

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

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med D. Häussinger

Retrospektive Analyse und Untersuchung auf potentiell prognostische  
Parameter des Therapieerfolgs bei Anlage eines Transjugulären  
Portosystemischen Stents bei Patienten mit Leberzirrhose

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

**Svenja Imig**

2014

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

gez. Universitätsprofessor Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Erstgutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Johannes G. Bode  
Zweitgutachter: Privatdozent Dr. med. Rotem S. Lanzman

# Zusammenfassung

Die TIPS Anlage gewann in den letzten Jahren bei der Behandlung der portalen Hypertension zunehmend an Bedeutung und ist seit 1994 am Universitätsklinikum Düsseldorf etabliert. Sie wurde am Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum von Mai 2005 bis November 2010 bei 139 Patienten erfolgreich eingesetzt und führte zur Reduktion der portovenösen Druckdifferenz um annähernd 50% und einem Anstieg des portalvenösen Flusses vor TIPS um über 60%. Signifikante Therapieerfolge des kontinuierlich nachbetreuten Patientenkollektivs bestätigen die Effektivität der TIPS Anlage bei der Sekundärprävention gastrointestinaler Blutungen, bei der Therapie von refraktärem Aszites und hepatischen Hydrothorax sowie bei der Therapie des hepatorenalen Syndroms.

Bei der Bewertung der Daten ist zu berücksichtigen, dass es aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie zu einer ungewollten Selektion auf Patienten mit hoher Compliance und Therapieadhärenz kommt. Ein Anstieg des Bilirubins besteht nur kurzfristig und verläuft meist subklinisch. Der langfristige signifikante Anstieg des Serumnatriums nach TIPS Anlage lässt vermuten, dass der TIPS auf bisher nicht vollständig geklärte Weise die Natriummodulation positiv beeinflusst. Die Konzentration des C-reaktiven Proteins sinkt ebenfalls im Verlauf signifikant ab. Ein normal hohes Natrium vor Anlage korreliert tendenziell mit einer effektiven Asziteskontrolle ein Jahr nach Anlage ( $p = 0.085$ ) und stellt damit möglicher Weise einen Prädiktor für Therapieerfolg dar. Einige Kontraindikationen sowie die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer hepatischen Enzephalopathie nach Anlage limitieren nach wie vor den Einsatz des TIPS. Kontinuierliche Nachkontrollen wegen der Möglichkeit der Stentdysfunktion bleiben unerlässlich. Die Duplexsonografie erweist sich hier als effektiv und unkompliziert.

Weitere randomisierte, große Studien sind nötig, um absolute und relative Indikationen und den durch neuere Studien belegten Überlebensvorteil durch TIPS zu überprüfen. Zudem sollte die Natriummodulation nach Anlage weiter untersucht und mögliche Prädiktoren für Therapieerfolg und niedrigere Mortalitätsrate überprüft werden.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon
<b>CFF</b>	Critical Flicker Frequency / kritische Flimmerfrequenz
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DIPS</b>	Direkter Intrahepatischer Portosystemischer Stent-Shunt
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>GÖV</b>	Gastroösophageale Varizen
<b>HCC</b>	Hepatozelluläres Karzinom
<b>HE</b>	Hepatische Enzephalopathie
<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohren Klinik
<b>HRS</b>	Hepatorenales Syndrom
<b>IGV</b>	Isolierte Gastrale Varizen
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>ÖGD</b>	Ösophagogastroduodenoskopie
<b>p</b>	Signifikanzniveau
<b>PTT</b>	Partielle Thromboplastinzeit
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotension-Aldosteron-System
<b>SBP</b>	Spontan Bakterielle Peritonitis
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SE</b>	Standardfehler
<b>TIPS</b>	Transjugulärer, Intrahepatischer, Portosystemischer Stent-Shunt

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Portale Hypertension . . . . .	1
1.1.1	Die Leber - zentrales Stoffwechselorgan des Körpers . . . . .	1
1.1.2	Ursachen der portalen Hypertension . . . . .	2
1.1.3	Folgen der portalen Hypertension . . . . .	3
1.1.4	TIPS als Therapieoption . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methodik</b>	<b>18</b>
3.1	Vordiagnostik . . . . .	18
3.2	TIPS Implantation . . . . .	19
3.3	Nachbetreuung . . . . .	20
3.4	Patientenkollektiv . . . . .	21
3.4.1	Gesamtkollektiv . . . . .	21
3.4.2	Kontinuierlich nachbetreutes Patientenkollektiv . . . . .	23
3.4.3	Definition des Therapieerfolgs . . . . .	25
3.5	Datengewinnung und statistische Auswertung . . . . .	25
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1	Anlage- und Patientendaten . . . . .	28
4.1.1	Technische Daten . . . . .	28
4.1.2	30-Tagesletalität . . . . .	28
4.1.3	Notfall-TIPS . . . . .	30
4.1.4	Hämodynamische Folgen: portalvenöser Fluss und Revisionen . . . . .	30
4.2	Blutungen . . . . .	33
4.3	Aszites und Hydrothorax . . . . .	33
4.4	Hepatorenales Syndrom . . . . .	37
4.5	Laborparameter . . . . .	37

4.6	Identifikation prognostischer Parameter . . . . .	41
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
<b>A</b>	<b>Anhang</b>	<b>58</b>
A.1	Statistiken Portalvenöser Fluss . . . . .	58
A.2	Auswertung Indikation Reblutung . . . . .	61
A.3	Statistiken Varizenaufkommen in der ÖGD . . . . .	63
A.4	Auswertung Therapieerfolg beim ausgewählten Kollektiv - Indikation Aszites und Hydrothorax . . . . .	65
A.5	Verlauf Laborparameter . . . . .	70
A.6	Auswertung prädiktive Parameter beim ausgewählten Kollektiv . . . . .	89
A.6.1	Erfolgparameter Sono Aszites/Hydrothorax . . . . .	89
A.6.2	Erfolgparameter keine Reblutung . . . . .	94
A.6.3	Erfolgparameter Aszites/Hydrothorax 12Mpost . . . . .	96
A.7	Revisionen und Korrelationen . . . . .	97
A.8	Anschreiben . . . . .	105

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Prinzip der TIPS Implantation . . . . .	10
1.2	Angiographie vor und nach TIPS Implantation . . . . .	12
4.1	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über drei Monate: Portalvenöser Fluss vor und nach TIPS Anlage . . . . .	31
4.2	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über zwölf Monate: Portalvenöser Fluss vor und nach TIPS Anlage . . . . .	32
4.3	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über 24 Monate: Portalvenöser Fluss vor und nach TIPS Anlage . . . . .	32
4.4	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über drei Monate: Aszites- und Hydrothoraxmenge vor nach TIPS Anlage . . . . .	35
4.5	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über zwölf Monate: Aszites- und Hydrothoraxmenge vor nach TIPS Anlage . . . . .	35
4.6	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über 24 Monate: Aszites- und Hydrothoraxmenge vor nach TIPS Anlage . . . . .	36

# Tabellenverzeichnis

1.1	Indikationen zur TIPS Anlage . . . . .	13
1.2	Kontraindikationen der TIPS Anlage . . . . .	13
1.3	Komplikationen bei TIPS Anlage . . . . .	15
3.1	Eigenschaften des Gesamtkollektivs . . . . .	22
3.2	Gesamtkollektiv: Häufigkeit der Indikationen . . . . .	22
3.3	Eigenschaften des nachverfolgten Patientenkollektivs . . . . .	24
4.1	Gesamtkollektiv: Anlage- und Patientendaten . . . . .	29
4.2	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über drei Monate: Laborparameter vor und nach TIPS Anlage (n=78) . . . . .	39
4.3	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über ein Jahr: Laborparameter vor und nach TIPS Anlage (n=43) . . . . .	39
4.4	Nachverfolgtes Patientenkollektiv über zwei Jahre: Laborparameter vor und nach TIPS Anlage (n=25) . . . . .	40
5.1	Metaanalyse: Vergleich von Therapieerfolg und Komplikationen von TIPS Anlage und endoskopischer Therapie bzw. medikamentöser Therapie bei der Sekundärprävention gastrointestinaler Varizen . . . . .	43
5.2	Metaanalyse: Vergleich von Therapieerfolg und Komplikationen von TIPS Anlage und Parazentesen bzw. peritoneovenösen Shunt bei refraktärem Aszites . . . . .	46



# 1. Einleitung

## 1.1 Portale Hypertension

### 1.1.1 Die Leber - zentrales Stoffwechselorgan des Körpers

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers. Sie liegt unterhalb der rechten Zwerchfellkuppel und erfüllt vielfältige Funktionen. So spielt sie nicht nur eine zentrale Rolle im Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen, sondern baut ebenso anfallende Produkte wie Bilirubin, Harnstoff sowie Steroide ab und entgiftet den Körper von Ammoniak und exogenen Stoffen wie Medikamenten und Alkohol. Zusätzlich trägt die Leber entscheidend zur Induktion von Immuntoleranzen und systemischen Akutphasereaktionen bei. Sie spielt damit eine wichtige Rolle im Rahmen der Immunabwehr. Nicht zuletzt synthetisiert sie Gerinnungsfaktoren und Bluteiweiße, speichert Vitamine und Eisen und unterstützt damit unter anderem Hämostase und Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks im menschlichen Körper.

Um diese Funktionen zu erfüllen, ist die Leber hervorragend durchblutet mit einer anatomischen Besonderheit: Sie besitzt zwei zuführende Gefäßsysteme. Einerseits wird sie arteriell gespeist durch die Arteria hepatica propria aus der Arteria hepatica communis, einem Ast des Truncus coeliacus. Zudem vereinen sich die Vena mesenterica superior und inferior mit der Vena lienalis in der Pfortader, die das Blut aus Magendarmtrakt und Milz zur Leber führt und sich intrahepatisch aufteilt. Das Blut findet hier seinen Weg von den sogenannten portalvenösen Feldern zwischen den Hepatozyten entlang der Sinusoide zu den Zentralvenen. Anschließend fließt es von hier über drei Lebervenen im sogenannten Lebervenenstern in die Vena cava inferior kurz unterhalb deren Durchtritt durch das Zwerchfell. Die Leber wird also nicht nur wie andere Bauchorgane arteriell mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Vielmehr ist sie zusätzlich zentrales Organ des Portalen Systems, wodurch sie das Blut aus Magendarmtrakt und Milz aufnehmen und dessen Verstoffwechslung gewährleisten kann.

Erkrankungen der Leber sind vielfältig und führen im fortgeschrittenen Stadium durch den Untergang von Hepatozyten und Ersatz durch Bindegewebe zur Leberzirrhose. Dies zerstört die intrahepatische Gefäßarchitektur und erhöht den Flusswiderstand. Die Störung des intrahepatischen Blutflusses führt zur Druckerhöhung, der sogenannten portalen Hypertension.

### 1.1.2 Ursachen der portalen Hypertension

Die Portale Hypertension ist definiert als Druckerhöhung innerhalb der Pfortader von über 12 mmHg. Dieser beträgt normalerweise 3 bis 6 mmHg. Der Druck selbst ist unbeständig und abhängig von Atmung, intraabdominellen Druck und Körperlage. Deshalb kann die Druckdifferenz zwischen zentralvenösem und portalvenösem System als Maß für eine portale Hypertension gewertet werden. Bei Gesunden liegt sie in der Regel unter 6 mmHg<sup>1,2</sup>.

Ursache der Druckerhöhung ist die mechanische Widerstandserhöhung (backward-flow-Theorie), die dem Portalsystem nachgeschaltet ist. Zudem liegt ein erhöhter arterieller Blutfluss im Splanchnikusgebiet vor (forward-flow-Theorie)<sup>3</sup>. Die Ausschüttung vasoaktiver Metabolite und ein vermindertes Ansprechen der Rezeptoren auf Vasokonstriktoren verstärken zusätzlich die bestehende Vasodilatation im Splanchnikusgebiet<sup>4</sup>. Sie besitzt große klinische Bedeutung, da sie als Hauptursache von Krankheit und Tod durch Leberzirrhose gilt<sup>5</sup>.

Die Widerstandserhöhung kann auf prä-, intra- und posthepatischen Ursachen beruhen.

Bei über 90 % der Fälle liegt eine intrahepatische Ursache vor, meist wie gesagt eine Leberzirrhose. Auslöser der Zirrhose sind in der westlichen Welt allen voran der Alkoholkonsum (50 %) und die Infektion mit einem der Hepatitis-Viren B, C bzw. B und D (45 %). Andere Ursachen können sein: eine Autoimmunhepatitis, eine Hämochromatose, eine Primär Biliäre Zirrhose, eine Primär Sklerosierende Cholangitis, ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel sowie ein nutritiv-toxischer Leberschaden. Teilweise ist keine Ursache auszumachen, die Leberzirrhose ist kryptogen.

Als weniger häufige intrahepatische Ursachen der portalen Hypertension sind Lebermetastasen sowie venookklusive Erkrankungen zu nennen. In tropischen Ländern bedingt die Bilharziose einen Großteil der Leberzirrhose.

Eine prähepatische Ursache der Widerstandserhöhung bei portaler Hypertension stellt die Thrombosierung der Pfortader dar, bedingt durch eine erhöhte Viskosität, eine Kompression, eine Entzündung oder durch Verletzung. Als posthepatische Ursachen sind das Budd-Chiari Syndrom zu erwähnen, das auf einer Thrombosierung der Lebervenen beruht, sowie eine massive Rechtsherzinsuffizienz. Beides verursacht einen Rückstau des Blutes in Leber und Portalsystem.

Der portale Druck wird mit Hilfe der Duplexsonografie beurteilt, indem Geschwindigkeit und Richtung des Blutflusses innerhalb der Portalvene ermittelt werden. Ebenfalls möglich ist die invasive Druckmessung im Rahmen der Ermittlung des Lebervenenverschlussdrucks mit transjugulärem Zugang. Der exakte Gradient zwischen zentral- und portalvenösem Druck kann nur invasiv ermittelt werden<sup>1</sup>.

### **1.1.3 Folgen der portalen Hypertension**

Die portale Hypertension durch Leberzirrhose geht einher mit einer Umverteilung des Blutes ins Splanchnikusgebiet mit splanchnischer Vasodilatation und führt zur Druckerhöhung im portalvenösen System über die Norm von 12 mmHg<sup>6</sup>. Das Zuviel an Blutvolumen im Splanchnikusgebiet fehlt im Systemkreislauf. Blutfluss und Druck im Systemkreislauf sinken. Dies aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, welches kompensatorisch zur Vasokonstriktion und Erhöhung der Herzfrequenz führt<sup>7</sup>.

Von besonderer klinischer Bedeutsamkeit sind unter anderem die Entstehung von ösophagealen, gastralen oder intestinalen bzw. rektalen Varizen mit Gefahr der Blutung, die Bildung von ausgeprägtem Aszites und hepatischen Hydrothorax sowie das hepatorenale Syndrom. Entstehungsmechanismus, Symptome und Therapieoptionen der wichtigsten Symptome werden im Folgenden dargestellt.

#### **1.1.3.1 Umgehungskreisläufe und Varizen**

Durch die Blutstauung fließt das Blut entlang des geringeren Widerstandes durch Kollateralgefäße Richtung Systemkreislauf. Diese sogenannten Umgehungskreisläufe sind normalerweise rudimentär, teils aus der embryonalen Phase ausgebildet. Sie werden bei portaler Hypertension verstärkt durchflossen und nehmen sukzessive an Kaliber zu<sup>8</sup>. Es gibt verschiedene Arten der Kollateralbildung bei portaler Hypertension.

