht therapierbaren hepatischen Enzephalopathie darstellte (vgl. 4.2).

Es können verschiedene stentbezogene Komplikationen auftreten, die zu einer Dysfunktion führen. So kam es bei 15 Fällen zu einer Stenose, bei sieben zu einem Verschluss, bei zwei zu einer Abknickung des Stents und bei zwei weiteren Fällen zu einer Fistelbildung. Diese Dysfunktionen können sich durch Blutungen oder Aszitesansammlung manifestieren, was bei fünf bzw. sechs der Patienten der Fall war.

Abbildung 20 zeigt die Wahrscheinlichkeit der Revisionsfreiheit in Abhängigkeit von dem Child-Stadium vor der Anlage des Stents. Die Anzahl derer, bei denen keine Revision bzw. bei denen eine Revision erst sehr spät nötig wurde, ist in der Gruppe von Patienten am größten, deren Leberfunktionsstörung vor der Anlage in das Child-Stadium A eingestuft wurde. Bis auf die ersten Monate nach Anlage ist bei den Child-C Patienten das schlechteste Ergebnis bezüglich Revisionsfreiheit zu verzeichnen. Auch bei diesem statistischen Test kann

aufgrund der kleinen Fallzahlen das Ergebnis nur richtungsweisend sein; im Log-Rang-Test des Kaplan-Meier Verfahrens ist keine statistische Relevanz nachzuweisen, aber die Graphik verdeutlicht den Trend auf lange Sicht augenscheinlich.



	Patients at risk			
Monate	0	6	12	24
Child A	17	14	13	6
Child B	38	19	13	6
Child C	11	4	2	1

Abb. 20: Revisionsfreiheit abhängig vom Child-Stadium vor der Anlage

Diskussion

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt ist in den letzten Jahren als alternative Therapieoption zu den - bisher mit doch eher unbefriedigenden Ergebnissen angewandten - klassischen Methoden immer mehr in den Vordergrund gerückt. Viele Studien haben sich mit den Vor- und Nachteilen dieses Eingriffes befasst und mit den klassischen Methoden verglichen.

Bei der Betrachtung der an der Uniklinik Düsseldorf behandelten Patienten sind folgende Ergebnisse festzuhalten: Der portosystemische Druck kann durch Einlage eines TIPS erfolgreich gesenkt werden, die Druckreduktion betrug in dem Patientengut der Uniklinik im Mittel ca. 50% vom Ausgangswert. Therapierefraktärer Aszites wurde deutlich reduziert, nach vier Wochen waren bereits erste Erfolge zu verzeichnen. Es ist festzuhalten, dass das Ansprechen auf die Therapie in den ersten vier Wochen mit dem Grad des Child-Stadiums vor Anlage korrelierte. Es gab in den ersten vier Wochen signifikant mehr Therapieversager mit schlechtem Child-Stadium. Dies ist logisch nachzuvollziehen, denn die Child-Pugh-Klassifikation dient der Prognose bei Leberzirrhose und soll Hinweise zur Funktionsreserve der Leber geben (*Gerok W et al. 1995*). Diese Korrelation zwischen Therapieerfolg und Grad der Leberzirrhose vor Anlage verschwand aber in den ersten Monaten nach Anlage. Bereits nach einem halben Jahr war kein Zusammenhang zwischen Ansprechen auf die Therapie und Child-Stadium vor Anlage nachweisbar.

Bei vier der Patienten mit der Indikation Varizen, also bei 7,8%, kam es innerhalb der ersten vier Wochen nach TIPS zu einem Blutungsereignis. Die Dauer betrug im Mittel ca. 6 Tage nach Anlage, also handelt es sich hierbei um eine Frühkomplikation. Auf das gesamte Patientengut bezogen ist über den ganzen Beobachtungszeitraum eine Blutungsrate von 16,9% zu verzeichnen, ein mit anderen Studien vergleichbares Ergebnis (*Rössle M et al. 1997*). Vier dieser Blutungen verliefen tödlich.

Während des Beobachtungszeitraumes starben 32 Patienten, also 45,1%. Es ist zwar kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Child-Pugh Stadien bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit festzustellen, aber es besteht natürlich ein positiver Überlebenstrend zugunsten der milden Formen der Leberzirrhose, die Child-Pugh Einteilung dient ja der Überlebensprognose anhand der Funktionsparameter der Leber (*Gerok W et al. 1995*). Diese Ergebnisse sind etwas besser, als die von Stanley et al. (1996), die eine Zweijahresüberlebensrate von 46,5% beschreiben. Auch sie können eine Abhängigkeit von dem Child-Stadium bei TIPS-Anlage nachweisen. Der Unterschied zwischen ihrer und unserer Arbeit in Bezug auf das Überleben erklärt sich durch den höheren Anteil an schlechteren Child-Stadien in ihrem Patientenkollektiv.

Bei 24 der 71 Patienten, also bei 33,8 %, kam es im Verlauf der Beobachtungszeit zu einer oder mehreren Stenosen oder einem Verschluss. Diese wurden entweder farbduplexsonographisch oder bei einer Revision entdeckt. Diese Zahl ist mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vergleichbar, bei denen es bei 37,8% der Patienten zu einem oder mehreren Shuntstörungen kam (*Stanley A et al. 1996*). Dabei ist die Zahl der Patienten, die eine

neuerliche Varizenblutung erlitten und gleichzeitig eine Stenose des TIPS hatten, signifikant höher als die, die keine Stenose aufwiesen. In nur zwei Fällen trat eine Blutung auf, ohne dass eine Stenose diagnostiziert wurde. Bei 38% der Patienten waren eine oder mehrere Revisionen nötig.

Eine hepatische Enzephalopathie trat als längerfristige Komplikation, welche bei der halbjährlichen Kontrolle von n=52 Patienten festgestellt wurde, bei acht Patienten, also 15,4%, auf. Diese Komplikation stellte sich als relativ behandlungsresistent heraus und war nicht durch die gängigen Therapieformen zu beseitigen. Im Gegensatz dazu trat in weiteren 19 Fällen, 26,8%, eine kurzfristige, schnell zu therapierende HE auf, welche auf Diätfehler oder mangelnde Laxantieneinnahme zurückzuführen war.

Bei insgesamt acht Patienten - 11,3% - kam es während des Beobachtungszeitraumes zu einer septischen Situation, sechs dieser Patienten verstarben daran. Eine alkoholtoxische Ursache der Zirrhose scheint mit einer erhöhten Gefahr einer Sepsis einherzugehen, denn alle Patienten entwickelten aufgrund ihres Alkoholabusus eine Zirrhose, aber signifikante Unterschiede waren nicht auszumachen.