Submuköse Gefäße der Ösophagus- und kardianahen Magenanteile werden vermehrt durch Kollateralen aus den Venae coronariae ventriculi und den Venae gastricae breves gespeist. Das Blut wird hier weiter in die Vena azygos und Vena hemiazygos geleitet und in die Vena cava superior weitergegeben. Kollateralen dieser Art neigen zur Ruptur und lebensgefährlichen Blutung. Ein permanenter portalvenöser Druck von über 10 mmHg gilt als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung gastroösophagealer Varizen<sup>9</sup>.

Stärker durchflossen werden auch kleine venöse Verbindungen im Darmbereich zwischen Venae mesentericae superior und inferior und Vena cava inferior. Dies erhöht die Blutungswahrscheinlichkeit bei Vorliegen eines Ileo- oder Colostomas<sup>3</sup>.

Zudem existieren Kollateralen zwischen Vena mesenterica inferior und der Vena rectalis superior und inferior. Selten kommt es daher auch zur Ausbildung rektaler Varizen und zur Blutung aus diesen Gefäßen<sup>3</sup>.

Kommt es zur Wiedereröffnung der im Ligamentum teres hepatis verlaufenden obliterierten Vena umbilicalis mit Verbindung zu epigastrischen Venen, liegen Kollateralen der vorderen Bauchwand vor. Dies zeigt sich als klinisch eindrückliches Bild des Caput medusae.

Ein splenorener Shunt entwickelt sich, wenn sich Kollateralen zwischen den Venae gastricae breves und der Vena lienalis und Vena renalis sinistra bilden. Ösophagus- und Fundusvarizen sind in 5 % der Fälle mit diesem splenorenen Shunt vergesellschaftet. Das Risiko einer Blutung wird durch die Ausbildung splenorener Shunts jedoch nicht signifikant gesenkt<sup>10</sup>.

Sarin et al. geben folgenden Überblick über die Kollateralen und die Einteilung der gastroösophagealen Varizen<sup>9</sup>:

- Gastroösophageale Varizen (GOV)
  - Kleinkurvaturseitig (GOV Typ I nach Sarin)
  - Einbeziehung des Fundus (GOV Typ II nach Sarin)
- Isolierte Gastrale Varizen (IGV)
  - Fundusvarizen (IGV Typ I nach Sarin)
  - Antrum/Korpusbereich (IGV Typ II nach Sarin)
- Duodenalvarizen
- Rektumvarizen
- Bauchwandkollateralen
- Splenorenale Kurzschlüsse

Die Diagnose der Varizen im oberen Gastrointestinaltrakt wird im Rahmen einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie gestellt. Die Stadieneinteilung von I° bis IV° erfolgt visuell durch den Untersucher. Hinweise geben auch weitere Bildgebungen wie die Abdomensonografie oder eine Computertomographie.

Das Risiko einer Blutung und hierdurch bedingte Komplikationen besteht vor allem bei der Ausbildung höhergradiger Varizen im Ösophagus- und Fundusbereich, da es hier zu spontanen, lebensgefährlichen gastrointestinalen Blutungen kommen kann. Das Blutungsrisiko steigt bei anhaltendem Alkoholkonsum, bei Varizen vom gastroösophagealen Varizen (GÖV) Typ II und isolierten gastralen Varizen Typ I nach Sarin, bei Varizen höheren Grades (II° oder

III°), bei Vorliegen von *red wale markings* in der Ösophagogastroduodenoskopie und bei hohem Child-Pugh Score (B oder C)<sup>11</sup>. Die Blutungswahrscheinlichkeit bei höhergradigen IGV Typ I ist mit 78 % am höchsten<sup>9</sup>.

In der Therapie wird die Akuttherapie der Varizenblutung von der primären und sekundären Prävention der Blutung unterschieden.

### **Akuttherapie gastrointestinaler Varizenblutung**

Primäres Ziel der Akuttherapie bei spontaner gastrointestinaler Blutung aus ösophagogastralen Varizen ist die Blutstillung. Neben Allgemeinmaßnahmen wie Kreislaufstabilisierung, Senkung des portalvenösen Drucks durch Terlipressin oder Somatostatin und Antibiose zur Infektionsprophylaxe erfolgt die Blutstillung selbst durch endoskopische Verfahren: Optionen sind hier die Gummibandligatur blutender Varizen, eine Sklerosierung durch Unterspritzung und Verödung der Varizen oder Injektion von Gewebekleber wie Histoacryl<sup>5</sup>.

Bei der Ligatur wird mit Hilfe eines Gummirings die Basis des zuvor angesaugten Varizenknötens umschlossen und ligiert<sup>12</sup>. Sie ist die Methode der Wahl, da selten schwerwiegende Komplikationen auftreten<sup>12</sup>. Alternativ wird die endoskopische Sklerosierung eingesetzt. Hierbei wird die Blutungsquelle lokalisiert und mit Äthylsklerol unterspritzt, bis die Blutung gestillt ist. Komplikationen sind mit über 10 % relativ häufig in Form von Ulcera bis hin zu Nekrosen, Perforationen und Entstehung von Strikturen<sup>13</sup>. Alternativ wird Gewebekleber wie Histoacryl intravasal appliziert und das Blutgefäß aktiv obliteriert. Letztere Methode wird präferentiell in der endoskopischen Therapie von Fundusvarizen eingesetzt, da diese in der Regel einer Ligaturtherapie nicht zugänglich sind. Ein wesentliches Risiko der Applikation von Gewebekleber ist die Ausschwemmung desselben in die Lunge und hierdurch bedingte Lungenembolien<sup>9</sup>.

Bei Misserfolg der endoskopischen Therapie wird im Notfall eine Ballonsonde wie die Sengstaken-Blakemore- oder die Linton-Nachlas-Sonde eingesetzt. Die Blutung soll hier durch Ballon-bedingte Kompression der oberflächlichen Kollateralen gestillt werden. Häufige Komplikationen wie Drucknekrosen, Ösophagusruptur und Aspirationsgefahr bedingen, dass diese Behandlungsmethode den anderweitig nicht kontrollierbaren Blutungen aus gastroösophagealen Varizen vorbehalten ist. Zudem sind die langfristigen Ergebnisse unzureichend<sup>14</sup>.

Versagt die konservative Therapie, wird im Notfall interventionell eine Verbindung zwischen Portalsystem und dem systemisch-venösen Kreislauf angelegt, um den Blutabfluss aus dem Portalsystem zu gewährleisten und die Blutung aus den Kollateralen zu beenden. Minimalinvasiv eingesetzt wird hier der transjuguläre, intrahepatische portosystemische Stent-

Shunt, kurz TIPS. Vorteil hier ist, dass neben einer Drucksenkung auch unmittelbar die Embolisierung der Varizen mit Histoacryl oder durch Einbringen von Coils erfolgen kann.

### **Primär- und Sekundärprävention gastrointestinaler Varizenblutung**

Die Primärprophylaxe der Blutung von Varizen hängt ab von der Varizenausprägung und dem Vorliegen von Risikofaktoren für eine Blutung (s.o.). Geringgradige Varizen mit Risikofaktoren werden mit nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern wie Propanolol behandelt<sup>15</sup>. Bei höhergradigen Varizen reicht bei fehlendem Vorliegen anderer Risikofaktoren ebenfalls eine Behandlung mit nichtselektiven  $\beta$ -Blockern aus.  $\beta$ -Blocker erhöhen den Widerstand im Splanchnikusgebiet, vermindern dadurch den portalvenösen Blutfluss und somit auch den Blutabfluss über die Varizen. Außerdem erhöhen Sie den Flusswiderstand in den Varizen selbst. Wegen systemischer Nebenwirkungen ist die Indikation von nichtselektiven Beta-blockern individuell abzuwägen. Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren bei höhergradigen Varizen wird zudem eine elektive endoskopische Ligatur angestrebt<sup>16</sup>.

Haben Patienten eine Varizenblutung überstanden, ist eine Sekundärprophylaxe indiziert<sup>16</sup>.

Die medikamentöse Therapie kann dabei die Gabe von nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern, Nitraten und kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton zur Drucksenkung im Portalkreislauf umfassen<sup>16</sup>.

Interventionell sollte in erster Linie eine konsequente endoskopische Ligaturbehandlung mit regelmäßiger Nachsorge erfolgen<sup>5</sup>. Ist diese nicht möglich, wird eine Sklerosierung oder der Einsatz eines Gewebeklebers versucht.

Insgesamt versagt die endoskopische Therapie bei 10-15 % der Patienten<sup>3</sup>. Minimal-invasiv kann in solchen Fällen auch hier der TIPS eingesetzt werden. Chirurgische Optionen wären hingegen eine Transsektion, Devaskularisation und Shuntoperationen wie der portokavale oder splenorenale Shunt. Insgesamt sind chirurgische Verfahren mit einem im Vergleich zum TIPS erhöhten Infektions- und Mortalitätsrisiko belastet und werden dadurch vorrangig in den Fällen durchgeführt, in denen ein TIPS nicht angelegt werden kann<sup>17</sup>.

#### **1.1.3.2 Aszites**

Eine weitere Folge der portalen Hypertension ist die Entstehung einer pathologischen Flüssigkeitsansammlung innerhalb der freien Peritonealhöhle, dem sogenannten Aszites. Ursächlich ist eine vermehrte Natriumretention mit nachfolgend erhöhter Wasserretention. Die intravasale Flüssigkeitsvermehrung mit Druckerhöhung verursacht ähnlich wie bei der Varizenentstehung ein Ausweichen der Flüssigkeit zu Wegen des geringeren Widerstands

- sie wird aus dem Gefäß ins Interstitium gepresst<sup>18</sup>. Außerdem steigern Zytokine und Endotoxine die Gefäßpermeabilität und erleichtern damit den Flüssigkeitsaustritt<sup>18</sup>. Häufig liegt zusätzlich eine reduzierte Albuminkonzentration durch Funktionsabnahme der Leber bei Leberzirrhose oder bei Mangelernährung bei Alkoholabusus vor. Dies führt zum Missverhältnis von hydrostatischem und onkotischen Druck, der kolloidosmotische Druck im Gefäßsystem ist vermindert, sodass Flüssigkeit vermehrt aus dem Gefäß austritt. Experimentelle Arbeiten legen nahe, dass auch der Dysregulation der VEGF-Expression bei der Entstehung von Aszites im Rahmen der portalen Hypertension eine Rolle zukommt<sup>19</sup>.

Aszites bedingt mit zunehmender Menge eine schmerzlose Bauchschwellung, die den Patienten stark belasten und als kosmetisch störend empfunden werden kann. Ein druckbedingter Zwerchfellhochstand kann die Atmung erschweren.

Diagnostiziert wird der Aszites im Rahmen der klinischen Untersuchung und durch eine Bildgebung, meist der Abdomensonografie oder CT-Abdomen. Eine diagnostische Parazentese erfolgt bei erstmaligem Aszites und bei neu auftretenden Komplikationen wie dem hepatorenalen Syndrom oder einer spontan-bakterielle Peritonitis<sup>20</sup>. Zellzahl- und Zelldifferenzierung, Gesamteiweiß und mikrobiologische Untersuchung geben Auskunft über die Ätiologie und Vorliegen einer Entzündung. Ein Serum-Aszites-Albumin-Gradient von  $> 1,1$  g/dl gilt beispielsweise als Hinweis auf eine zugrunde liegende portale Hypertension<sup>21</sup>. Bei rasch auftretenden Aszites unklarer Genese gibt die Bildgebung zusätzlich Aufschluss darüber, ob eine vaskuläre Genese vorliegt, beispielsweise im Rahmen des Budd-Chiari Syndroms<sup>22</sup>.

Die Therapie des Aszites wird bei Auftreten von Symptomen eingeleitet und umfasst neben Basismaßnahmen den Einsatz von Medikamenten und bei Fortbestehen auch invasive Verfahren. Ziel ist die Symptomkontrolle<sup>23</sup>.

Als Basismaßnahmen gelten eine ausreichende Eiweißzufuhr von über 1,5 g/kg Körpergewicht pro Tag und ein täglicher Energiegehalt der Nahrung von mindestens 25 kcal/kg Körpergewicht<sup>22,23</sup>. Eine absolute Alkoholkarenz, wie sie bei Auftreten von Lebererkrankungen bereits frühzeitig dringend empfohlen wird, kann auch das Auftreten von Aszites positiv beeinflussen. Die Salzzufuhr sollte reduziert und bei anhaltendem Aszites auf maximal 5 g Natrium pro Tag eingeschränkt werden<sup>22</sup>. Eine Flüssigkeitsrestriktion erscheint bei ausgeprägter Hyponatriämie ebenfalls sinnvoll<sup>21</sup>. Das Vorliegen einer SBP wird abgeklärt und therapiert.

Weiterer Bestandteil der Therapie ist der Einsatz von Diuretika. Spironolacton als Monotherapie oder Spironolacton und Furosemid gelten als Mittel der Wahl. Bei Ausbleiben des Therapieerfolgs werden Schleifen- und Thiaziddiuretika kombiniert<sup>24</sup>. Ebenfalls eingesetzt werden

Vasopressin-Analoga wie Saptavatan, wobei die Erfahrungen mit dieser Substanzgruppe in der Therapie des Aszites noch sehr begrenzt sind. Die diuretische Therapie sollte reduziert oder pausiert werden bei Verschlechterung der Nierenfunktion, hepatischer Enzephalopathie (HE) und Hyponatriämie<sup>25</sup>.

Bei starker Spannung der Bauchdecke wird eine initiale Parazentese angestrebt.

Refraktärer Aszites besteht bei Diuretikaresistenz oder retraktalem Aszites. Ersteres zeichnet sich durch Fortbestehen des Aszites trotz Natriumrestriktion und hochdosierter Diurese mit Spironolacton 400 mg/Tag und Furosemid 160 mg/Tag aus. Beim intraktablen Aszites bestehen Komplikationen wie ausgeprägte HE oder Hyponatriämie, die eine hochdosierte Diurese verhindern<sup>22</sup>. Falls möglich kann eine Lebertransplantation angestrebt werden. Es erfolgen regelmäßig großvolumige Parazentesen. Werden dabei über fünf Liter Aszites abgenommen, wird zugleich Humanalbumin mit 6-8 g/l Aszites substituiert, um eine zu starke Kreislaufbelastung zu vermeiden<sup>22</sup>.

Sind keine Kontraindikationen vorhanden, ist bei refraktärem Aszites der Einsatz eines Shunts indiziert. Zur Auswahl stehen neben dem TIPS chirurgische Verfahren wie der peritonealvenöse Shunt nach Le Veen. Letzterer ist auf Grund schwerwiegender Komplikationen wie Infektion und Shuntokklusion Bestandteil der Reservetherapie<sup>26</sup>.

### **1.1.3.3 Hepatischer Hydrothorax**

Kleine Defekte im Diaphragma verursachen einen Positionswechsel des Bauchwassers in die Pleurahöhle. So entsteht ein hepatischer Hydrothorax<sup>27</sup>. Der Pathomechanismus ist bisher nicht vollständig geklärt. Das anfallende Lungenwasser führt zu Belastungsdyspnoe bis hin zu respiratorischem Versagen<sup>28</sup>. Die Therapie ähnelt der des Aszites. Durch einen operativen Verschluss der Defekte kann versucht werden, den Positionswechsel des Aszites zu verhindern. Häufig kommt es jedoch zu Wiederauftreten des Hydrothorax<sup>27</sup>.

### **1.1.3.4 Hepatorenales Syndrom**

Eine weitere Komplikation der dekompensierten Leberzirrhose mit Aszites ist das hepatorenale Syndrom (HRS). Es wird definiert als potenziell reversible Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bei vorhandener Leberzirrhose und Aszites<sup>29</sup>. Man unterscheidet das HRS Typ 1 mit rascher Verschlechterung der Nierenfunktion vom HRS Typ 2 mit allmählicher Nierenfunktionsverschlechterung. Die dauerhafte, pathologische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bei portaler Hypertension induziert auf Dauer eine pathologische renale Vasokonstriktion und somit das HRS. Es handelt sich hierbei



um eine Ausschlussdiagnose, wobei insbesondere eine reduzierte Natriumausscheidung im Urin als Hinweis auf das Vorliegen eines HRS gewertet wird. Als auslösende Faktoren wurden ermittelt: eine gastrointestinale Blutung, mehrmalige Parazentesen mit Verlust von Plasmavolumen sowie die forcierte Diurese<sup>7</sup>.

Die Behandlung des HRS besteht in einer präventiven Blutungsprophylaxe, einer kritischen Überprüfung der Diuretikatherapie, nierenschonender Basismaßnahmen und, sofern möglich, durch die kausale Therapie der Ursache selbst. Eine medikamentöse Therapie mit Vasopressin-Analoga wie Terlipressin oder  $\alpha$ -adrenergen Substanzen wie Midodrin in Kombination mit Albumin wird diskutiert<sup>30</sup>. Zur Verlaufsbeobachtung werden unter anderem die Kreatininkonzentration im Blut und die Dialysepflichtigkeit kontrolliert.

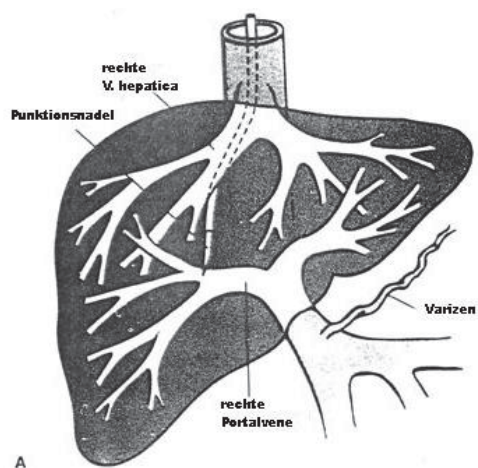
## 1.1.4 TIPS als Therapieoption

### 1.1.4.1 Entwicklung und Technik

Der transjuguläre, intrahepatische portosystemische Stent-Shunt, kurz TIPS, ist eine Therapieoption zur Behandlung der klinischen Folgen einer portalen Hypertension. Während andere Therapiemethoden meist symptomatisch die einzelnen Folgen der portalen Hypertension bekämpfen, reduziert der TIPS die portale Hypertension selbst als Ursache dieser Symptome.

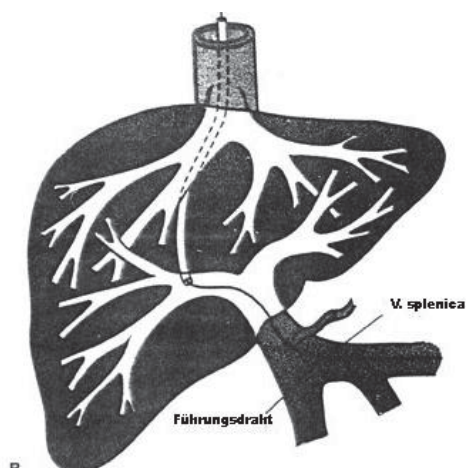
Die Technik besteht in der Erschaffung einer künstlichen Verbindung zwischen portalvenösem und systemischem Kreislauf<sup>3,31</sup>. Das Blut kann so durch die neue Verbindung in den Systemkreislauf abfließen, der portale Druck wird aktiv gesenkt. Die Verbindung wird minimal-invasiv unter Zuhilfenahme von Durchleuchtung, Sonographie und Angiographie hergestellt. Zunächst erfolgt über einen transjugulären Zugang die Sondierung einer Lebervene, um von hier aus unter sonographischer Kontrolle zumeist den rechtsseitigen Portalvenenhauptast intrahepatisch zu punktieren und zu sondieren. Die im weiteren Verlauf neu angelegte Verbindung wird im Bereich des Parenchymtraktes aufgedehnt und durch Einsetzen eines Stents dauerhaft offen gehalten<sup>31,32</sup>. Funktionell ist der TIPS damit ein Seit-zu-Seit portokavaler Shunt, ohne dabei auf offene Chirurgie zurückgreifen zu müssen (siehe Abbildung 1.1).

Die geschichtliche Entwicklung des TIPS findet ihren Ursprung im Jahr 1969 und begann zufallsbedingt: Bei einem Tierversuch mit der Intention zur Cholangiografie stach der Radiologe Josef Rosch aus Portland, USA versehentlich nicht in das biliäre System, sondern ins Portalsystem. Er bemerkte eine Drucksenkung innerhalb des Portalsystems. Die Idee zum portokavalen Shunt entstand. Im selben Jahr glückte ihm der erste Tierversuch mit einer perkutan hergestellten Verbindung zwischen Portal- und Lebervene, die durch ein



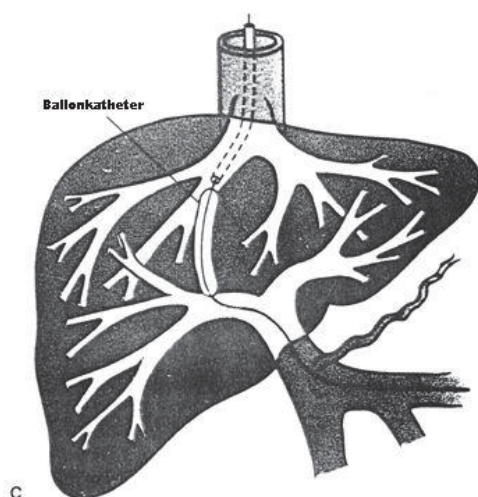
A

Sondierung der rechten Lebervene mit Hilfe eines Angiographiekatheters und Punktion der rechten Portalvene



B

Vorschieben des Führungsdrahtes in das Portalsystem



C

Ballondilatation des neu entstandenen Parenchymtrakts



D

Anlage des Stent-Shunts als dauerhafte Verbindung zwischen Lebervene und Portalsystem

**Abbildung 1.1:** Prinzip der TIPS Implantation, modifiziert und erweitert nach Haskal et al. 1996

Teflonröhrchen offengehalten wurde<sup>34</sup>. Rössle et al. setzten dieses Verfahren in modifizierter Form erstmals 1988 in Freiburg beim Menschen ein. Der perkutane Eingriff ging einher mit einer hohen Komplikationsrate durch Infektion und Auftreten eines Hämatoperitoneum<sup>35</sup>. Die heutige, minimal-invasive Technik mit transjugulärem Zugang wurde zwei Jahre später erstmals in den USA durchgeführt<sup>36</sup>. Die Komplikationsrate konnte damit erfolgreich gesenkt werden und der TIPS etablierte sich als Therapiealternative.

Der Stent selbst besteht aus verflochtenem Metalldraht<sup>33</sup>. Erfolgreich implantiert erstreckt er sich von der Portalvene über den Parenchymtrakt bis in den Übergang von Lebervene zur unteren Hohlvene<sup>37</sup>. Falls nötig, werden mehrere Stents überlappend eingesetzt. Die Stents sind flexibel und stark verformbar. Diese Beschaffenheit garantiert ein Offenhalten des Lumens auch bei starker Biegung<sup>31</sup>. Die angebotenen Stentmodelle unterscheiden sich in Material, Handhabung und Preis. Seit 1999 wird neben den unbeschichteten Stents auch der teilbeschichtete Viatorr-Stent eingesetzt. Hierbei soll die Beschichtung die Entstehung von Stenosen im Stent verhindern bzw. reduzieren und damit die Funktionstüchtigkeit des Stents verlängern<sup>38-40</sup>.

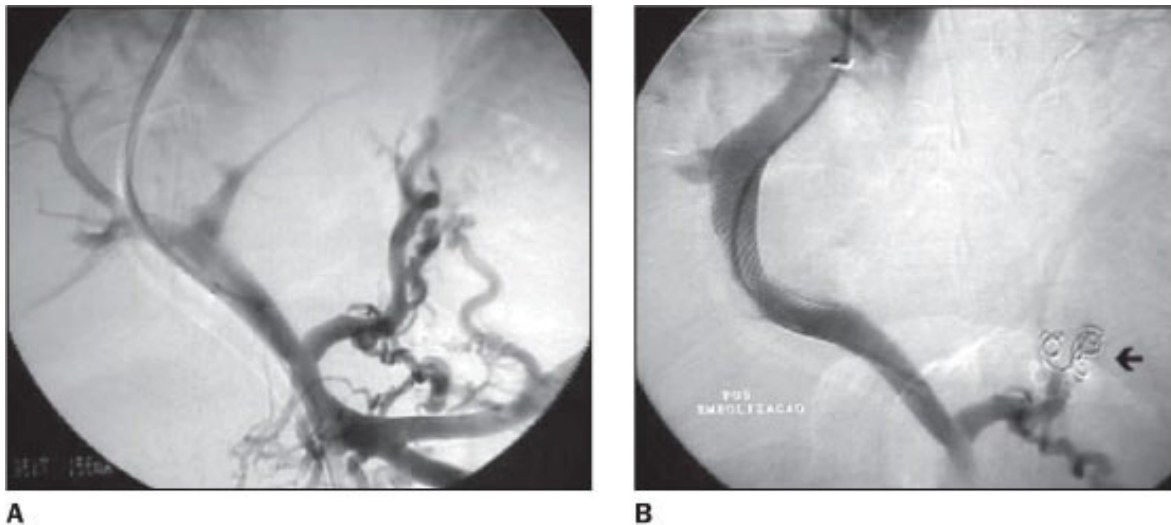
#### 1.1.4.2 Hämodynamische Wirkung

Der TIPS wirkt, indem er die Hämodynamik in Portalsystem und systemischen Kreislauf beeinflusst. Durch die neuerschaffene Verbindung fließt vermehrt Blut vom portalvenösen in den zentralvenösen Kreislauf. Abbildung 1.2 veranschaulicht angiografisch den Blutfluss vor und nach erfolgreicher TIPS Anlage<sup>41</sup>. Der Fluss in der Pfortader steigt und der Druck im Portalsystem kann durch den vermehrten Blutabfluss reduziert werden. Dies reduziert den portosystemischen Druckgradienten sowie den Druck im Splanchnikusgebiet<sup>3,8</sup>.

Der Flüssigkeitsstrom in den venösen Systemkreislauf steigt und erhöht das zentralvenöse und arterielle Volumen. Entsprechend kommt es zu einem Anstieg des Drucks im rechten Vorhof, genauso wie des mittleren pulmonalvenösen Drucks, eventuell mit stärkerer Füllung des rechten Ventrikels und Erhöhung des Schlagvolumens<sup>3</sup>. Das vermehrte Volumen im Systemkreislauf reduziert die pathologische Aktivität des RAAS und führt hiermit auch zu einer Reduktion des systemischen Widerstandes. Zudem wird die Vasodilatation im Systemkreislauf durch das Einschwemmen vasoaktiver Substanzen aus dem Portalsystem gefördert<sup>42</sup>.

Durch Wegfall des erhöhten portalvenösen Drucks hängt der sinusoidale Druck jetzt ausschließlich von der arteriellen Perfusion ab. Die Richtung des portalvenösen Blutfluss innerhalb der Leber wird ebenfalls beeinflusst: In Abhängigkeit vom Ausmaß der Druckentlastung fließt es vermehrt entlang des Druckgradienten in den kleinen Portalvenen von der Leber weg

Richtung rechter und linker Portalvene und Stent, um über den Stent in die untere Hohlvene mit geringem Druck zu fließen. Dies reduziert den sinusoidalen Druck ebenfalls<sup>43,44</sup>.



**Abbildung 1.2:** Angiographie vor und nach TIPS Implantation, modifiziert und erweitert nach Kisilevzky 2006. **A.** Vor TIPS Anlage: Ausgeprägter hepatofugaler Fluss mit Kollateralbildung im Portalsystem **B.** Nach TIPS Anlage: Hepatopetaler Fluss im Portalsystem Richtung TIPS nach zusätzlicher Okklusion der Kollateralen per coiling (Pfeil)

#### 1.1.4.3 Einsatzgebiet

Generell ist die TIPS Anlage indiziert bei denjenigen nachfolgend besprochenen Erkrankungen, die durch eine hepatisch bedingte portale Hypertension verursacht sind, sofern sie nicht durch konservative, risikoärmere Therapieoptionen beherrschbar sind (siehe Tabelle 1.1)<sup>3,45-47</sup>.

Häufig ist die Anlage zur Sekundärprophylaxe nach stattgehabter gastrointestinaler Varizenblutung indiziert sowie als Notfallindikation bei akuter Varizenblutung, die anderweitig nicht beherrscht werden kann. Die Senkung des portalvenösen Drucks durch den TIPS reduziert Füllung und Druck innerhalb der Kollateralen und senkt damit das Risiko einer Blutung bzw. führt zur Blutstillung<sup>8,35,48</sup>.

Sehr häufig wird die Indikation ebenfalls wegen therapierefraktärem Aszites gestellt. Der TIPS reduziert den Aszites über verschiedene Mechanismen. Erstens wird durch den Blutabfluss der Druck in den Sinusoiden reduziert, wodurch weniger Flüssigkeit ins Interstitium gepresst wird<sup>43,44</sup>. Die Reduktion des RAAS steigert zudem die Natriurese, wodurch es zu einer nachhaltigen Mobilisierung und Ausschwemmung des Aszites kommt<sup>49,50</sup>.

**Tabelle 1.1:** Indikationen zur TIPS Anlage, modifiziert und erweitert nach Colombato, Ochs, Darwish Murad et al., Therapondos and Wong, Boyer and Haskal<sup>3,32,45-47</sup>

<i>Indikationen zur TIPS Anlage</i>	<i>relative Indikationen zur TIPS Anlage</i>
Sekundärprävention bei Zustand nach gastrointestinaler Varizenblutung	Budd-Chiari Syndrom
Akute, konservativ nicht beherrschbare gastrointestinale Varizenblutung	hepatische veno-occlusive Disease
Primärprävention ektooper Varizen und gastral Varizen, ins. Typ I nach Sarin	Portalhypertensive Gastropathie
Therapierefraktärer Aszites	Gastrale antrale vaskuläre Angiektasien (GAVE)
Therapierefraktärer hepatischer Hydrothorax	Hepatopulmonales Syndrom
Hepatorenales Syndrom Typ 1 und 2	frische Pfortaderthrombose (Berichte über Einzelfälle)

Indem die Aktivität des RAAS reduziert wird und damit der renalen Vasokonstriktion entgegen gewirkt wird, verspricht man sich von der TIPS Anlage ebenfalls eine Verbesserung des HRS<sup>30,51,52</sup>.