In verschiedenen Studien wurde der Versuch aufgestellt, solche Faktoren zu definieren, die einen voraussagbaren Einfluss auf das Überleben der Patienten haben und im Vorfeld bestimmt werden können. Chalasani et al. (2000) berichten in ihrer Arbeit von einer Studie an 129 Patienten, bei denen die Voraussagbarkeit der Prognose untersucht wurde. Als eindeutig negative Faktoren, die einen frühen Tod wahrscheinlich machen, identifizieren sie GPT (ALT) -Werte über 100 IU/l, Bilirubin-Werte über 3 mg/dl, eine vor der TIPS-Anlage bestehende Enzephalopathie und die Notwendigkeit zu einer notfallmäßigen TIPS-Anlage aufgrund unstillbarer Varizenblutungen. Im Gegensatz zu anderen Studien (Rössle M et al. 1994; Deschênes M et al. 1999, Ochs A et al. 1995), bei denen für Patienten mit Indikation therapierefraktärer Aszites eine kürzere Überlebensdauer vorausgesagt wird, spielt bei der Überlebensdauer der Patienten ihrer Studien (Chalasani N et al. 2000) die Indikation zur Shuntanlage keine Rolle.

In dem hiesigen Patientengut ist die Anzahl derer, die vor TIPS-Anlage einen Bilirubinspiegel >3 mg/dl aufwiesen, verständlicherweise sehr gering, da ein Wert ≥ 3 mg/dl (maximal 5 mg/dl) als relative Kontraindikation gilt. Daher kann in der hier vorliegenden Studie dieser prognostische Schwellenwert nicht überprüft werden. In dieser Arbeit konnte dagegen schon ein Bilirubinwert $\geq 1,3$ mg/dl als ein prognostisch ungünstiger Faktor ermittelt werden. Eine notfallmäßige TIPS-Anlage bei Varizenblutung ist in dem in dieser Arbeit betrachteten

Patientenkollektiv nicht zu verzeichnen, ebenso ist bei keinem Patienten ein GPT-Wert über 100 IU/l gemessen worden. Ebenso wie bei Chalasani et al. (2000) konnte in unserer Studie keine verkürzte Überlebenszeit bei Patienten, die Aszites als Indikation zur TIPS-Anlage aufwiesen, nachgewiesen werden.

Auch Malinchoc et al. (2000) stellen in ihrer Arbeit den Versuch an, solche Faktoren herauszuarbeiten, welche die Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Anlage voraussagen können. Sie identifizieren als prädiktive Faktoren Bilirubin, Kreatinin, Prothrombin (INR) und die Ursache der zugrunde liegenden Leberzirrhose. Dabei stellen sie fest, dass Patienten mit einer alkoholinduzierten Zirrhose bessere Überlebenschancen haben als Patienten mit einer viralen Hepatitis. Bei diesen scheint der Leberzellschaden weitgreifender zu sein, was eine höhere Empfindlichkeit gegenüber portosystemischen Shunts bedeutet.

Die beschriebene Wertigkeit des Faktors Bilirubin entspricht den Ergebnissen der Uniklinik Düsseldorf und denen anderer Studien (Chalasani N et al. 2000). Sowohl Kreatinin als auch Prothrombin sind in der vorliegenden Studie nicht untersucht worden.

Dem Symptom Aszites wurde - im Vergleich zu den aufgrund von Varizen therapierten Patienten - oft ein negativer Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten bescheinigt (Rössle M et al. 1994; Deschênes M et al. 1999, Ochs A et al. 1995). Verschiedene Studien haben sich mit diesem Thema beschäftigt, so auch Deschênes et al. (1999). Sie berichten über eine an 53 konsekutiven Patienten durchgeführte Studie, bei der sich die Patienten der TIPS-Anlage aufgrund therapierefraktären Aszites unterziehen mussten. Sie verweisen auf die Tatsache, dass die Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem Aszites ohnehin als schlechter anzusehen ist (die Zweijahresüberlebensrate liegt unter 50%), da eine starke Beeinträchtigung der Leberfunktion vorliegen muss, bis es zur Ausbildung dieses ausgeprägten Zustandes kommt. In dieser Studie wurde den Patienten vor der Entlassung regelmäßig Diuretika verschrieben, gute Kontrolle des Aszites wurde definiert als ein Zustand, der weniger als 2 große Parazentesen pro Monat erforderlich machte. Trotz dieser sehr großzügigen Definition des Therapieerfolgs konnte nur bei 47% ein gutes Ansprechen auf die Therapie verzeichnet werden.

Sowohl unsere Studie als auch andere Arbeiten (Chalasani N et al. 2000) können diese Darstellung nicht bestätigen. Patienten, bei denen therapierefraktärer Aszites als Teil- bzw. Hauptindikation zur TIPS-Anlage darstellt, weisen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebensdauer gegenüber dem übrigen Patientengut auf.

Ochs et al. (1995) untersuchen in ihrer Arbeit den Erfolg einer TIPS-Anlage bei 50 Patienten mit therapierefraktärem Aszites. Sie beschreiben eine Erfolgsquote von 74% Aszitesfreiheit nach Anlage. Allerdings erhielten alle Patienten weiterhin Diuretika in milden Dosen, um diesen Therapieerfolg aufrecht zu erhalten und periphere Ödeme zu therapieren. Die Definition eines vollständigen Therapieerfolgs basiert bei unserem Patientengut auf einer völligen Aszitesfreiheit ohne weitere Therapiebedürftigkeit. Dieser Definitionsunterschied erklärt die besseren Ergebnisse von Ochs et al. (1995). Insgesamt ist in der hier vorliegenden Studie nach einem halben Jahr ein signifikantes Ansprechen auf die Anlage des TIPS in Form von Aszitesreduktion festzustellen: 55,6% der Patienten waren frei von Aszites und bedurften keiner weiteren Therapie. Wenig Aszites wiesen 5,6% der Patienten auf, und 16,7% hatten noch moderaten Aszites, wobei diese Gruppe als Teilerfolg betrachtet wurde; die Patienten benötigten weiterhin Diuretika. Therapieversager waren 22,2% der Patienten. Diese Zahlen beziehen sich auf die Patienten, bei denen die Anlage aufgrund von therapierefraktärem Aszites erfolgte und die zum genannten Zeitpunkt nachverfolgt werden konnten.

Rössle et al. (2000) vergleichen den Therapieerfolg des TIPS mit der Durchführung regelmäßiger Parazentesen bei starker Aszitesbildung. Der TIPS kann die Bildung von Aszites deutlich reduzieren. So haben nach Anlage des TIPS 61% der Patienten keinen Aszites mehr, wohingegen in der Gruppe der durch Parazentesen behandelten Patienten die Zahl der Aszitesfreiheit mit 18% deutlich geringer ist. Rössle et al. können eine Verlängerung der Lebensdauer ohne Lebertransplantation in der TIPS-Gruppe nachweisen.