Einen Überblick über absolute und relative Kontraindikationen zeigt Tabelle 1.2. Eine vorbestehende, manifeste Herzinsuffizienz und eine schwere pulmonale Hypertonie verhindern den Einsatz des TIPS. Die plötzliche Flüssigkeitsbelastung würde den zentralvenösen bzw. pulmonalen Kreislauf überlasten<sup>3,53</sup>. Multiple Leberzysten sowie ein fortgeschrittenes HCC verhindern das reibungslose Platzen des Stents im Leberparenchym. Starke Leberfunktionsstörungen gelten meist als Kontraindikation, als Indikator gilt eine Bilirubinkonzentration von über 4 mg/dl.

**Tabelle 1.2:** Kontraindikationen der TIPS Anlage, modifiziert und erweitert nach Colombato, Ochs, Boyer and Haskal<sup>3,32,47</sup>

<i>absolute Kontraindikationen zur TIPS Anlage</i>	<i>relative Kontraindikationen zur TIPS Anlage</i>
Manifeste Herzinsuffizienz	fokales HCC
Schwere pulmonale Hypertonie	Verschluss aller Lebervenen
Fortgeschrittenes HCC	alte Portalvenenthrombose
Multiple Leberzysten	Schwere Koagulopathie oder Thrombozytopenie
Nicht kontrollierte systemische Infektion/Sepsis	Moderate pulmonale Hypertonie
Gallenwegsverschluss / Cholestase	Leberfunktionsstörung mit Bilirubin > 4mg/dl

#### 1.1.4.4 Komplikationen

Interventionell am häufigsten ist die akzidentielle Perforation der Leberkapsel (siehe Tabelle 1.3)<sup>32</sup>. Diese kann abwartend behandelt werden und heilt in der überwiegenden Mehrheit der Fälle folgenlos aus. Dies gilt ebenso für die Fehlpunktion von Gallenwegen oder eine versehentliche Verletzung des intrahepatischen Portalsystems. Kommt es hingegen beim Vorschieben der Instrumente zur extrahepatischen Verletzung und Einreißen der extrahepatischen Pfortader, führt dies oft zu einer massiven intraabdominalen Blutung, die nur schwer beherrscht werden kann und meist letal endet.

Die 30-Tagesletalität beträgt je nach Studie und untersuchtem Patientenkollektiv 1 bis 10 %<sup>54,55</sup>. Die direkte durch die Intervention der TIPS Anlage verursachte Letalität liegt hingegen zwischen 1-6 %. Hier liegt meist ein Riss der Pfortader zugrunde oder aber die hämodynamischen Veränderungen führen zu relevanten Ischämien der Leber bzw. zur schwerwiegenden kardialen Dekompensation.

Postinterventionell am häufigsten sind je nach Studie das Auftreten und die Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie (21-45 %) <sup>32,56-58</sup>. Wenige Studien hingegen berichten, dass der TIPS den weiteren Verlauf einer HE nicht signifikant beeinflusst<sup>59,60</sup>. Bei 90% der auftretenden HE handelt es sich um eine Frühkomplikation innerhalb der ersten drei Monate, 10% hingegen treten im späteren Verlauf auf, meist im Zusammenhang mit einem Leberversagen<sup>10</sup>. Durch die reduzierte Filterfunktion der Leber durch den TIPS und die Funktionsabnahme bei Zirrhose kann es zur Anhäufung neurotoxischer Metabolite wie Ammoniak kommen, die potenziell reversible Störungen der Hirnfunktion verursachen. Man unterscheidet vier verschiedene Stadien. Stadium I zeichnet sich unter anderem durch erhöhtes Schlafbedürfnis, Verwirrung und mangelnde Konzentration aus. Stadium II geht einher mit Schläfrigkeit bis Apathie. Ein Flapping tremor sowie Veränderungen in Schriftprobe und EEG können auftreten. Im Stadium III schläft der Patient fast permanent, ist aber erweckbar bei erhaltenen Reflexen. Stadium IV zeichnet sich durch ein Leberausfallkoma aus<sup>7</sup>.

Die HE kann mit Hilfe verschiedener Tests diagnostiziert werden. Neben psychometrischer Tests und einer Schriftprobe wird die Flimmerfrequenzanalyse angewendet. Hierbei wird dem Patienten ein Licht gezeigt, welches bei 60 Hz als permanent wahrgenommen wird. Die Lichtfrequenz wird nun schrittweise reduziert und der Patient gebeten anzugeben, ab wann er statt der Permanenz ein Flackern des Lichts bemerkt. Normwertig nimmt der Mensch den Übergang zum Flimmern bei einer Frequenz von über 38 Hz wahr. Bei bestehender HE ist die Wahrnehmung herabgesetzt und die kritische Flimmerfrequenz, kurz CFF, auf unter 38 Hz erniedrigt<sup>61</sup>. Therapieoptionen sind eine kausale Behandlung der Leberzirrhose, Absetzen von Diuretika und Sedativa, Reduzieren der Entstehung von Eiweißmetaboliten

durch hohe Kalorienzufuhr, Reduktion der Eiweißzufuhr bis hin zur Eiweißkarenz sowie Gabe von Laktulose zur Verschiebung des Keimspektrums im Darm und Reduktion der Bildung von Ammoniak.

**Tabelle 1.3:** Komplikationen bei TIPS Anlage, modifiziert und erweitert nach Colombato, Ochs, Bureau et al. <sup>3,32,39</sup>

<i>interventionell</i>	
Akzidentielle arterielle Punktion	<1%
Pneumothorax	<1%
Dissektion/Perforation der Portalvene	<1%
Extrahepatische Verletzung der Portalvene	<1% (letal)
Perforation der Leberkapsel	<30%
Fehlpunktion Gallenblase/-wege	<10%
Allergische Reaktion auf Kontrastmittel	<10-20%
Nierenschädigung durch Kontrastmittel	<10%
Kardiale Arrhythmien	<5%
<i>postinterventionell</i>	
Hepatische Enzephalopathie	21-45%
Kardiale Dekompensation	<10%
Septische Komplikationen	<10%
Hämolyse	<10%
Temporäre Leberfunktionsverschlechterung	
Akutes Leberversagen	?
Perfusionsstörungen (Leber/Darm/Lunge)	?
<i>stentbedingt</i>	
Stentdysfunktion (durch Thrombose, Stenose)	44/13%
Stentmigration	<1%
Knickbildung	?
Protheseninfektion „Endotipitis“	1,3%
<i>Letalität</i>	
30-Tagesletalität	<1-6%
Gesamtletalität	1%

Zu den hämodynamischen Komplikationen zählen die akute Rechtsherzinsuffizienz bis hin zur pulmonalen Hypertonie sowie Lungenödem, zusätzliche Linksherzinsuffizienz und Myokardinfarkt. In der Regel kommen diese Folgen zu tragen, wenn schon vor Anlage eine latente, nicht diagnostizierte Rechtsherzinsuffizienz bestand. Diese wird durch die TIPS Anlage dann nicht induziert, sondern demaskiert<sup>62,63</sup>.

Eine weitere Komplikation nach TIPS Anlage ist die temporäre Verschlechterung der Leberfunktion mit Anstieg von Bilirubin und möglicher Entstehung eines Ikterus. Ursächlich ist einerseits die umgangene Filterfunktion der Leber durch den Shunt. Zudem hängt der

sinusoidale Druck nach TIPS Anlage vorwiegend von der arteriellen Perfusion ab. Kann diese nach der plötzlichen Umstellung der Hämodynamik nicht sofort ausreichend gewährleistet werden, ist die Leberdurchblutung und damit auch die Funktionsleistung der Leber eingeschränkt<sup>3,64</sup>. Zudem können kleinste biliovenöse Fisteln entlang des Punktionskanals entstanden sein. Innerhalb der ersten Monate nach Anlage adaptiert sich der Körper in der Regel und die Funktionsminderung ist wieder vollständig behoben<sup>65</sup>.

Der TIPS ist ein intravasaler Fremdkörper, der lokal Scherkräfte und Turbulenzen im Blutstrom induzieren kann. In einigen Fällen führt dies zur mechanischen Hämolyse, insbesondere bei unbeschichteten Stents. Diese ist selten klinisch relevant, in den meisten Fällen bildet sie sich innerhalb von 12 bis 15 Wochen zurück<sup>56</sup>.

Eine Stentdysfunktion zeigt sich durch Wiederauftreten von Symptomen und wird mit Hilfe der Duplexsonografie nachgewiesen. Sie kann unter anderem bedingt sein durch eine Thrombose oder eine Stenose bei überschießender Intimahyperplasie innerhalb des Stents<sup>66,67</sup>. Teilweise kann die Dysfunktion bereits im symptomfreien Intervall im Rahmen der Kontrolluntersuchungen diagnostiziert werden.

Bei funktionell aktivem Stent liegt die Geschwindigkeit des Blutflusses innerhalb der Vena portae bei mindestens 25 cm/s, im Stent selbst bei 60 bis 220 cm/s. Der Fluss in den intrahepatischen Pfortaderästen ist hepatofugal oder hepatopetal. Als Hinweise auf eine Stentdysfunktion gelten folgende Messungen: ein Blutfluss in der Portalvene von weniger als 25 cm/s, eine Flussbeschleunigung im distalen Pfortaderstamm von unter 50 %, eine Blutflussgeschwindigkeit im Stent über oder unter dem Normalintervall sowie eine zunehmende Konversion von hepatofugalen zu hepatopetalen Blutfluss innerhalb der intrahepatischen Pfortaderäste<sup>32,68</sup>. Ebenfalls als Kriterium kann eine Reduktion des Lumens um mehr als 50% oder eine Erhöhung des portalvenösen Drucks auf über 12 mmHg gewertet werden<sup>69</sup>.

Bei nachgewiesener Stentdysfunktion erfolgt ein Revisionseingriff. Die Funktionsfähigkeit des Stents wird durch Einführen und Aufdehnen eines Ballons wiederhergestellt. Daraufhin wird meist ein neuer Stent im vorher bestehenden Stent platziert. Komplikationen bei einer Revision sind selten<sup>70</sup>.



## 2. Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, den Therapieerfolg der am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten TIPS Anlagen zu analysieren, den Verlauf ausgewählter Laborwerte nach Anlage festzuhalten und Parameter auf ihre prognostische Aussagekraft hin zu überprüfen.

Zunächst erfolgt eine Bestandsaufnahme aller Patienten, bei denen im Zeitraum von Anfang Mai 2005 bis Ende November 2010 eine TIPS Anlage durchgeführt worden war. In die weitere Analyse wurden die Daten derjenigen Patienten einbezogen, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten nach TIPS Anlage nachbeobachtet wurden.

Erfolgskriterien waren hierbei abhängig von der jeweiligen Indikation: das Wiederauftreten einer gastrointestinalen Blutung, die Asziteskontrolle und des hepatischen Hydrothorax mit besonderem Blick auf den Verlauf von Aszites- und Hydrothoraxmenge im Ultraschall und der Verlauf der Nierenfunktion. Laborparameter, die drei, zwölf und 24 Monate nach Anlage erhoben wurden, werden mit denen vor Anlage verglichen. Zusätzlich wird untersucht, ob bestimmte Parameter prädiktiv für ein Therapieansprechen sind. Anschließend wird der Einsatz des TIPS im Vergleich zu Therapiealternativen und unter Berücksichtigung der Komplikationen diskutiert.

## 3. Patienten und Methodik

### 3.1 Vordiagnostik

Die Indikationsstellung zur TIPS Anlage erfolgte unter besonderer Berücksichtigung eventueller Kontraindikationen. Kontraindikationen zur TIPS Anlage waren hierbei: eine manifeste Herzinsuffizienz oder schwere pulmonale Hypertonie, ein fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom, systemische Infektionen, multiple Leberzysten sowie ein Bilirubinanstieg von über 4 mg/dl.

Die Routinediagnostik vor Anlage umfasste neben der Anamnese und vollständigen klinischen Untersuchung ein EKG, ein Röntgen-Thorax und ein aktuelles Labor mit Blutbild, Elektrolyten, Gerinnungsparametern, Albumin, Kreatinin, der glomerulären Filtrationsrate, einer Blutgasanalyse, einer vollständigen Hepatitisserologie sowie den Leberfunktionsparametern Bilirubin, GOT und GPT. Insbesondere bei Verdacht auf HRS erfolgten ferner ein Urinstatus und die Ermittlung der Natriumkonzentration im 24-Stunden-Urin. Der Child-Pugh und Meld Score und die Ursache der Leberzirrhose wurden festgelegt. Vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für die Durchführung einer Computertomographie (CT) bestand, erfolgte ferner die Anfertigung einer CT des Abdomens sowie einer Abdomensonografie mit Duplex der Lebergefäße zum Ausschluss eines Malignoms der Leber bzw. einer Pfortaderthrombose.

Darüber hinaus wurde in der Regel eine Ösophagogastrroduodenoskopie zur Klärung des Varizenstatus durchgeführt. Der aktuelle Grad der hepatischen Enzephalopathie wurde mit Hilfe der CFF ermittelt. Zum Ausschluss bzw. zur Einstufung einer Herzinsuffizienz wurde eine Echokardiographie durchgeführt und fallabhängig auch das pro-BNP bestimmt. Im Hinblick auf mögliche Komplikationen erfolgte ferner im Vorfeld die konsiliarische Vorstellung in der HNO Klinik, um das Blutungsrisiko im Falle der Einlage eines Wendeltubus abzuschätzen.

## 3.2 TIPS Implantation

Die Implantation des TIPS erfolgte in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie und dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie. Hierbei wurden die Interventionen wechselseitig von einem in die Intervention eingearbeiteten Gastroenterologen und einem Radiologen durchgeführt. Ein weiterer Mitarbeiter der Klinik für Gastroenterologie war für die Durchführung des Ultraschalls im Rahmen der Intervention zuständig.

Der Eingriff erfolgte jeweils unter Analgosedierung bzw. Sedierung mit Blutdruckkontrolle, Pulsoxymetrie und EKG-Kontrolle, wobei die Sedierung in der Regel auf einer Medikation mit fraktionierter Gabe von Midazolam kombiniert mit Propofol über Perfusor beruhte. Für den Eingriff wurde nach Lokalanästhesie zunächst die rechte Vena jugularis interna punktiert und eine 11 Fr. Schleuse eingelegt. Bei Verschluss der rechten Vena jugularis interna oder anderweitigen Gründen, die eine Verwendung derselben unmöglich machten, erfolgte der Zugang alternativ über die linke Vena jugularis interna. Nach Einleitung der Sedierung und steriler Abdeckung erfolgte die Sondierung der rechten oder mittleren Lebervene mittels Cobra Angiographiekatheter und 35 Fr. Terumodraht, die über einen als Schleuse verwendeten steiferen Cholangiographiekatheter eingebracht wurde. Auch hierbei wurde in Ausnahmefällen die TIPS Anlage über die linke Lebervene durchgeführt. Nach Sondierung der rechten oder mittleren Lebervene und Einbringen des Kathetersystems in dieselbe erfolgte die Einlage eines deutlich steiferen Drahtes (Amplatz Ultra Stiff) über welchen nach Entfernung des Angiographiekatheters die Cavanadel unter Schutz durch den Cholangiographiekatheter in die Lebervene eingebracht wurde. Anschließend wurde unter sonografischer Kontrolle durch einen Sonographie-erfahrenen Gastroenterologen eine günstig liegende Portalvene transhepatisch punktiert. Nach erfolgreicher Punktion und Einbringen eines Sondierungsdrahtes (Terumodraht) in die Portalvene erfolgte in Seldingertechnik der Wechsel auf den Angiografiekatheter und über diesen, nach angiographischer Darstellung des Portalvenensystems, die Sondierung der Vena mesenterica superior. Nach Wechsel auf den steiferen Amplatz-Führungsdraht und Vordehnung des Traktes auf 5 mm wurde der Cholangiographiekatheter bis in die Portalvene vorgeschoben. Die Vordehnung auf 5 mm erfolgte hierbei über einen Ballon, der in die Portalvene eingebracht und dann in etwas gedehntem Zustand in den Parenchymtrakt zurückgezogen wurde, wo er vollends auf den Durchmesser von 5 mm gedehnt wurde. Auf diese Weise konnte in der Vergangenheit das Risiko gravierender Dissektionen der Portalvenenwand bei Einbringen der Katheter effektiv reduziert werden. Seit Umstellung auf diese Technik ist es an der Universität Düsseldorf zu keinerlei Dissektionen im Portalvenenbereich mehr gekommen.