Der in unserer Arbeit beschriebene Wert von 55,6% völliger Aszitesfreiheit muss – wie bei der oberen Arbeit (Ochs A et al. 1995) - unter dem Gesichtspunkt der Definition des Therapieerfolgs betrachtet und mit dem obigen verglichen werden. In der Arbeit von Rössle et al. (2000) wurde zwar die Menge der Diuretika reduziert, aber diese wurden weiterhin appliziert und hatten keinen Einfluss auf die Definition. Unter Berücksichtigung dieser Fakten kann in unserer Arbeit ein noch positiveres Ergebnis der Therapie des Aszites durch TIPS erzielt werden. Mit einem mittleren Shuntdurchmesser von $9 \pm 0,2$ mm und einer Druckreduktion auf 10 ± 4 mm Hg nach Anlage haben Rössle et al. (2000) in ihrer Arbeit im Vergleich zu unseren Ergebnissen einen etwas größeren Stentdurchmesser und damit eine stärkere Druckreduktion gewählt. Im Mittel entspricht das einer prozentualen Reduktion um 58% im Vergleich zu $50,44 \pm 12,79\%$ bei unserer Patientengruppe. In ihrer Arbeit liegt die Rate an neu aufgetretenen oder um ≥ 1 Grad verstärkten hepatischen Enzephalopathien mit 58% im Vergleich zu 46% vor Anlage insgesamt höher als bei uns, was durch den im Mittel größeren Shuntdurchmesser in ihrem Patientengut zu erklären ist.

Der Erfolg einer TIPS-Anlage in Bezug auf die Gefahr einer Reblutung aus Ösophagusvarizen wurde ebenfalls in diversen Studien untersucht und mit anderen, klassischen Therapieformen verglichen (Rössle M et al. 1994; Sauer P et al. 1997; Rössle M et al. 1997). Rössle et al. (1997) stellen in ihrer randomisierten Studie einen Vergleich zwischen TIPS und einer endoskopischen Therapie - Sklerosierung und Ligatur - kombiniert mit der Gabe von Propranolol auf. Sie berichten in ihrer Arbeit von einer Reblutungsrate von 15% (elf Blutungen bei neun Patienten) der durch TIPS behandelten Patienten im Gegensatz zu einer Reblutungsrate von 45% (56 Blutungen bei 29 Patienten) bei der endoskopischen Gruppe. Dies ist mit unseren Ergebnissen von 16,9% zu vergleichen. Ebenso wie in unserer Arbeit wurden bei ihnen (Rössle M et al. 1997) nach TIPS-Anlage weiterbestehende Varizenstränge intern okkludiert.

In der mit TIPS behandelten Gruppe kam es bei 30% zu einem erneuten Blutungsereignis bzw. zu einem Wiederauftreten von Varizen. Der Zeitraum bis zur dadurch nötigen Revision erstreckte sich bei der Arbeit von Rössle et al. (1997) von zwei bis zu 882 Tagen, was einem Mittelwert von 7,6 Monaten entspricht. In unserer Studie war nur bei fünf Patienten eine Blutung die Indikation zur Revision, die Dauer bis zu dieser erstreckte sich von zwei bis zu 596 Tagen, was einem mit ihren Ergebnissen vergleichbaren Mittelwert von 234,4 Tagen bzw. 7,7 Monaten entspricht. Die Methode der Anlage mit der internen Okklusion weiterbestehender Varizen ist in beiden Arbeiten gleich; dies erklärt die vergleichbaren Ergebnisse.

Sauer et al. (1997) vergleichen in ihrer Arbeit die Effektivität der Therapie durch eine TIPS-Anlage mit der einer kombinierten Therapie von Sklerosierung und Propranolol bei rezidivierenden Varizenblutungen. Ihren Ergebnissen zufolge senkt die Anlage eines TIPS signifikant die Reblutungsrate, wohingegen die Überlebensdauer und Überlebensrate nicht verbessert wird. Sie beschreiben eine Blutungsrate von 23% in der TIPS Gruppe. Sauer et al. (1997) kommen zu dem Ergebnis, dass TIPS aufgrund der hohen Komplikationsanfälligkeit wie die Entwicklung einer HE oder Stentdysfunktionen nicht zu einer elektiven Therapie nach einmaligem Blutungsereignis geeignet ist, sondern als effektives Therapiekonzept nach rezidivierenden, anderweitig nicht zu therapierenden Varizenblutungen dient. Dies entspricht auch unserer Vorgehensweise.

Merli et al. (1998) führen in ihrer Arbeit eine randomisierte Multicenter-Studie durch, um einen Vergleich zwischen TIPS und endoskopischer Sklerotherapie zu vollziehen. Ihre Ergebnisse besagen, dass nur solche Patienten von einer TIPS-Anlage profitieren, bei denen die Blutung weniger als eine Woche vor dem Eingriff stattfand. Ihren Ergebnissen nach ist

der TIPS nicht als primäre Therapieoption bei Varizenblutungen geeignet. Trotzdem war die Reblutungsrate insgesamt in der Gruppe der mit TIPS behandelten Patienten deutlich geringer.

Ihre Schlussfolgerungen widersprechen denen von Sauer et al., die TIPS eben als Therapieform bei rezidivierenden Blutungen und nicht nach einmaliger Blutung als Akuttherapie empfehlen (Sauer P et al. 1997). Ihre Reblutungsrate (Merli M et al. 1998) nach TIPS ist aber mit 24% den Ergebnissen von Sauer et al. gleichzustellen. Unsere Blutungsrate nach TIPS ist mit 19,6% (zehn Patienten von n=51) bei den wegen Varizen therapierten Patienten, bzw. 16,9% (12 Patienten von n=71) aller Patienten niedriger. Eine mögliche Erklärung ist die bei uns standardmäßig durchgeführte interne Okklusion weiterhin bestehender Varizenstränge nach TIPS-Anlage mit Histoacryl. Sauer et al. (1997) verzichteten ebenso wie Merli et al. (1998) auf diese zusätzliche Therapie.

Luca et al. (1999) führen eine Meta-Analyse durch, in der sie die Therapie mit TIPS mit der endoskopischen vergleichen. Insgesamt betrug die Reblutungsrate in der TIPS-Gruppe 20%, was dem Stent eine sehr gute Effektivität bescheinigt. Trotzdem war die Varizenblutung auf alle Todesfälle bezogen die häufigste Ursache mit 42% aller Todesursachen. In unserer Gruppe konnte nur bei 12,5% gesichert eine Blutung als Todesursache ausgemacht werden. Allerdings ist bei 31,25% der Todesfälle die Ursache unklar, so dass von einer höheren tatsächlichen Rate an Todesfällen durch eine Blutung ausgegangen werden muss. Dabei ist auch die Reblutungsrate insgesamt mit 16,9% bei uns etwas niedriger als in der Meta-Analyse berechnet. Mögliche Erklärung kann die beschriebene interne Varizenokklusion sein.

Russo et al. (2000) stellen in ihrer Arbeit eine Kosten/ Nutzen-Abwägung bei der Entscheidung zwischen TIPS-Anlage und endoskopischer Therapie bei rezidivierenden Varizenblutungen auf. Sie stellen fest, dass TIPS bei relativ fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose wie Child B und frühe Child C-Formen ohne Neigung zu HE geeignet ist, da die Reblutungswahrscheinlichkeit deutlich geringer ist als bei endoskopischer Therapie. Die Gefahr der Entwicklung einer HE sei zwar ungleich höher, aber gut zu therapieren und für eine geringere Reblutungsrate in Kauf zu nehmen.