Nach Einbringen des Cholangiographiekatheters erfolgte die angiographische Darstellung und Messung der portocavalen Druckdifferenz zwischen Portalvene und rechter Vena cava superior und im Falle des Nachweises großkalibriger Varizen die Katheterisierung und Embolisierung derselben mittels Histoacryl oder Coileinlage. Letzteres erfolgte insbesondere bei Varizenblutungen oder wenn kaliberbedingt bzw. aufgrund der Angiographieergebnisse eine hämodynamische Relevanz anzunehmen war. Nach weiterer Dehnung des Parenchymtraktes mittels Ballonkatheter auf zunächst 8 mm und angiographischer Abschätzung der Länge des Traktes erfolgte die Einlage eines Stents, wobei in der überwiegenden Zahl unbeschichtete Stents verwendet wurden. Der Stent wurde hierbei so eingelegt, dass er nach distal bis in den Lebervenenstern hineinreichte. Die weitere Aufdehnung des Stents auf den endgültigen Durchmesser erfolgte in Abhängigkeit von der erreichten Drucksenkung sowie vom erzielten Ergebnis der Angiographie. Hierbei wurden die angiographischen Flussverhältnisse berücksichtigt um, bei überwiegender Versorgung des Leberparenchyms über die Portalvene, eine Ischämie des Leberparenchyms zu vermeiden.

Postinterventionell erfolgte die engmaschige Kontrolle der Vitalparameter und die Kontrolle von Laktat, Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte und Kreatinin direkt nach der Intervention und erneut um 22 Uhr am Tag der Intervention. Unmittelbar postinterventionell erhielten die Patienten ferner eine effektive Antikoagulation mit Liquemin mit einer Ziel-PTT von 60-80 s sowie ab dem Folgetag eine Thrombozytenaggregations-hemmende Therapie mit Clopidogrel 75 mg/Tag für mindestens ein halbes Jahr. Nach dopplersonographischer Kontrolle der TIPS Funktion wurde am ersten post-interventionellen Tag die Jugularisschleuse entfernt und die Antikoagulation mit Liquemin beendet. Zur Prophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie erhielten alle Patienten nach TIPS Anlage eine Therapie mit Laktulose, sodass es täglich zweimalig zur Stuhlerleerung kam.

### **3.3 Nachbetreuung**

Nach Abschluss der TIPS Anlage wurde den Patienten vor Entlassung eine kontinuierliche Nachbetreuung durch die hiesige TIPS Ambulanz nahe gelegt. Bei entsprechender Compliance erfolgte die Nachkontrolle zunächst im Intervall von einer bis drei Wochen nach Intervention. Die Abstände weiterer Kontrollen erfolgten in Abhängigkeit vom Verlauf. Sobald im Hinblick auf Medikation und klinisches Befinden eine ausreichend stabile Situation erreicht war, erfolgten erneute Kontrollen im Abstand von drei Monaten.

Im Rahmen der Kontrollen erfolgte jeweils neben Anamnese und klinischer Untersuchung die Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Gerinnungs-, Leber- und Nierenfunktionsparametern. Weiterer Bestandteil war ferner die Abdomensonografie und dopplersonographische Kontrolle

des TIPS. Bei Varizen in der Vorgeschichte erfolgte zudem die endoskopische Kontrolle derselben im Verlauf. Insbesondere bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer HE wurde zudem die Ermittlung der CFF und gegebenenfalls die Durchführung einer Computerpsychometrischen Untersuchung angestrebt.

## **3.4 Patientenkollektiv**

### **3.4.1 Gesamtkollektiv**

Diese Studie umfasst die an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführten TIPS Anlagen im Zeitraum vom 1. Mai 2005 bis zum 30. November 2010. Die Datenerfassung der weiteren Betreuung nach Anlage erfolgte bis einschließlich zum 30. April 2011. Als Stichtag des letzten Kontakts galt jeweils das Datum des letzten Nachsorgeuntersuchungstermins bzw. bei Lebertransplantation das Datum der Transplantation.

In genannten Zeitraum wurde bei 151 Patienten die Indikation zur TIPS Anlage gestellt. Bei 144 Patienten erfolgte die Anlage elektiv, bei sieben Patienten hingegen wurde der TIPS im Rahmen von Notfall-Implantation eingesetzt, welche ausschließlich aufgrund von anderweitig nicht in den Griff zu bekommender Varizenblutung erfolgte. Aufgrund der besonderen Situation wurde der Verlauf dieser Notfallpatienten gesondert beschrieben und bei der statistischen Auswertung des Therapieerfolgs nicht berücksichtigt.

Tabelle 3.1 fasst Alter, Geschlechtsverteilung, die Grunderkrankung sowie den Grund für die Indikationsstelle der TIPS Anlage für alle 151 Patienten zusammen bei denen im genannten Zeitraum eine TIPS Anlage am Universitätsklinikum in Düsseldorf erfolgte. Das durchschnittliche Alter der 151 Patienten betrug 58,9 Jahre, das Verhältnis des Geschlechts männlich zu weiblich lag bei 1,7:1.

Als Ursache der Leberzirrhose lag der chronische Alkoholabusus in über 70 % der Fälle mit Abstand am häufigsten zugrunde. Eine chronische Hepatitis-C-Infektion lag bei 11 % der Patienten vor und in 4 % der Fälle war eine chronisch aktive Hepatitis-B ursächlich. Eine kryptogene Leberzirrhose bestand bei 5 %, eine nutritiv-toxisch bedingte Zirrhose bei 4 % der Patienten (siehe Tabelle 3.1).

Die Indikation zur TIPS Anlage wurde bei 52 % aufgrund von therapierefraktärem Aszites bzw. Hydrothorax gestellt (siehe Tabelle 3.2). Bei knapp jedem fünften Patienten (18 %) lag neben dem Aszites oder Hydrothorax zusätzlich ein hepatorenales Syndrom vor. In 20 % der Fälle erfolgte die TIPS Anlage aufgrund von gastrointestinalen Blutungen in

**Tabelle 3.1:** Eigenschaften des Gesamtkollektivs

<b>Eigenschaften des Gesamtkollektivs</b>	<b>Absolut</b>	<b>Prozent</b>
Implantationen gesamt	151	100%
Indikation elektiv/im Notfall	144/7	95,4/4,6%
Nachbehandlungsdauer über drei Monate	78	52%
Alter in Jahren	58,9 ±10,9	
Geschlecht (m/w)	95/56	62,9/37,1%
<b>Indikationen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Aszites/Hydrothorax	78	52%
Aszites/Hydrothorax, HRS	27	18%
Varizenblutung	30	20%
Aszites, Hydrothorax, Varizenblutung	10	7%
Varizenblutung, HRS	2	1%
Aszites/Hydrothorax, Varizenblutung, HRS	4	3%
<b>Grunderkrankung</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
äthyltoxisch	107	71%
HBV	3	2%
HBV, HDV	1	1%
HCV	14	9%
äthyltoxisch, HBV	1	1%
äthyltoxisch, HCV	3	2%
Autoimmunhepatitis	2	1%
NASH	2	1%
kryptogen	7	5%
Budd Chiari	2	1%
Hämochromatose	1	1%
Primär Biliäre Zirrhose	2	1%
Alpha-1-Antitrypsinmangel	1	1%
nutritivtoxisch	4	3%

**Tabelle 3.2:** Gesamtkollektiv: Häufigkeit der Indikationen

<b>Indikationen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Aszites, Hydrothorax	78	52%
Z. n. Varizenblutung	30	20%
Aszites, Hydrothorax und HRS	27	18%
Aszites, Hydrothorax und Z. n. Blutung	10	7%
Aszites, Hydrothorax und Z. n. Blutung und HRS	4	3%
Z. n. Blutung und HRS	2	1%

der Vorgeschichte. Bei vier Fällen (3 %) lagen sowohl ein therapierefraktärer Aszites, eine Blutung in der Vorgeschichte und ein HRS vor.

Die Nachbehandlungsdauer variierte von zwei Tagen bis 75,7 Monate, wobei eine Reihe von Patienten nicht weiter verfolgt wurde, da ihre Zuverlegung aus weiter entfernten Kliniken erfolgt war und ihre Weiterbetreuung am Wohnort erfolgte. Bei einem Teil der Patienten ließ sich der Grund für den Abbruch der Nachsorge nicht hinreichend zurückverfolgen. Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Rekrutierung waren insgesamt 78 Patienten für mindestens drei Monate unter Nachbeobachtung. Von diesen 78 Patienten waren 43 zum Abschluss der Rekrutierungsphase bereits mindestens zwölf Monate nachbeobachtet worden und hiervon wiederum 25 Patienten für die Dauer von mindestens 24 Monaten. Die Darstellung des Therapieerfolgs nach TIPS Anlage bezieht sich auf das kontinuierlich nachbetreute Patientenkollektiv von 78 Patienten.

### **3.4.2 Kontinuierlich nachbetreutes Patientenkollektiv**

Detailliertere Informationen der 78 Patienten, welche über mindestens drei Monate nachbetreut wurden, sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst. Das Alter betrug im Mittel 58,1 Jahre, das Verteilung des Geschlechts männlich zu weiblich lag bei 2,25:1. Die Indikationen zur Anlage ähneln in ihrer Verteilung denen der 151 Patienten. Therapierefraktärer Aszites allein war in 44 % der Grund für den TIPS. Bei ebenfalls knapp jedem Fünften lagen ein therapierefraktärer Aszites oder hepatischer Hydrothorax zusammen mit einem hepatorenenalen Syndrom vor. Eine gastrointestinale Blutung war bei 20 % der Fälle Grund zur Durchführung einer TIPS Anlage. Alle drei Indikationen gleichzeitig lagen bei 4 % vor.

Auch bei den 78 Patienten stellte der Alkoholabusus die vorwiegende Grunderkrankung dar, hier sogar bei 74 % der Patienten. Bei knapp 9 % lag eine chronische Hepatitis-C- und bei 2,5 % der Patienten eine chronische Hepatitis-B-Infektion zugrunde. In 6 % der Fälle bestand eine kryptogene Leberzirrhose.

Begleiterkrankungen sind ebenfalls in Tabelle 3.3 zusammengefasst. So lag bei einem Patienten zusätzlich eine HIV-Infektion vor. Bei acht Patienten war im Verlauf ein hepatozelluläres Karzinom festgestellt worden, bei zwölf Patienten ein extrahepatisches Malignom.

Im Mittel lag der portalvenöse Fluss vor Anlage bei  $20,3 \text{ cm/s} \pm 7,3$ . Bei über 80 % der Patienten lagen Varizen vor, geblutet hatten insgesamt 36 %. Aszites lag bei 66 der 78 Patienten vor. Regelmäßig parazentiert wurden 62 Patienten, also 80 % der 78 Patienten. Bei knapp 70 % der 66 Patienten mit Aszites lag massiver Aszites vor, bei knapp über 10 %

**Tabelle 3.3:** Eigenschaften des nachverfolgten Patientenkollektivs (n=78)

	<i>Absolut</i>	<i>Prozent</i>
Alter in Jahren	58,1 ±11,4	
Geschlecht (m/w)	54/24	68,2/30,8%
Nachbehandlungsdauer drei bis 12 Monate	78	100%
Nachbehandlungsdauer 12 bis 24 Monate	43	55%
Nachbehandlungsdauer über 24 Monate	25	32%
<b>Indikationen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Aszites/Hydrothorax	34	44%
Aszites/Hydrothorax, HRS	16	21%
Varizenblutung	15	19%
Aszites, Hydrothorax, Varizenblutung	9	12%
Varizenblutung, HRS	1	1%
Aszites/Hydrothorax, Varizenblutung, HRS	3	4%
<b>Grunderkrankung</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
äthyltoxisch	58	74%
HBV	1	1%
HCV	5	6%
äthyltoxisch, HBV	1	1%
äthyltoxisch, HCV	2	3%
Autoimmunhepatitis	2	3%
NASH	1	1%
kryptogen	5	6%
Hämochromatose	1	1%
Primär Biliäre Zirrhose	1	1%
Alpha-1-Antitrypsinmangel	1	1%
<b>Begleiterkrankungen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
arterielle Hypertonie	21	27%
HIV	1	1%
HCC	8	10%
Malignom (extrahepatisch)	9	12%
<b>Merkmale vor Anlage</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Portalvenöser Fluss Mittelwert in cm/s	20,3 ±7,3	
Z. n. gastrointestinaler Blutung ja/nein	28/50	36/64%
Varizen in der ÖGD ja/nein	64/14	82/18%
Punktionspflichtigkeit ja/nein	62/16	80/20%
Aszites/Hydrothorax ja/nein	66/12	87/13%
Aszites/Hydrothorax (massiv/mittel/gering)	46/7/13	59/9/17%
Dialysepflichtigkeit ja/nein	2 und 76	3/97%
<b>Stadium der Leberzirrhose</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Child-Pugh Score A	11	14%
Child-Pugh Score B	37	47%
Child-Pugh Score C	30	38%
Meld-Score Mittelwert	13 ±0.05	



der Fälle mittelgradiger und bei knapp 20 % der Patienten bestand nur geringgradiger Aszites. Eine Dialysepflichtigkeit vor Anlage bestand bei zwei Patienten.

Hinsichtlich der Laborparameter vor Anlage lagen folgende Werte vor: Die Bilirubinkonzentration war mit  $1,61 \text{ mg/dl} \pm 1,10$  im Durchschnitt leicht erhöht, das Serumalbumin mit  $3,0 \text{ mg/dl}$  erniedrigt. Das Gesamteiweiß war normwertig. Die Kreatininkonzentration zeigte sich mit  $1,3 \text{ mg/dl} \pm 0,54$  leicht erhöht, ebenso lag die Harnstoffkonzentration mit  $56 \text{ mg/dl} \pm 34,72$  knapp über der Norm. Zudem zeigte sich eine minimale Hyponatriämie von  $134,7 \text{ mmol/l} \pm 4,32$ . Das mittlere CRP lag knapp über der Norm von  $\leq 0,5 \text{ mg/dl}$ . Leukozyten und Thrombozyten waren normwertig.

Bei 47 % der Patienten bestand eine Leberzirrhose mit einem Child-Pugh Score B und bei 38 % ein Child-Pugh Score von C. Nur bei 14 % der Patienten bestand zum Zeitpunkt der Anlage ein Child-Pugh Score von A. Der Meld-Score betrug im Mittel  $13 \pm 0,05$ .

### 3.4.3 Definition des Therapieerfolgs

Die Definition des Therapieerfolgs richtet sich nach der Indikation zur TIPS Anlage. Bei Indikation Zustand nach gastrointestinaler Blutung gilt absolute Blutungsfreiheit nach Anlage als Therapieerfolg. Aszites wird als therapierefraktär definiert, wenn trotz Einsatz von Diuretika und Natriumrestriktion regelmäßige Parazentesen unerlässlich bleiben. In dieser Studie gilt als Therapieerfolg, wenn der Aszites allein durch Diuretika kontrolliert wird und insgesamt fünf oder weniger weitere Parazentesen nach Anlage notwendig waren.

Die Indikation zur TIPS Anlage wegen hepatischen Hydrothorax wird analog zum Aszites gestellt: dauerhafte Punktionspflichtigkeit indiziert zur Anlage, als Therapieerfolg wird bewertet, wenn nach Anlage insgesamt nur noch fünf oder weniger Pleurapunktionen notwendig waren. Auf Grund des zusammenhängenden Pathomechanismus wurden der hepatischer Hydrothorax und der Aszites in dieser Studie zusammenfassend betrachtet. Beim hepatorenalen Syndrom als Teilindikation erhofft man sich durch die TIPS Anlage eine Verbesserung der Nierenfunktion. Erfolg zeigt sich hier, wenn eine Dialysetherapie nicht mehr indiziert war bzw. weniger wahrscheinlich auftrat sowie durch ein Absinken der Kreatininkonzentration.

## 3.5 Datengewinnung und statistische Auswertung

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektive Zusammenstellung der Daten. Im Vorfeld wurde die ethische Unbedenklichkeit der Studie nach Antragstellung durch die zuständige Ethikkommission geprüft und bewilligt. Die Studiennummer des entsprechenden

Ethikvotums lautet 2956. Die Zusammenstellung der Daten erfolgte mit Hilfe der elektronischen Patientenverwaltungssoftware Medicom der Universitätsklinik Düsseldorf sowie auf Grundlage der Patientenakten aus dem Zentralarchiv der Universitätsklinik Düsseldorf und dem Archiv der MNR-Kliniken. Zu insgesamt 82 Patienten war nach Implantation und Entlassung der Kontakt abgebrochen und keine weitere Nachsorge erfolgt. Sie wurden per Post angeschrieben und gebeten, die Nachkontrolle in der TIPS Ambulanz wieder aufzunehmen oder bei Unpässlichkeit einen dem Anschreiben beiliegenden Fragebogen auszufüllen und zurückzuschicken (siehe S. 105f). Die Reaktionen auf die Briefaktion sind in die Datenauswertung mit eingeflossen. Dieser Teilaspekt der Studie wurde zusätzlich bei der Ethikkommission vorgestellt und als Amendment zur Studie mit der Studiennummer 2956 bewilligt.

Der Zustand der Patienten vor und nach TIPS Implantation wurde beschrieben ohne zwischen der TIPS Implantation und einer Therapiealternative zu vergleichen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistikverarbeitungssoftware SPSS und durch Beratung durch .05 Statistikberatung, Inhaber Diplom-Psychologen Hoffmann, Ostapczuk, Ullrich Partnerschaftsgesellschaft.

Folgende Tests wurden berechnet: Zunächst erfolgten Häufigkeiten und deskriptive Statistiken. Die Zahlen wurden in Mittelwert mit Standardabweichung bzw. Standardfehler angegeben. Die deskriptive Auswertung der Stentdaten erfolgte für alle 151 Patienten, die die TIPS Anlage in genannten Zeitraum erhielten. Die Therapieerfolge hingegen wurden für das kontinuierlich nachbetreute Kollektiv von 78 Patienten dargestellt. Hierbei wurden eindimensionale  $\chi^2$ -Tests angewandt, um festzustellen, ob die Verteilung von Behandlungserfolgen signifikant von einer Gleichverteilung in Bezug zum Wert vor Anlage abwich, beispielsweise bei der Frage nach dem weiteren Blutungsaufkommen und der Punktionspflichtigkeit. Zur Auswertung der Varizenausprägung wurden Kreuztabellen aufgestellt und mit Hilfe des McNemar-Tests bewertet.

Einige Fragestellungen bedingten mehrere Messzeitpunkte nach Anlage. Wie bereits vorgehend ausgeführt konnten für 78 Patienten die Daten bis mindestens drei Monate nach TIPS Anlage erfasst werden. Von diesen wurden 43 Patienten für mindestens 12 Monate nachverfolgt werden und hiervon wiederum 25 Patienten sogar über einen Zeitraum von zwei Jahren. Um zu vermeiden, ungleich starke Kollektive zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander zu vergleichen, wurde das weiternachbetreute Kollektiv in drei Gruppen geteilt, deren Therapieerfolg jeweils unabhängig voneinander und nicht im direkten Bezug zueinander dargestellt wurden. Es lag damit der Dreimonatswert bei einem Kollektiv von 78 Patienten vor, zusätzlich lag der Dreimonats- und Zwölfmonatswert bei 43 Patienten vor und außerdem konnte der Dreimonats-, Zwölfmonats- und Zweijahreswert bei 25 Patienten ermittelt werden.

Da die beobachteten Gruppen teilweise eine Fallzahl von 30 unterschritten und die Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge als abhängige Variable ordinal- und nicht intervallskaliert sind, wurde bei der messwiederholten statistischen Auswertung von keiner Normalverteilung des Kollektivs ausgegangen. Beim Vergleich des Dreimonatswerts zum Wert vor Anlage wurde der Friedman-Test als non-parametrisches Pendant zur einfaktoriellen Anova mit Messwiederholung verwendet. Bei mehr als zwei Messzeitpunkten wurde mit Hilfe des Friedman-Tests ermittelt, ob es zwischen den Mittelwerten einen Unterschied gab, ohne zu erkennen, wo dieser genau lag. In diesem Fall wurden zusätzlich Wilcoxon-Tests als posthoc-Tests auf einem Bonferroni-korrigierten  $\alpha$ -Fehler-Niveau gerechnet. So wurde ermittelt, welche Messzeitpunkte sich signifikant von welchen unterschieden.

Weiterhin wurden multiple, lineare logistische Regressionen gerechnet, um zu überprüfen, ob Parameter prognostisch aussagekräftig waren. Zur Korrelation zwischen Druckreduktion und Revisionsaufkommen wurde eine einfaktorielle Anova (between subjects) gerechnet. Zur Überprüfung der Korrelation zwischen Revisionsaufkommen und Stenttyp wurde wegen kleiner Fallzahl von unter 30 ebenfalls non-parametrisch gerechnet und der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Detaillierte Übersichten der statistischen Tests sind im Anhang aufgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Anlage- und Patientendaten

#### 4.1.1 Technische Daten

Die erfolgreiche Implantation gelang bei 139 von 151 Patienten. Das in dem Zeitraum am häufigsten verwendete Stentmodell war ein unbeschichteter Protégé-Stent der Firma EV3-MIT, wohingegen der Viatorr als beschichteter Stent der Firma Gore in knapp jedem fünften Fall verwendet wurde.

Die Traktaufdehnung betrug im Mittel  $8,8 \text{ mm} \pm 0,99$ . Daraus resultierte eine Reduktion der Druckdifferenz zwischen portalvenösen und zentralvenösen Druck von  $22 \text{ mmHg} \pm 5,8$  auf  $11,5 \text{ mmHg} \pm 5,2$ . Dies entspricht einer prozentualen Druckreduktion von  $47,6\% \pm 17,5$ . Die Druckreduktion betrug nach erfolgreicher Anlage minimal 20% und maximal 88,2% (siehe Tabelle 4.1).

Bei insgesamt 21 Patienten gelang die Implantation nicht beim ersten Versuch. Gründe eines Abbruches waren ein Misslingen der Sondierung der Lebervene, ein Misslingen der Punktion der Portalvene, eine Perforation der Gallenwege oder in einem Fall die Entwicklung einer akuten Rechtsherzdekompensation während des Eingriffs. Bei acht Patienten glückte dann der zweite Versuch und bei einem Patienten gelang die erfolgreiche Einlage beim dritten Versuch zur Anlage. Bei zwölf der 151 Patienten hingegen wurde nach einem oder mehreren missglückten Versuchen unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsgeschehens von einem weiteren Versuch abgesehen.

#### 4.1.2 30-Tagesletalität

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation verstarben insgesamt zehn Patienten. Dies entspricht einer 30-Tages-Letalität von 6,6% bzw. 5,3% bei Ausschluss der Notfallimplantationen (siehe Tabelle 4.1). Drei der zehn Fälle standen im direkten Zusammenhang mit

**Tabelle 4.1:** Gesamtkollektiv: Anlage- und Patientendaten

	<i>Absolut</i>	<i>Prozent</i>
Implantationen gesamt	151	100%
Implantation erfolgreich (ja/nein)	139/12	92,1/7,9%
Indikation elektiv/im Notfall	144/7	95,4/4,6%
Stenttyp (Protégé/Viatorr/Smart)	91/30/16	60,4/19,9/10,7%
Stentart (gecovert/ungecovert)	30/109	21,5/78,5%
Stentanzahl (1/2/3 Stück)	103/31/5	75/22/3%
Stentlänge (cm)	6,7 ± 1,33	
Stentdurchmesser (mm)	11,3 ± 0,08	
Traktaufdehnung im Mittel (mm)	8,8 ± 0,99	
Traktaufgehnung in mm (8/8.5/9/10)	51/2/38/43	37/1,5/27,9/31,6%
PVD vor Anlage im Mittel (mmHg)	29 ± 5,8	
ZVD vor Anlage im Mittel (mmHg)	7 ± 4,7	
PVD nach Anlage im Mittel (mmHg)	22 ± 5,8	
ZVD nach Anlage im Mittel (mmHg)	11 ± 5,2	
portovenöser Druckgradient vor TIPS (mmHg)	22 ± 4,4	
portovenöser Druckgradient nach TIPS (mmHg)	11 ± 5,4	
Druckreduktion (mmHg)	10,7 ± 3,8	47,6% ± 17,5
30 Tagesletalität gesamt	10	6,60%
davon TIPS-abhängig (direkt interventionell)	3 (1)	1,9 (0,6)%
30 Tagesletalität ohne Notfall Anlagen	8	5,3%
Patienten mit nötiger Revision	21	15%
Anzahl Revisionen gesamt	26	

der Implantation des TIPS. Eine 56jährige Patientin verstarb vier Tage nach Versuch der Anlage an Multiorganversagen. Auslösend war höchstwahrscheinlich eine Dissektion und Einriss der extrahepatischen Pfortader während des Implantationsversuches, die zu einer in der chirurgischen Intervention zunächst beherrschbaren intraabdominellen Blutung führte. Im postoperativen Verlauf kam es jedoch zu erneuten, nicht mehr beherrschbaren Blutungen. Im zweiten Fall kam es drei Tage nach Anlage zur Entwicklung eines rasch progredienten Leberversagens, an welchem der Patient schlussendlich verstarb. Bei einer 57-jährigen Patientin kam es fünf Tage nach Anlage über ungeklärte Mechanismen zur Entwicklung einer massiven, in der Computertomographie als nicht okklusive Ischämie beschriebenen, intestinalen Ischämie und zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzinsuffizienz und respiratorischem Versagen. Letzteres war, bei Ausschluss einer Lungenembolie, auf einer ausgeprägten Vasokonstriktion im pulmonalen Kreislauf zurückzuführen. Bei sieben weiteren Patienten ließ sich keine direkte Beziehung zur TIPS Anlage eruieren. Ursächlich waren hier Blutungen (siehe auch Kapitel 4.1.3), Sepsis und kardiogener Schock.

### **4.1.3 Notfall-TIPS**

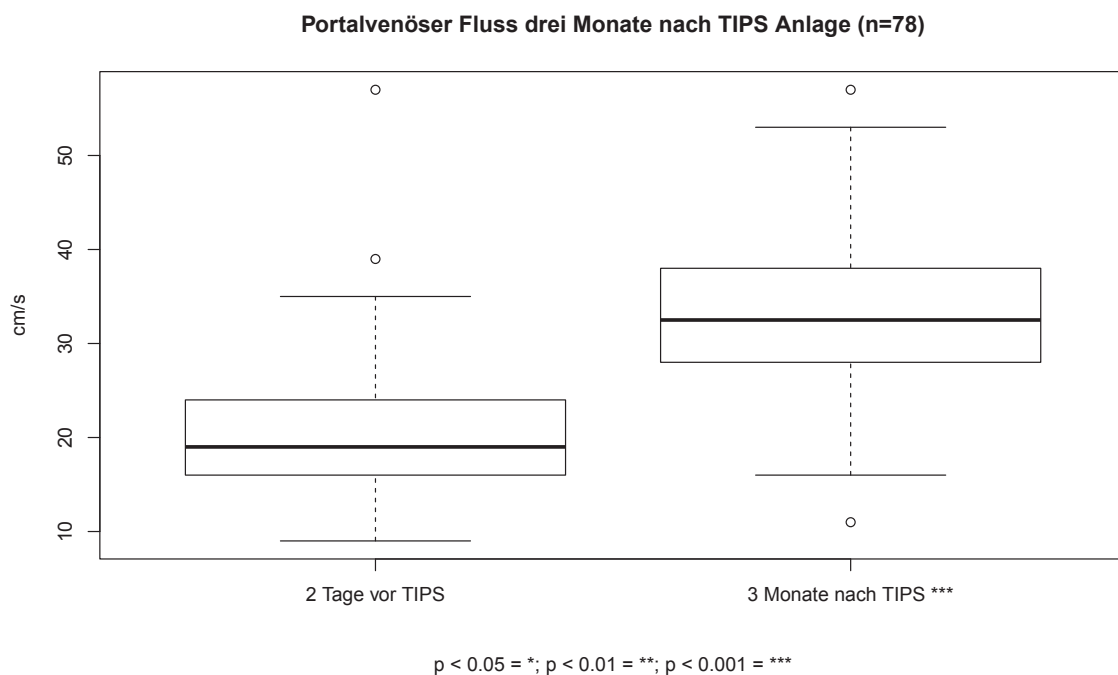
Bei sieben Patienten erfolgte die TIPS Implantation als Notfallindikation aufgrund schwerer, endoskopisch nicht beherrschbarer, gastrointestinaler Blutung, die aus einem externen Krankenhaus übernommen wurden. Vier dieser sieben Patienten überlebten bis zum Beobachtungsende ohne erneute Blutung. Zwei Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS Anlage an den Folgen einer disseminierten intravasalen Gerinnung bzw. des erlittenen Volumenmangelschocks. Die Indikation war jeweils wegen erheblich fortgeschrittenen Krankheitszustand, hoher Komplikationsgefahr und eingeschränkten Erfolgsaussichten stark umstritten. Die Implantation wurde als zusätzliches Bemühen um Ausschöpfung aller möglichen Therapieoptionen durchgeführt, konnte das Krankheitsgeschehen in beiden Fällen jedoch nicht aufhalten. Der dritte Patient starb 23 Monate nach Anlage an im Rahmen der Studie nicht zu eruierender Todesursache.