Zacks et al. (1999) stellen dem gegenüber einen Vergleich zwischen einem chirurgischen distalen splenorealen Shunt und der TIPS-Anlage zur Therapie der portalen Hypertension an. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass bei dem Zirrhosestadium Child A der distale splenoreale Shunt besser geeignet ist als der TIPS. Dieser bringt wesentlich höhere Kosten bei nur geringer Verbesserung der Überlebensdauer mit sich. Die Kosten entstehen durch die nötigen Kontrolluntersuchungen und die hohe Rate der Stentdysfunktionen und den damit

verbundenen Revisionen. Bei der höheren Lebenserwartung der Child A Zirrhotiker ist die Nachverfolgungszeit entsprechend länger und somit die Wahrscheinlichkeit einer Stentdysfunktion größer. Dies widerspricht unseren Ergebnissen, denn ein Child A-Stadium vor Anlage des TIPS war in dem hiesigen Patientengut mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Revisionspflichtigkeit vergesellschaftet als ein Child B oder C-Stadium.

Zusätzlich muss die beim chirurgischen distalen splenorenalen Shunt mit 10% (Rössle M 1997) wesentlich höhere Eingriffsmortalität im Vergleich zu ca. 1% bei der TIPS-Anlage (Rössle M et al. 1994) in Betracht gezogen werden.

Der mögliche Einfluss des Grades der Drucksenkung auf den Therapieerfolg durch den Shunt ist von großer Bedeutung. Das Ausmachen eines eventuellen Schwellenwertes, dessen Unterschreitung mit besseren Ergebnissen bezüglich Aszitesreduktion und verminderter Reblutungsgefahr einhergeht, ist wünschenswert. Casado et al. (1998) konstatieren, dass der portocavale Druckgradient nach TIPS < 12 mm Hg betragen sollte, um einen ausreichenden Schutz vor wiederkehrenden Komplikationen des erhöhten portalen Drucks zu gewährleisten. Jedoch erweist es sich als schwierig, den Druckgradienten dauerhaft auf diesem Niveau zu halten. Casado et al. (1998) beschreiben einen signifikanten Anstieg des portocavalen Druckgradienten nach mehreren Monaten nach TIPS-Anlage. Sie ermitteln eine statistische Wahrscheinlichkeit der Reblutung nach sechs Monaten von 19% und von 26% nach einem Jahr. Bei allen Patienten, bei denen es zu einer Blutung kam, war der portosystemische Druck zum Blutungszeitpunkt >12 mm Hg. Auch alle Fälle von Aszitesbildung waren mit einem Delta p >12 mm Hg vergesellschaftet. In unserem Patientengut ist eine Wahrscheinlichkeit einer Reblutung von ca. 10% nach sechs bzw. 17% nach 12 Monaten zu ermitteln. Der Unterschied zwischen unseren und den Ergebnissen von Casado et al. (1998) ist durch die Indikationsstellung zu erklären; in ihrem Patientengut erhielten alle Patienten aufgrund von Varizenblutung einen TIPS.

Betrachtet man in der hier vorliegenden Studie die Varizenblutungen unter dem Gesichtspunkt der Druckreduktion bei Anlage als möglichen Einflussfaktor, so fällt auf, dass eine Druckreduktion unter 12 mm Hg keinen sicheren Schutz vor einer Blutung bietet. Es besteht kein signifikanter Unterschied der portosystemischen Drücke zwischen den Patienten, die eine Varizenblutung nach Anlage hatten und denen, die blutungsfrei blieben. Auch hier kann als mögliche Erklärung die bei uns durchgeführte interne Okklusion der Varizenstränge herangezogen werden. Es wird die Gefahr der Nachblutung aus noch nach der TIPS-Anlage

durchbluteten Varizen durch deren Okklusion vermindert. So kann sich die Höhe des Druckgradienten nach der Anlage weniger stark auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit auswirken.

Ein allmählicher Druckanstieg nach Anlage des TIPS muss als beginnende Stentdysfunktion betrachtet werden. Entscheidend ist die frühzeitige Feststellung dieser Dysfunktion vor Auftreten der bekannten Komplikationen. Casado et al. (1998) beschreiben die Duplexuntersuchung bei moderater Dysfunktion als weniger sensitiv und empfehlen zur Kontrolle die direkte angiographische Messung.

Die in unserem Patientengut vor den Revisionen gemessenen portocavalen Druckgradienten lagen größtenteils über 12 mm Hg, was den Beobachtungen anderer Studien entspricht, dass der Druck nur schwer dauerhaft unter dieser Grenze gehalten werden kann. Auch schützt ein erfolgreiches Senken des portocavalen Druckes unter 12 mm Hg bei TIPS-Anlage nicht sicher vor einer erneuten Blutung oder einer späteren Revision. Es konnte in der vorliegenden Studie zwischen den Patienten, bei denen diese initiale Drucksenkung erfolgte und der anderen Patientengruppe kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit einer Blutung festgestellt werden. Eine starke Druckreduktion schützt also nicht sicher vor einer eventuellen Blutung. Casado et al. (1998) setzten ebenfalls diesen Schwellenwert als Grenze und senken den Druckgradient bei allen Eingriffen unter 12 mm Hg, so dass keine Vergleichs- bzw. Kontrollgruppe zur Verfügung steht. Auch die anderen diskutierten Arbeiten (Merli M et al. 1998; Rössle M et al. 1994; Sauer P et al. 1997; Rössle M et al. 1997) stellen keinen Vergleich zwischen einer erfolgten bzw. nicht erfolgten Drucksenkung unter 12 mm Hg auf.

Žižka et al. (2000) beleuchten die Sensitivität des Farbduplex genauer und überprüfen in ihrer Arbeit, in wie weit bei Revisionen angiographisch nachgewiesene Stenosen vor der Revision auch farbduplex-sonographisch nachgewiesen werden konnten. Sie konstatieren im Gegensatz zu Casado et al. (1998), dass die dopplersonographische Untersuchung eine effektive, primäre bildgebende Kontrolle im Langzeitverlauf nach TIPS darstellt. Dies deckt sich mit den Erfahrungen in der Düsseldorfer Universitätsklinik.

Sauer et al. (1997) berichten in ihrem Patientengut von einer Stentdysfunktionsrate von bis zu 100% nach 2 Jahren bei Child A Zirrhotikern, bzw. 76% auf alle Patienten bezogen. Diese hohen Zahlen sind durch die Definition einer Stentdysfunktion bei einem portocavalen Druckgradienten >15 mm Hg zu erklären. Bei all diesen Patienten wurde eine oder mehrere Revisionen vorgenommen. Sie beschreiben das Child-Pugh-Stadium als einzigen prädiktiven Wert für eine eventuell auftretende Stentdysfunktion. Nach ihren Ergebnissen sind die Patienten mit einem schlechteren Child-Stadium weniger häufig von Stentdysfunktionen und

einer daraus folgenden Revisionspflicht betroffen. Dies widerspricht den hier ermittelten Ergebnissen, nach denen ein besseres Child-Stadium mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Revisionspflicht einhergeht. Unsere Ergebnisse sind zwar nicht statistisch signifikant, aber es ist ein deutlicher Trend zu erkennen. Die Unterschiede dieser Ergebnisse können in der unterschiedlichen Definition der Stentdysfunktion begründet sein. So wurden bei uns solche Patienten revidiert, bei denen es zu wiederauftretenden Varizen oder Aszites kam. Patienten mit einer besseren Funktionsreserve der Leber können den wieder erhöhten portocavalen Druckgradienten wahrscheinlich besser kompensieren, als Patienten mit schlechteren Child-Stadien. So entwickeln die letzteren eher revisionspflichtige Komplikationen. Sauer et al. (1997) definierten dagegen solche Patienten als revisionspflichtig, deren portocavaler Druckgradient über 15 mm Hg lag.

Andere Studien (Rössle M et al. 1994; Stanley a et al. 1996) berichten über 33% bzw. 37,8% Stenose- und Verschlussraten. Bei 33,8% unseres Patientengutes wurde eine Stenose oder ein Verschluss festgestellt. Der Nachweis erfolgte entweder duplex-sonographisch oder während der Revision, welche aufgrund von wieder aufgetretenen Komplikationen wie Varizenblutung oder therapierefraktärem Aszites vorgenommen wurde. Sowohl in dieser Studie als auch bei Rössle et al. (1994) wurde in der ersten Woche nach Anlage eine Antikoagulation mit Heparin mit einer Ziel-PTT von 60 sec in unserer bzw. 40-50 sec in ihrer Arbeit vorgenommen. Im Gegensatz zu einer nur einmonatigen Thromboseprophylaxe mit 0,3 ml Fraxiparin bei Rössle et al. (1994) wurde in der hier vorliegenden Arbeit eine dreimonatige Therapie durchgeführt. Der mittlere Stentdurchmesser in unserer Arbeit betrug 8,52 +/- 0,99 mm im Vergleich zu 9,3 +/- 0,8 mm zu der Arbeit von Rössle et al. (1994). Diese Unterschiede scheinen aber auf die Komplikationsrate der Stenose bzw. des Verschlusses keinen großen Einfluss zu nehmen, wie die gleichen Ergebnisse zeigen.

Das Problem einer Verschlechterung einer bereits bestehenden oder das Neuauftreten einer HE ist in diversen Studien beschrieben worden (Rössle M et al. 1994; Ochs A et al. 1995; Sauer P et al. 1997). So berichten Rössle et al. (1994) in ihrer Arbeit von einer HE-Rate von 25% nach TIPS-Anlage, wobei der mittlere Durchmesser bei diesen Patienten bei 9,3 +/- 0,8 mm lag. Der portosystemische Druckgradient wurde im Mittel auf 9,2 +/- 4,1 mm Hg gesenkt. Damit wählen sie einen größeren Durchmesser und eine stärkere Druckreduktion als in dieser Düsseldorfer Arbeit praktiziert. Sie stellen einen nicht signifikanten Größenunterschied im Durchmesser zwischen den Patienten, die eine HE entwickelten, und denen ohne HE Entstehung fest. Auch bei uns konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, bei

der der Stentdurchmesser > 8 mm war, und der anderen Patientengruppe in Bezug auf die Häufigkeit einer HE nachgewiesen werden. Sauer et al. (1997) berichten von einer Rate von 29%, wobei in ihrer Arbeit keine Angaben über den mittleren Stentdurchmesser gemacht werden. Sie verringerten den portosystemischen Druckgradienten auf $12,8 \pm 1,8$ mm Hg, was mit unseren Werten vergleichbar ist. Neben dem Bestehen einer HE vor TIPS-Anlage identifizieren sie das Child-Pugh Stadium als wichtigen Einflussfaktor auf die Entwicklung einer HE nach Anlage. Die bei ihnen höher liegende Rate an HE könnte auf einen höheren Anteil an Child C Patienten in ihrem Patientengut zurückzuführen sein, eine Aussage über den gewählten Stentdurchmesser ist nicht möglich. Die Rate der Enzephalopathien ist dabei signifikant höher bei den Patienten, die durch einen TIPS therapiert wurden, als bei den endoskopisch behandelten Patienten. Dies deckt sich mit den Erfahrungen an der Uniklinik Düsseldorf.

Die Entwicklung einer septischen Situation nach TIPS wurde in einigen Studien untersucht und eine periinterventionelle Vorbeugung mit Antibiotika wie z. B. 1g Ceftriaxone empfohlen (Gulberg V et al. 1999). Cohnen et al. (submitted) untersuchen in ihrer Arbeit, in wie weit eine Einschwemmung von Bakterien über das portalvenöse Blut während der TIPS-Anlage möglich ist und eine spätere bakterielle Aussaat bzw. Komplikation erklären könnte. Sie konnten keinen sofortigen Übertritt von Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt über das portalvenöse in das zentralvenöse System feststellen. Bei wenigen Patienten wurden nach TIPS-Anlage gram-positive Keime gefunden, die aber als iatrogen verschleppte Hautkeime identifiziert werden konnten.

In dem hiesigen Patientengut war der Zeitintervall zwischen Shuntanlage und Sepsis sehr variabel, er lag zwischen 0,5 und 30 Monaten mit einem Mittel von ca. 9 Monaten. So ist ein Zusammenhang zwischen bei Anlage eingeschwemmter Bakterien und Entwicklung einer Sepsis auch bei uns unwahrscheinlich. Vielmehr sind allgemeine Beeinträchtigungen der Patienten wie Veränderung der intestinalen Flora, Funktionsstörungen der Infektabwehrmechanismen und durch die portale Hypertension begünstigte Bakterienausschwemmung (Gulberg V et al. 1999) als Ursache der erhöhten Sepsisneigung zu bedenken.

Zusammenfassung

In den Jahren 1995 bis Ende 1998 wurde bei 71 Patienten an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie in Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung der Universität Düsseldorf erfolgreich eine TIPS-Anlage vorgenommen, das Beobachtungsende war 1999. Ziel der Arbeit war, Komplikationen und Resultate mit publizierten Arbeiten zu vergleichen und darüber hinaus Faktoren herauszuarbeiten, die sich positiv auf die Überlebensdauer und die Revisionsfreiheit auswirken.

Durch die TIPS-Anlage konnte der Aszites in 77,9% nach einem halben Jahr ganz oder teilweise reduziert werden, wobei das Ansprechen auf die Therapie in den ersten vier Wochen mit dem Child-Stadium vor Anlage korreliert. Patienten mit einem besseren Child-Stadium reagieren schneller mit Aszitesfreiheit auf den TIPS und haben eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Korrelation ist aber nach einem halben Jahr nicht mehr nachweisbar.