### **4.1.4 Hämodynamische Folgen: portalvenöser Fluss und Revisionen**

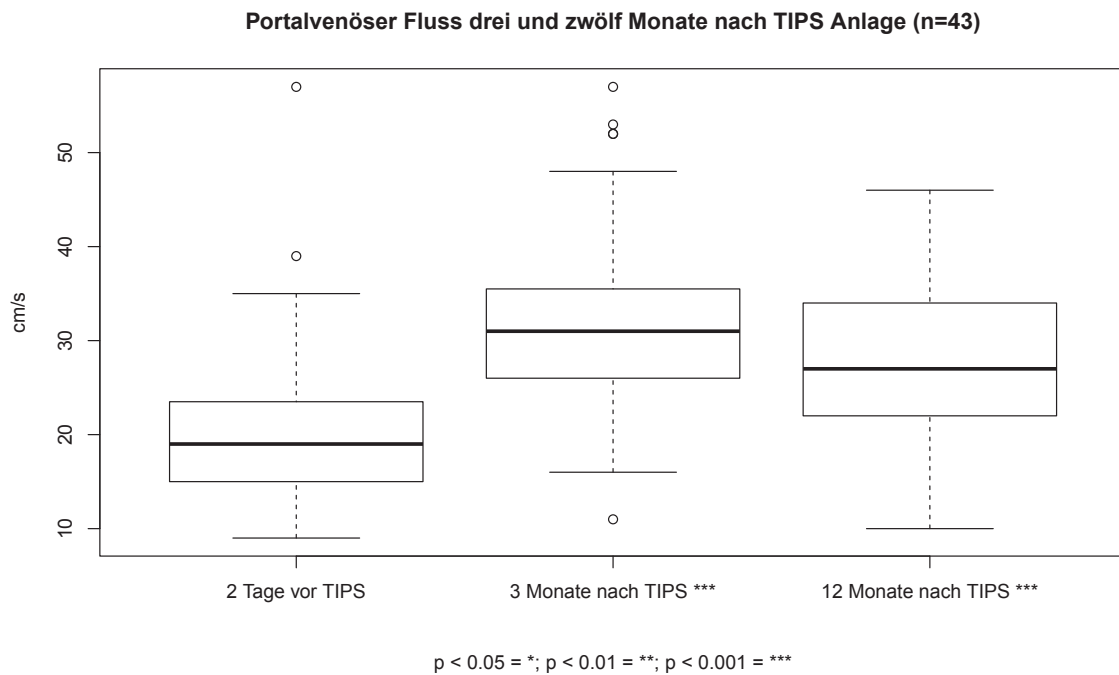
Der Portalvenöse Fluss betrug vor Anlage im Mittel  $20,3 \text{ cm/s} \pm 7,3$  (s. Abb. 4.1, 4.2, 4.3). Drei Monate nach Anlage stieg die Geschwindigkeit in allen Subkollektiven jeweils signifikant an: bei den 78 Patienten, die über mindestens drei Monate nachverfolgt werden konnten, kam es zu einer Steigerung des portalvenösen Flusses auf  $32,8 \text{ cm/s} \pm 9,2$  (siehe

Abb. 4.1); im Kollektiv der Patienten, die über 12 Monate nachverfolgt werden konnten, lag der portalvenöse Fluss nach 12 Monaten bei  $31,5 \text{ cm/s} \pm 10,4$  (siehe Abb. 4.2) und bei den 25 Patienten, bei denen die Nachbeobachtung über mindestens 24 Monate erfolgte, bei  $33,4 \text{ cm/s} \pm 12,7$  (siehe Abb. 4.3).

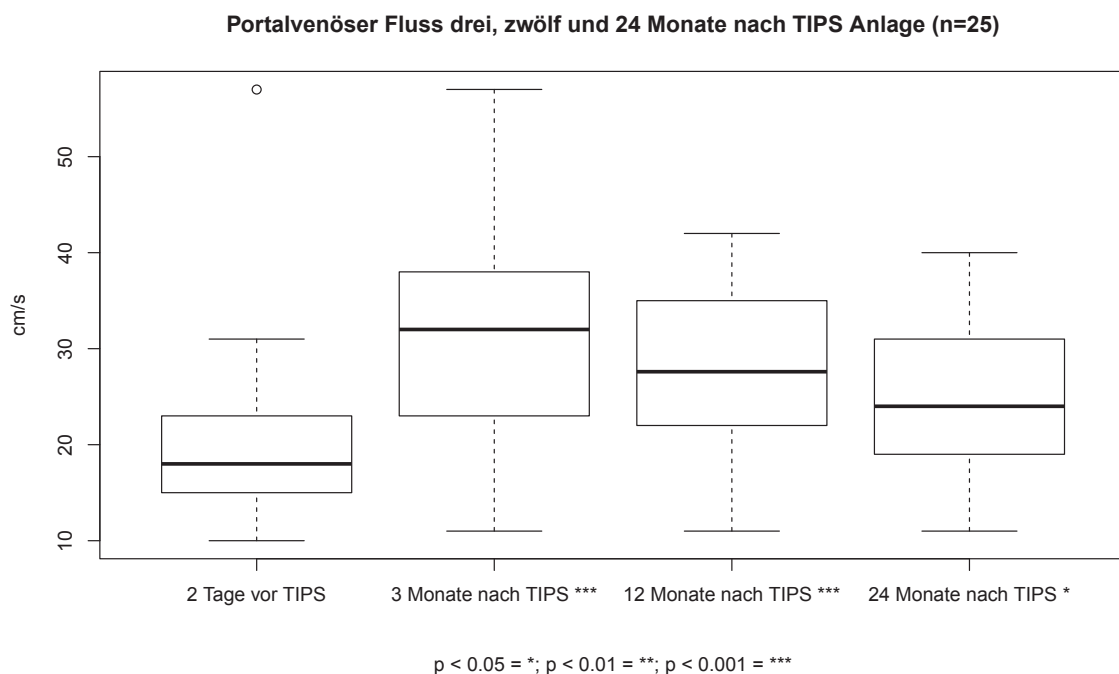
Die Geschwindigkeit des Flusses war im weiteren Verlauf nach Anlage demnach jeweils rückläufig, blieb jedoch stets signifikant höher als der Wert vor Anlage ( $p$  jeweils  $<0,05$  im Friedman-Test und in mehreren Wilcoxon-Tests, genaue Darstellung s. Anhang). Die Revisionsrate lag bei 15 %. Insgesamt wurde der TIPS bei 17 Patienten einmalig revidiert, bei drei Patienten zweimal und bei einem Patienten waren drei Revisionen zum Offenhalten des Stents erforderlich. Der Zeitraum zwischen Erstanlage und Revision erstreckte sich von sieben Tagen bis 49 Monaten und lag im Mittel bei  $32,7 \pm 0,9$  Monaten. Gründe für eine Revision waren entweder eine symptomatische Dysfunktion mit Wiederauftreten der Symptome oder eine klinisch latente, im Duplex bei Kontrolluntersuchungen auffällige Dysfunktion.



**Abbildung 4.1:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über drei Monate: Portalvenöser Fluss vor und nach TIPS Anlage. Der portalvenöse Fluss stieg im über drei Monate nachverfolgten Kollektiv post TIPS von  $20,3 \text{ cm/s}$  auf  $32,8 \text{ cm/s}$  hochsignifikant an.



**Abbildung 4.2:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über ein Jahr: Portalvenöser Fluss vor und nach TIPS Anlage. Auch im Kollektiv, welches ein Jahr nachverfolgt wurde, zeigten sich drei und zwölf Monate nach TIPS Anlage hochsignifikante Erhöhungen der Geschwindigkeit (von 20,3 cm/s auf 31,4 cm/s bzw. 28,0 cm/s)



**Abbildung 4.3:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über zwei Jahre: Portalvenöser Fluss vor und nach TIPS Anlage. Im zwei Jahre nachverfolgten Kollektiv stieg der portalvenöse Fluss ebenfalls zunächst hochsignifikant an von 19,3 auf 33,4 cm/s. Im Verlauf sank der Fluss dann und war zwei Jahre nach Anlage mit 24,8 cm/s noch immer signifikant über dem Wert vor TIPS Anlage.



## 4.2 Blutungen

War die Anlage auf Grund einer vorherigen Blutung aus Varizen bzw. anderen Kollateralen indiziert, wurde als Erfolgskriterium das weitere Blutungsaufkommen bzw. die Ausprägung der Varizen in der ÖGD herangezogen. Bei 28 der 78 Patienten wurde die TIPS Implantation auf Grund vorausgegangener gastro-intestinalen Blutung in Folge einer portalvenösen Hypertension durchgeführt, überwiegend aus Ösophagus- (71,4 %) und Fundusvarizen (17,9 %), weiterhin aus Caecumvarizen, postoperativ aus der Bauchdecke und aus gastralen Varizen Typ II (jeweils 3,6 %). Im gesamten Zeitraum der Nachbehandlungsdauer blieben 26 von 28 Patienten, also 92,6% blutungsfrei.

Bei zwei Patienten kam es zur erneuten Blutung: Ein 53-jähriger Patient blutete sowohl 13 Tage als auch erneut 43 Tage nach TIPS Anlage aus Angiodysplasien im Antrum bei GAVE-Syndrom.

Bei der ersten Reblutung konnte keine Dysfunktion des Stents nachgewiesen werden. Bei der zweiten hingegen war ein Verschluss sichtbar und der Stent wurde revidiert. Im weiteren Beobachtungszeitraum blieb der Patient dann blutungsfrei. Ein weiterer 56-jähriger Patient blutete nach über vier Jahren. In der ÖGD zeigten sich Ösophagusvarizen sowie mehrere Ulcera im Magencorpus und -antrum, welche beide nicht aktiv bluteten. Die genaue Blutungsquelle war demnach unklar. Der Patient verstarb wenige Tage später, allerdings nicht an der Blutung, sondern an den Folgen eines fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms. Ein eindimensionaler  $\chi^2$ -Test zeigte, dass die Blutungswahrscheinlichkeit nach TIPS Anlage damit insgesamt hochsignifikant fiel ( $\chi^2(1) = 20,57, p < 0.001$ , Darstellung s. Anhang).

Bei 21 der 28 Patienten lagen endoskopische Kontrollen zum Verlauf der Varizen nach TIPS Anlage vor. Ein McNemar-Test ergab hier eine signifikante Reduktion der Varizenausprägung von prä-TIPS zu post-TIPS,  $p < 0.05$  (siehe Kreuztabelle im Anhang). Da nur die ÖGD-Befunde für einen Teil der Patienten ausgewertet werden konnte, stellt der Test insgesamt eine Tendenz dar.

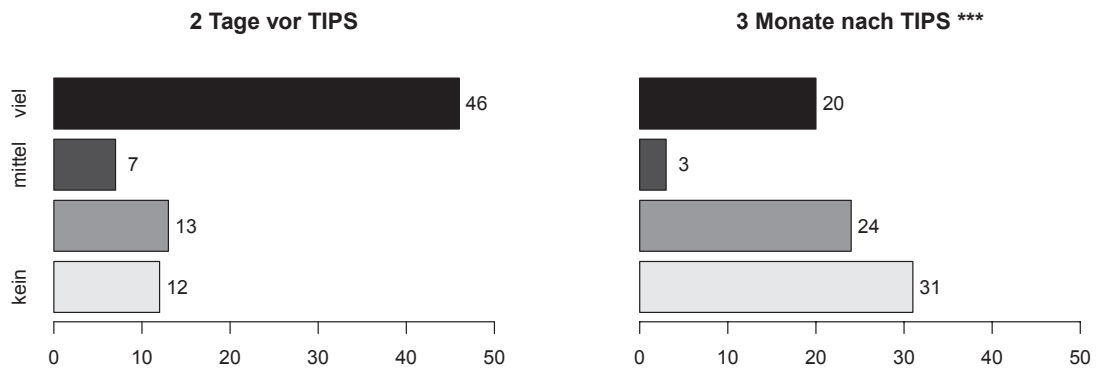
## 4.3 Aszites und Hydrothorax

Erfolgskriterien bei den Patienten, bei denen der TIPS aufgrund von therapierefraktärem Aszites bzw. Hydrothorax angelegt wurde, waren die Notwendigkeit weiterer Parazentesen und der Verlauf von Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge im sonographischen Befund.

Hinsichtlich der Punktionspflichtigkeit stellte sich bei 50 der 62 weiterbetreuten Patienten der gewünschte Therapieerfolg ein, dies sind 81 %. Ein eindimensionaler  $\chi^2$ -Test zeigte, dass die Punktionspflichtigkeit damit statistisch hochsignifikant sank,  $\chi^2(1) = 23.29$ ,  $p < 0.001$ .

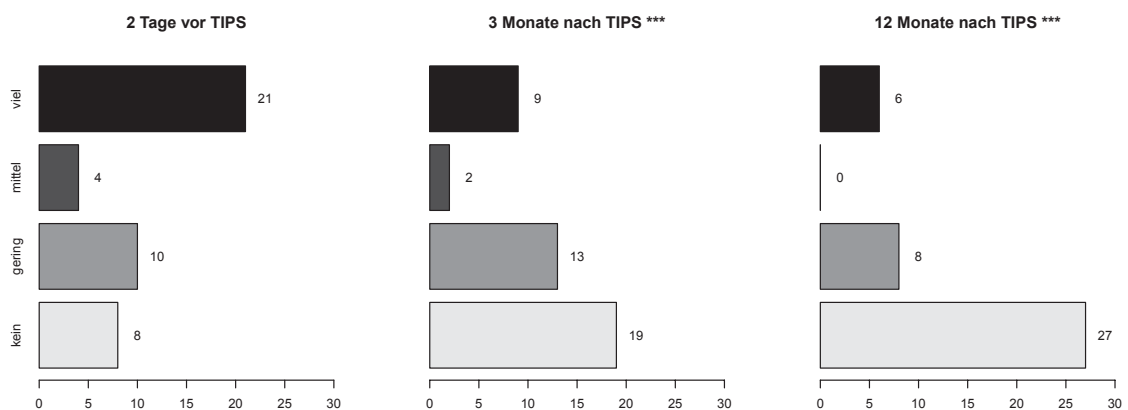
Dies bedeutet, dass bei über 80 % der Fälle fünf oder weniger Parazentesen zur Kontrolle des Aszites nach TIPS Anlage nötig waren. Im Detail stellten sich folgende Ergebnisse hinsichtlich der kurz- bzw. langfristigen Punktionspflichtigkeit nach TIPS Anlage heraus: bei 15 Patienten, also 24,2 %, waren zu keinem Zeitpunkt nach Anlage weitere Punktionen nötig. Bei 11 Patienten (17,7 %) kam es innerhalb der ersten 30 Tage nach Anlage zu weiteren Punktionen, nach diesem Zeitraum jedoch waren keine weiteren Punktionen indiziert. Bei 14 Patienten, also 22,6 %, war innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS Anlage keine Punktion nötig, im langfristigen Verlauf jedoch wieder. Sowohl kurzfristige Punktionen innerhalb der ersten 30 Tage, als auch langfristige Punktionen waren insgesamt bei 22 der Patienten, also bei 35,5 %, indiziert.

Der Verlauf von Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge in der Sonografie ist in den Abbildungen 4.4 bis 4.6 dargestellt. Ein Friedman-Test zeigte, dass der Dreimonatswert der Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge bei den 78 Patienten hochsignifikant unter dem Wert vor Anlage lag,  $\chi^2(1) = 24.38$ ,  $p < 0.001$ . Auch die Werte der 43 Patienten und der 25 Patienten zeigten sich zu allen Messzeitpunkten nach Anlage signifikant niedriger als der Ausgangswert (Wilcoxon-Tests posthoc auf einem Bonferroni-korrigierten  $\alpha$ - Fehler-Niveau von  $0.05/3 = 0.02$ , jeweils mit  $p < 0.001$ ). Die Änderung der Aszitesmenge innerhalb der Verläufe nach Anlage unterschieden sich untereinander hingegen jeweils nicht signifikant ( $p > 0.05$ , Wilcoxon-Tests posthoc mit Bonferroni-korrigierten  $\alpha$ - Fehler-Niveau, Details s. Anhang).