Bei 16,9% der Patienten kam es nach Stentanlage zu einer erneuten Blutung, wobei die Zahl der Patienten, die gleichzeitig eine Stenose oder einen Verschluss aufwiesen, signifikant höher war. Ein Verschluss des Shunts ging mit einem wesentlich höheren Blutungsrisiko einher. Insgesamt lag die Rate der Stentstenosen und -verschlüsse mit 33,8% im Bereich publizierter Daten. Bei 38% der Patienten mussten eine oder mehrere Revisionen vorgenommen werden. Dabei spielte die Druckreduktion bei Erstanlage unter einen Grenzwert von 12 mm Hg keine Rolle. Es konnten also durch eine bessere initiale Druckreduktion keine späteren Revisionen verhindert werden. Ebensowenig war eine eventuelle Blutung post TIPS durch das Ausmaß der anfänglichen Druckreduktion zu beeinflussen. Eine spätere Druckerhöhung scheint von den Ausgangsdrücken unabhängig zu sein.

Es ist festzuhalten, dass sich das Stadium der Leberzirrhose sowohl auf das Überleben nach TIPS als auch auf die Revisionswahrscheinlichkeit auswirkt. Patienten mit einer Child A Zirrhose haben eine längere Überlebensdauer als solche mit einer Child B oder C Zirrhose und die Wahrscheinlichkeit einer Revisionspflicht ist geringer. Der Bilirubinwert als wichtiger Parameter des Zirrhosestadiums hat deutlichen Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten. So konnte in dieser Studie eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für solche Patienten nachgewiesen werden, die vor TIPS-Anlage einen Bilirubinwert $<1,3\text{mg/dl}$

hatten. Es konnte kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den verschiedenen Indikationsgruppen nachgewiesen werden.

Bei 15,4% trat längerfristig eine neue Episode oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden hepatischen Enzephalopathie auf. Eine kurzfristige, leicht zu therapierende Episode war bei 26,8% der Patienten zu verzeichnen.

Die Gefahr der Entwicklung einer Sepsis ist bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht und wird durch die Anlage eines Shunts noch verstärkt. Nähere Begleitumstände oder Bedingungen, die diese Gefahr bei dem einzelnen Patienten noch weiter erhöhen können, konnten hier aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht sicher ausgemacht werden. Ein möglicher Einflussfaktor scheint die alkoholtoxische Ursache der Leberzirrhose zu sein.

Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass auch an der Düsseldorfer Uniklinik bei TIPS-Anlagen die guten Ergebnisse großer Zentren erreicht werden. Einige hiesige Modifikationen der Methoden scheinen sogar die Ergebnisse hinsichtlich der Senkung der Reblutungsrate und Beseitigung des Aszites im Vergleich zu publizierten Daten noch zu verbessern. Die Wertigkeit der erwähnten prognostischen Parameter sollte in weiteren Studien erhärtet werden.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Häussinger für die Arbeitsmöglichkeit und freundliche Bereitstellung der Patientendaten seiner Klinik bedanken. Ebenso danke ich Herrn PD Dr. Lüthen für seine gute und freundliche Betreuung, Unterstützung und Geduld während der Erstellung dieser Arbeit. Herrn Dr. Willers, Herrn Prof. Godehard und Herrn Prof. Mau danke ich für die Beratung in statistischen Fragen.

QUELLENVERZEICHNIS

Baron A, Guelberg V, Sauter G, Waggershauer T, Reiser M, Gerbes A, *Effects of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) on Quantitative Liver Function Tests*, Hepato-Gastroenterology 1998; 45: 2315-2321

Basili S, Merli M, Ferro D, Lionetti R, Rossi E, Riggio O, Valeriano V, Capocaccia L, Violi F, *Clotting Activation after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt*, Thromb Haemost 1999; 81: 711-714

Berg P, Klein R, *Primäre biliäre Zirrhose*; in: Klinische Gastroenterologie II, 3. Ausgabe, Georg Thieme Verlag 1996, herausgegeben von Eckart G. Hahn und Jürgen F. Riemann, S. 1330-1339

Boyer T, Henderson J, *Portal Hypertension and Bleeding Esophageal Varices*; in: Hepatology I, 3. Ausgabe, W.B. Saunders Company 1996, herausgegeben von D. Zakim und T. D. Boyer, S.720-763

Breising K, Textor J, Strunk H, Klehr H U Schild H, Sauerbruch T, *Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome*, The Lancet 1997; 349: 697

Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi J C, Escorsell A, Rodríguez-Láiz J M, Gilabert R, Feu F, Schorlemer C, Echenagusia A, Rodés J, *Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings*, Gastroenterology 1998; 114: 1296-1303

Chalasanani N, Clark W, Martin L, Kamean J, Khan M, Patel N, Boyer T, *Determinants of Mortality in Patients With Advanced Cirrhosis After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting*, Gastroenterology 2000; 118: 138-144

Cohnen M, Lüthen R, Däubner W, Mödder U, *Is Portal Venous Blood the Source of Bacteremia in Cirrhotic Patients during the TIPSS-Procedure?*, submitted

Deschênes M, Dufresne MP, Bui B, Fenyves D, Spahr L, Roy L, Lafortune M, Pomier-Layrargues G, *Predictors of Clinical Response to Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in Cirrhotic Patients with Refractory Ascites*, AJG 1999; 94: 1361-1365

Diehl A, Tietjen T, *Alcoholic Liver Disease*; in: Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease, 4. Auflage, Mosby 1994, herausgegeben von T. M. Bayless, S. 528-533

- Egger C, Kreczy A, Kirchmair R, Waldenberger P, Jaschke W, Vogel W, *Gastric Antral Vascular Ectasia with Portal Hypertension: Treatment with TIPSS*, AJG 1997; 92: 2292-2294
- Ell C, *Gastro update 2000*, Schnetztor-Verlag 2000, Konstanz, S. 377-379
- Erhardt A, Niederau C, Häussinger D, *Hereditäre Hämochromatose – Update 2000*, Med Welt 6/2000, S. 179-185
- Fleig W, Lotterer E, Kleber G, Hübner G, *Endoskopische Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung*, Internist 2000; 41: 1031-1040
- Frick E, Holstege A, Schölmerich J, *Diagnostik und Therapie des Aszites*, Internist 1995; 36: 853-865
- Garcia-Tsao G, *Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis*, Gastroenterology 2001; 120: 726-748
- Gerok W, Rössle M, Schölmerich J, *Leberzirrhose*; in: Hepatologie, Urban & Schwarzenberg 1995, herausgegeben von W. Gerok und H. E. Blum, S. 322-375
- González-Abraldes J, Albillos A, Bañares R, Del Arbol L, Moitinho E, Rodríguez C, González M, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J., *Randomized Comparison of Long-term Lorsatan Versus Propranolol in Lowering Portal Pressure in Cirrhosis*, Gastroenterology 2001; 121: 382-388
- Gordon F, Anastopulous H, Crenshaw, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk K, LoCicero III J, Lewis W, Jenkins R, Trey C, *The Successful Treatment of Symptomatic, Refractory Hepatic Hydrothorax With Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*, Hepatology 1997; 25: 1366-1369
- Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella M, Vila M, Sàbat M, Coll S, Ortiz J, Gómez C, Balanzó J, *Risk of a First Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotics With Low Ascitic Fluid Protein Levels*, Gastroenterology 1999; 117: 414-419
- Gulberg V, Deibert P, Ochs A, Rössle M, Gerbes A, *Prevention of Infectious Complications after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Cirrhotic Patients with a Single Dose of Ceftriaxone*, Hepato-Gastroenterology 1999; 46: 1126-1130

- Haskal Z J, *Formation of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts with the Wallstent Endoprosthesis*; in: TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts, IGAKU-SHOIN Medical Publishers 1996, S. 107-128
- Häussinger D, Gerok W, *Rückwirkungen von Lebererkrankungen auf das Zentralnervensystem: hepatogene Enzephalopathie*; in: Hepatologie, Urban & Schwarzberg 1995, herausgegeben von W. Gerok und H. E. Blum, S. 845-859
- Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S, *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema?*, J Hepatol 2000; 32: 1035-1038
- Häussinger D, *Leber und Niere*; in: Hepatologie, Urban & Schwarzberg 1995, herausgegeben von W. Gerok und H. E. Blum, S. 751-770
- Häussinger D, *Leberschäden durch Alkohol*; in: Hepatologie, Urban & Schwarzberg 1995, herausgegeben von W. Gerok und H. E. Blum, S. 447-462
- Hermanek P sen., Wittekind C, *Präkanzeröse Bedingungen und Läsionen des Verdauungstraktes*; in: Klinische Gastroenterologie II, 3. Ausgabe, Georg Thieme Verlag 1996, herausgegeben von Eckart G. Hahn und Jürgen F. Riemann, S. 1920-1947
- Huonker M, Schumacher Y, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M, *Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt*, Gut 1999; 44: 743-748
- Jäckle S, Thonke F, Greten H, Soehendra N, *Endoskopische Therapie bei variköser gastrointestinaler Blutung*, Dt Ärzteblatt 2001; 98:A 608-611 [Heft 10]
- Kuhlbusch R, Enck P, Häussinger D, *Hepatische Enzephalopathie: neuropsychologische und neurophysiologische Diagnostik*, Z Gastroenterol 1998; 36: 1075-1083
- Lotterer E, Wengert A, Fleig W, *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Short-Term and Long-Term Effects on Hepatic and Systemic Hemodynamics in Patients With Cirrhosis*, Hepatology 1999; 29: 632-639
- 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; 212: 411-421

Malinchoc M, Kamath P, Gordon F, Peine C, Rank J, ter Borg P, *A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts*, *Hepatology* 2000; 31: 864-871

Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, Loguercio C, Apolone G, Niero M, Abbiati, and the Italian Study Group for Quality of Life in Cirrhosis, *Factors Associated With Poor Health-Related Quality of Life of Patients With Cirrhosis*, *Gastroenterology* 2001; 120: 170-178

Merli M, Salerno F, Riggio O, de Franchis R, Fiaccadori F, Meddi P, Primignani M, Pedretti G, Maggi A, Capocaccia L, Lovaria A, Ugolotti U, Salvatori F, Bezzi M, Rossi P, and the Gruppo Italiano Studio TIPS, *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Versus Endoscopic Sclerotherapy for the Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Randomized Multicenter Trial*, *Hepatology* 1998; 27: 48-54

Mühdorfer S, Ell C, *Therapie der akuten Blutung von Ösophagus- und Magenvarizen*, *Chir Gastroenterol* 1996; 12: 289-294

Nanji A, Zakim D, *Alcoholic Liver Disease*; in: *Hepatology II*, 3. Ausgabe, W.B. Saunders Company 1996, herausgegeben von D. Zakim und T. D. Boyer, S. 891-962

Nilius R, Rink C, *Obere Gastrointestinalblutung*; in: *Gastroenterologie und Hepatologie*, Ullstein Mosby Verlag, 1995, S. 289-323

Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, Figulla H, Werner G, Hartmann H, Ramadori G, *Portosystemic Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients With Cirrhosis: Clinical, Laboratory, Psychometric and Electroencephalographic Investigations*, *Hepatology* 1998; 28: 1215-1225

Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein K-H, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum H, *The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt Procedure for Refractory Ascites*, *N Engl J Med* 1995; 332:1192-1197

Patel N, Chalasani N, Jindal R, *Current status of transjugular intrahepatic portosystemic stent*, *Postgrad Med J* 1998; 74: 716-720

Perelló A, García-Pagán JC, Gilibert R, Suárez Y, Moitinho E, Cervantes F, Reverter JC, Escorsell A, Bosch J, Rodés J, *TIPS is a Useful Long-Term Derivative Therapy for Patients With Budd-Chiari Syndrome Uncontrolled by Medical Therapy*, *Hepatology* 2002; 35: 132-139

- Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, Cestari R, Angeli P, Gatta A, Rossi A, Spinzi G, de Franchis R, and the new Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices, *Natural History of Portal Hypertensive Gastropathy in Patients With Liver Cirrhosis*, *Gastroenterology* 2000; 119: 181-187
- Rikkers L, *Portal Hypertension Surgery*; in: *Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*, 4. Auflage, Mosby 1994, herausgegeben von T. M. Bayless, S. 548-553
- Riordan S, Williams R, *Treatment of Hepatic Encephalopathy*, *N Engl J Med* 1997; 337: 473-479
- Rossi P, Maynar M, Bezzi M, Salvatori F, Cabrera, Broglia L, Pizzi G, *Nitinol and Tantalum Stecker Stents in TIPS*; in: *TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts*, IGAKU-SHOIN Medical Publishers 1996, S. 129-144
- Rössle M, *Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) – Indikationen und Ergebnisse*, *Z Gastroenterol* 1997; 35: 505-515
- Rössle M, Deibert P, Haag K, Ochs A, Olschewski M, Siegerstetter V, Hauenstein k-H, Geiger R, Stiepak C, Keller W, Blum H, *Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding*, *The Lancet* 1997; 349: 1043-1049
- Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Peranau J-M, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein K-H, Langer M, Gerok W, *The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding*, *N Engl J Med* 1994; 330: 165-171
- Rössle M, Hagg K, Gerok W, *Portale Hypertension*; in: *Hepatology*, Urban & Schwarzberg 1995, herausgegeben von W. Gerok und H. E. Blum, S. 271-287
- Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes A, *A Comparison of Paracentesis and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting in Patients With Ascites*, *N Engl J Med* 2000; 342:1701-1707
- Russo M, Zacks S, Sandler R, Brown Jr. R, *Cost-Effectiveness Analysis of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Versus Endoscopic Therapy for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding*, *Hepatology* 2000; 31:358-363
- Rustgi A, Friedmann L, *Ascites and its Complications*; in: *Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*, 4. Auflage, Mosby 1994, herausgegeben von T. M. Bayless, S. 516-524

- Sanyal A, Mirshahi F, *Endothelial Cells Lining Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Originate in Hepatic Sinusoids: Implications for Pseudointimal Hyperplasia*, Hepatology 1999; 29: 710-718
- Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, Benz C, Richter G, Stiehl A, *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt Versus Sclerotherapy Plus Propranolol for Variceal Rebleeding*, Gastroenterology 1997; 113: 1623-1631
- Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, Stoffel-Wagner B, Hofer U, Caselmann W, Sauerbruch T, *Hemodynamic Effects of the Angiotensin II Receptor Antagonist Irbesartan in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension*, Gastroenterology 2001; 121: 389-395
- Schneider A, Kalk J, Klein C, *Effect of Lorsatan, an Angiotensin II Receptor Antagonist, on Portal Pressure in Cirrhosis*, Hepatology 1999; 29: 334-339
- Sharara A, Rockey D, *Gastroesophageal Variceal Hemorrhage*, N Engl J Med 2001; 345: 669-681
- Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J, *Procalcitonin is Not an Accurate Marker of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis*, Hepato-Gastroenterology 2001; 48: 502-505
- Stanley A, Jalan R, Forrest E, Redhead D, Hayes P, *Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients*, Gut 1996; 39: 479-485
- Stanley A, Redhead D, Bouchier I, Hayes P, *Acute Effects of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt (TIPSS) Procedure on Renal Blood Flow and Cardiopulmonary Hemodynamics in Cirrhosis*, Am J Gastroenterol 1998; 93: 2463-2468
- Strauss R, Boyer T, *Diagnosis and Management of Cirrhotic Ascites*; in: Hepatology I, 3. Ausgabe, W.B. Saunders Company 1996, herausgegeben von D. Zakim und T. D. Boyer, S. 764-788
- Trautwein C, Manns M, *Chronische Hepatitis*, Internist 1997; 38: 283-295
- Venbrux A, Osterman F Jr., *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting*; in: Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease, 4. Auflage, Mosby 1994, herausgegeben von T. M. Bayless, S. 544-548

Wiest R, Lock G, Schölmerich J, *Portale Hypertension*, Internist 2000; 41: 1077-1095

Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 7. Auflage, 1968, Basel

Zacks S, Sandler R, Biddle A, Mauro M, Brown Jr. R, *Decision-Analysis of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Versus Distal Splenorenal Shunt for Portal Hypertension*, Hepatology 1999; 29: 1399-1405

Žižka J, Eliás P, Krajina A, Michl A, Lojík M, Ryška P, Mašková J, Hůlek P, Šafka V, Vaňásek T, Bukač J, *Value of Doppler Sonography in Revealing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Malfunction*, AJR 2000; 175: 141-148

LEBENS LAUF

Friederike v. Wrisberg, geboren am 14.02.1976 in Neuss

August 2002	Beginn der Tätigkeit als ÄIP in den Städtischen Kliniken Höchst, Abteilung für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin
April 2002	Drittes Staatsexamen, Note: 2 Abschluss des Medizinstudiums mit der Gesamtnote 2,16
April 2001 – April 2002	Praktisches Jahr in den Abteilungen Anästhesie und Chirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf sowie Innere Medizin in der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, Schweiz
März 2001	Zweites Staatsexamen, Note: 2
August 1998	Erstes Staatsexamen, Note: 3
September 1997	Ärztliche Vorprüfung, Note : 2
Oktober 1995	Beginn des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
09.11.1994	Medizinertest, Prozentrang: 95,5
1986-1995	Bischöfliche Marienschule Mönchengladbach Abitur am 13.06.1995, Note: 1,2
1982-1986	Montessori-Grundschule Mönchengladbach

ZUSÄTZLICHE SCHEINE BZW. KURSE

- Medical English
- Sonographie-Grundkurs
- Farbkodierte Duplex-Sonographie / Echokardiographie
- Computertomographie
- Statistische Auswertungen mit SPSS

FACHFREMDE TÄTIGKEITEN

15.11.-15.12.1999 Projektarbeit bei der N. M. Fleischhacker AG in Frankfurt am Main Erstellung des Organisationshandbuches der Wertpapierhandelsbank

H O B B I E S

Sport (Tennis, Softball, Inline-Skaten), Musik (Violinstunden über elf Jahre), Lesen, Reisen

Abstract

Friederike v. Wrisberg

Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt an der Universitätsklinik Düsseldorf – Indikationen, Komplikationen und Resultate

Der TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) dient der Reduktion des portosystemischen Druckes, der bei Leberzirrhose erhöht ist und zur Ausbildung von Aszites und Umgehungskreisläufen in Form von Varizen führt. Bei der Anlage des TIPS wird durch einen rechtsjugulären Zugang von einer Lebervene aus durch das Leberparenchym eine geeignete Potalvene punktiert, der Parenchymtrakt aufdilatiert und ein Stent eingesetzt.

Ziel der Arbeit war, Komplikationen und Resultate darzustellen und Faktoren herauszuarbeiten, die sich positiv auf die Überlebensdauer und die Revisionsfreiheit auswirken, und diese Ergebnisse mit publizierten Arbeiten zu vergleichen.

In den Jahren 1995 bis Ende 1998 wurde bei 77 konsekutiven Patienten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie in Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung eine TIPS-Anlage vorgenommen, bei 71 erfolgreich. Indikation für die Anlage waren in ca. 60% der Fälle Varizenblutungen, in ca. 25% Aszites. Bei den restlichen Patienten stellten Varizen und Aszites oder Pleuraergüsse die Indikation dar.

Durch die TIPS-Anlage konnte der Aszites in 77,9% nach einem halben Jahr ganz oder teilweise reduziert werden, bei 16,9% der Patienten kam es nach Stentanlage zu einer erneuten Blutung. Die Rate der Stentstenosen und -verschlüsse lag mit 33,8% im Bereich publizierter Daten. Bei 38% der Patienten mussten eine oder mehrere Revisionen vorgenommen werden. Dabei spielte die Druckreduktion bei Erstanlage unter einen Grenzwert von 12 mm Hg keine Rolle. Ebenso wenig war eine eventuelle Blutung post TIPS durch das Ausmaß der anfänglichen Druckreduktion zu beeinflussen.

Das Stadium der Leberzirrhose wirkt sich sowohl auf das Überleben nach TIPS als auch auf die Revisionswahrscheinlichkeit aus. Patienten mit einer Child A Zirrhose haben nicht nur eine längere Überlebensdauer als solche mit einer Child B oder C Zirrhose, auch die Wahrscheinlichkeit einer Revisionspflicht ist geringer. Insgesamt konnte kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den verschiedenen Indikationsgruppen nachgewiesen werden.

Der Bilirubinwert als wichtiger Parameter des Zirrhosestadiums hat deutlichen Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten. So konnte in dieser Studie eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für solche Patienten nachgewiesen werden, die vor TIPS-Anlage einen Bilirubinwert <1,3mg/dl hatten.

Bei 15,4% trat längerfristig eine neue Episode oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden hepatischen Enzephalopathie auf. Eine kurzfristige, leicht zu therapierende Episode war bei 26,8% der Patienten zu verzeichnen.

Die Gefahr der Entwicklung einer Sepsis ist bei Patienten mit Leberzirrhose im Allgemeinen erhöht und wird durch die Anlage eines Shunts noch verstärkt. Genauere Risikofaktoren bzw. weitere Daten waren nicht zu erheben, ein möglicher Einflussfaktor scheint die alkoholtoxische Ursache der Leberzirrhose zu sein.