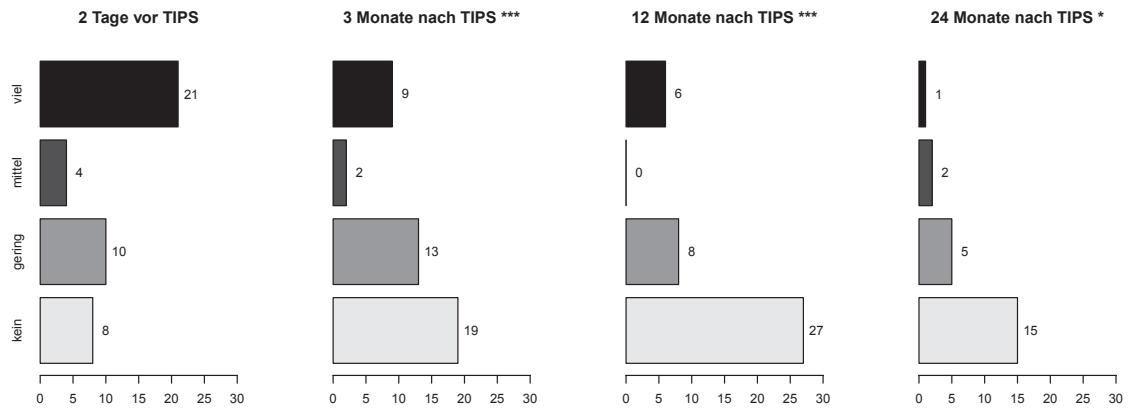
$p < 0.05 = *$ ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$

**Abbildung 4.4:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über drei Monate: Aszites- und Hydrothoraxmenge vor und nach TIPS Anlage (n=78). Die Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge sank drei Monate nach TIPS Anlage insgesamt hochsignifikant. Auffällig ist, dass im Verlauf vor allem massiver Aszites weniger häufig vermerkt wurde zugunsten von kleineren Aszitesmengen.



$p < 0.05 = *$ ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$

**Abbildung 4.5:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über zwölf Monate: Aszites- und Hydrothoraxmenge vor und nach TIPS Anlage (n=43). Auch in diesem Kollektiv lag die Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge post TIPS zu beiden Zeitpunkten hochsignifikant unter der vor Anlage. Die Anzahl geringerer Asziteseinlagerungen nahm stetig zu und dürfte klinisch als weniger störend empfunden werden als die großen Aszites- und Hydrothoraxmengen.



$p < 0.05 = *$ ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$

**Abbildung 4.6:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über 24 Monate: Aszites- und Hydrothoraxmenge vor und nach TIPS Anlage (n=25). Die Aszites- und Hydrothoraxmenge nahm insgesamt im Verlauf hochsignifikant bzw. signifikant weiter ab im Vergleich zum Wert vor TIPS Anlage.

## 4.4 Hepatorenales Syndrom

Bei 20 Patienten bestand als zusätzliche Indikation ein hepatorenales Syndrom. Bei diesen Patienten wurden als Erfolgsparameter die weitere Dialysepflichtigkeit sowie der Verlauf der Kreatininkonzentration in die Analyse mit einbezogen. Bei zwei der 20 Patienten mit hepatorenalem Syndrom bestand vor TIPS Anlage eine Dialysepflichtigkeit. Die Eigenleistung der Nierenfunktion verbesserte sich bei beiden Patienten nach TIPS Anlage derart, dass die Dialysetherapie eingestellt werden konnte. Dies entspricht bei kleiner Fallzahl einem Therapieerfolg von 100% bezogen auf die Dialysepflichtigkeit.

Hinsichtlich der Kreatininkonzentration lag bei 20 Patienten der Dreimonatswert vor, bei zwölf Patienten der Zwölfmonatswert und bei acht Patienten der Zweijahreswert. Die Kreatininkonzentration im Blut fiel von  $1,78 \text{ mg/dl} \pm 0,67$  vor Anlage in allen Dreimonatswerten ab: beim Subkollektiv von 78 Patienten auf  $1,57 \text{ mg/dl} \pm 0,66$ , beim Subkollektiv von 43 Patienten auf  $1,43 \text{ mg/dl} \pm 0,46$  und beim Subkollektiv von 25 auf  $1,34 \text{ mg/dl} \pm 0,31$ . Die Zwölfmonatswerte der 43 bzw. 25 Patienten stiegen geringfügig an, der Zweijahreswert beim Kollektiv von 25 Patienten hingegen war wieder geringer und verfehlte knapp den Schwellenwert von  $1,2 \text{ mg/dl}$  als normwertige Kreatininkonzentration. Die statistische Analyse der Daten mittels Friedman-Test und Wilcoxon-Tests ergab, dass im Vergleich zum Wert vor Anlage die Dreimonatswerte und der Zweijahreswert marginalsignifikant bzw. signifikant niedriger waren ( $p = 0.05$  und  $p < 0.05$ , Daten nicht angezeigt).

Eine erstmalige Dialyse nach Anlage wurde bei sechs Patienten mit Teilindikation HRS notwendig. Ein Patient wurde durch weitere Verschlechterung der Nierenfunktion innerhalb des ersten Jahres nach TIPS Implantation dialysepflichtig. Auf Grund einer Lebertransplantation schied er ein Jahr nach Anlage aus dem Kollektiv aus. Bei den fünf weiteren Patienten verringerte sich die Nierenfunktion während eines fortschreitenden, präfinalen Krankheitsprozesses. Ein direkter Zusammenhang der Funktionsverschlechterung der Nieren zu einer unzureichenden Funktion des TIPS konnte nicht festgestellt werden.

## 4.5 Laborparameter

Die Laborparameter, die vor Anlage sowie drei, zwölf und 24 Monate nach Anlage ermittelt wurden, sind in Tabelle 4.2, 4.3 und 4.4 zusammengefasst. Die zugrundeliegenden Friedman- und Wilcoxon-Tests sind im Detail im Anhang zu finden. Bilirubin stieg kurz nach TIPS Anlage im Dreimonatswert signifikant auf Werte von bis zu  $2,64 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0.05$ ) an. Im weiteren Verlauf dagegen sank die Konzentration wieder und die Zwölfmonats- und der Zweijahreswert

waren nicht signifikant unterschiedlich zum Wert vor Anlage. Hinsichtlich des Albumins lagen die Dreimonatswerte aller Subkollektive und der Zweijahreswert des Subkollektivs von 25 Patienten jeweils signifikant über dem Ausgangswert ( $p < 0.05$ ). Lag der Wert vor Anlage also mit  $3,0 \text{ g/dl} \pm 0,58$  unter der Norm, so wurden in den Subkollektiven von 43 und 25 Patienten im weiteren Verlauf Werte im Normalbereich gemessen. Der Verlauf der Kreatininkonzentration derjenigen Patienten, bei denen nachgewiesenermaßen ein HRS vor Anlage vorlag, wurde bereits dargestellt. Im gesamten nachverfolgten Patientenkollektiv sank die Konzentration nach TIPS Anlage ebenfalls kontinuierlich. Lag die Konzentration vor Anlage noch mit  $1,3 \text{ mg/dl} \pm 0,54$  über dem Normwert, so war der Wert nach Anlage stets normwertig mit Ausnahme des Zwölfmonatswerts von  $1,2 \text{ mg/dl} \pm 0,7$  beim Subkollektiv von 43 Patienten. Signifikant unter dem Ausgangswert lagen alle Dreimonatswerte sowie der Zweijahreswert beim Subkollektiv von 25 Patienten ( $p < 0.05$ ).

Vor Anlage war die Harnstoffkonzentration geringfügig erhöht, zu jedem Zeitpunkt nach Anlage hingegen im Normbereich. Der Dreimonatswert lag bei der Gruppe der 78 Patienten marginalsignifikant unterhalb des Ausgangswertes ( $p = 0.053$ ). Die Reduktion der Harnstoffkonzentration war beim Subkollektiv von 43 und 25 Patienten hingegen jeweils zu allen Zeitpunkten signifikant (jeweils  $p < 0.05$ ).

Vor Anlage bestand eine minimale Hyponatriämie von  $134,7 \text{ mmol/l} \pm 4,32$ . Schon drei Monate nach Anlage war diese in allen Subkollektiven behoben. Im Kollektiv von 78 Patienten kam es hier sogar zu einer signifikanten Steigerung der Natriumkonzentration im Serum (Friedman-Test,  $p = 0,041$ ). Die Natriumkonzentrationen der Kollektiven von 43 und 25 Patienten lagen stets signifikant noch höher über dem Ausgangswert (Zweijahreswert im Kollektiv mit 25 Patienten  $139,0 \text{ mmol/l}$ ) (Friedman- und Wilcoxon-Tests  $p$  jeweils  $< 0.05$ , Details der einzelnen Tests s. Anhang).

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins lag in allen Gruppen zu allen Messzeitpunkten stets signifikant unter dem Wert vor Anlage ( $p$  jeweils  $< 0.05$ ). Auffällig ist die Tendenz, dass mit zunehmendem Abstand zur Anlage der Wert stets weiter sank. Die gemessenen Werte nach Anlage unterschieden sich dabei untereinander nicht signifikant. Der Zweijahreswert des Kollektivs von 25 Patienten lag mit  $0,73 \text{ mg/dl} \pm 0,6$  noch knapp über der Norm von unter  $0.5 \text{ mg/dl}$ . Im gesamten Verlauf kam es zu keinen relevanten Veränderungen von Gesamteiweiß, INR, Leukozyten- und Thrombozytenanzahl.

**Tabelle 4.2:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über drei Monate: Laborparameter vor und nach TIPS Anlage (n=78)

Zeitpunkt	vor TIPS	3 Monate post	
	<i>MW ± SD</i>	<i>MW ± SD</i>	<i>p</i>
Bilirubin (mg/dl)	1,61 ± 1,1	<b>2,64 ± 2,9</b>	<b>&lt;0.001</b>
Albumin (g/dl)	3,0 ± 0,6	3,3 ± 0,7	0.197
Gesamteiweiß (mg/dl)	6,75 ± 1,0	<b>7,11 ± 0,9</b>	<b>0.036</b>
Kreatinin (mg/dl)	1,3 ± 0,5	<b>1,1 ± 0,5</b>	<b>0.005</b>
Harnstoff (mg/dl)	56 ± 34,7	47 ± 35,8	0.053
Natrium (mmol/l)	134,7 ± 4,3	<b>135,4 ± 5,6</b>	<b>0.041</b>
CRP (mg/dl)	2,0 ± 2,3	1,5 ± 1,8	0.071
Leukozyten (1000/µg)	6,3 ± 3,1	6,4 ± 3,0	0.292
Thrombozyten (1000/µg)	151 ± 85,9	147 ± 75,1	1,000
INR	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0.423

**Tabelle 4.3:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über ein Jahr: Laborparameter vor und nach TIPS Anlage (n=43)

Zeitpunkt	vor TIPS	3 Monate post		12 Monate post	
	<i>MW ± SD</i>	<i>MW ± SD</i>	<i>p</i>	<i>MW ± SD</i>	<i>p</i>
Bilirubin (mg/dl)	1,44 ± 0,8	<b>1,85 ± 1,2</b>	<b>&lt;0.001</b>	1,97 ± 2,4	0.138
Albumin (g/dl)	3,0 ± 0,5	3,4 ± 0,7	0.070	<b>3,5 ± 0,6</b>	<b>0.001</b>
Gesamteiweiß (mg/dl)	6,68 ± 1,0	<b>7,24 ± 0,9</b>	<b>0.019</b>	6,91 ± 0,9	0.261
Kreatinin (mg/dl)	1,3 ± 0,6	<b>1,1 ± 0,4</b>	<b>0.002</b>	1,2 ± 0,7	0.067
Harnstoff (mg/dl)	53 ± 31,7	<b>44 ± 30,0</b>	<b>0.024</b>	48 ± 36,7	0.108
Natrium (mmol/l)	134,9 ± 4,9	136,2 ± 5,4	0.251	<b>136,8 ± 6,6</b>	<b>0.024</b>
CRP (mg/dl)	2,2 ± 2,7	<b>1,4 ± 1,9</b>	<b>0.029</b>	<b>1,0 ± 1,2</b>	<b>0.002</b>
Leukozyten (1000/µg)	6,5 ± 3,4	6,6 ± 3,4	0.674	6,3 ± 2,5	0.990
Thrombozyten (1000/µg)	149 ± 88,9	155 ± 83,3	0.812	140 ± 73,4	0.778
INR	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,2	0.313	1,3 ± 0,2	0.934

**Tabelle 4.4:** Nachverfolgtes Patientenkollektiv über zwei Jahre: Laborparameter vor und nach TIPS Anlage (n=25)

Zeitpunkt	vor TIPS	3 Monate post		12 Monate post		24 Monate post	
	<i>MW ± SD</i>	<i>MW ± SD</i>	<i>p</i>	<i>MW ± SD</i>	<i>p</i>	<i>MW ± SD</i>	<i>p</i>
Bilirubin (mg/dl)	1,41 ± 0,9	<b>1,69 ± 1,3</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,70 ± 2,8	0.138	1,64 ± 2,2	0.520
Albumin (g/dl)	3,0 ± 0,4	3,39 ± 0,5	0.070	<b>3,51 ± 0,5</b>	<b>0.001</b>	<b>3,59 ± 0,6</b>	<b>0.006</b>
Gesamteiweiß (mg/dl)	6,66 ± 1,0	<b>7,13 ± 0,9</b>	<b>0.019</b>	7,05 ± 0,9	0.261	7,22 ± 0,8	0.070
Kreatinin (mg/dl)	1,3 ± 0,7	<b>1,0 ± 0,4</b>	<b>0.002</b>	1,1 ± 0,5	0.067	1,1 ± 0,3	0.112
Harnstoff (mg/dl)	56 ± 38,5	42 ± 32,8	0.024	43 ± 27,8	0.108	<b>38 ± 24,8</b>	<b>0.022</b>
Natrium (mmol/l)	134,4 ± 4,6	135,7 ± 6,0	0.251	<b>137,1 ± 7,4</b>	<b>0.024</b>	<b>139 ± 4,5</b>	<b>0.008</b>
CRP (mg/dl)	1,9 ± 1,5	<b>1,73 ± 2,4</b>	<b>0.029</b>	<b>0,91 ± 1,4</b>	<b>0.002</b>	<b>0,73 ± 0,6</b>	<b>0.001</b>
Leukozyten (1000/µg)	7,0 ± 3,6	7,1 ± 4,1	0.674	6,0 ± 2,2	0.990	6,1 ± 2,3	0.259
Thrombozyten (1000/µg)	156 ± 76,1	174 ± 90,3	0.812	144 ± 69,3	0.778	145 ± 64,0	0.346
INR	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0.313	1,2 ± 0,2	0.934	1,2 ± 0,2	0.377



## 4.6 Identifikation prognostischer Parameter

Folgende Parameter wurden auf ihre prognostische Wertigkeit im Hinblick auf das Therapieansprechen überprüft: Alter der Patienten, portalvenöser Fluss, Drucksenkung durch Anlage sowie die Messwerte für Natrium, Kreatinin, CRP, Gesamteiweiß und Albumin. Als Erfolgsparameter wurden drei Therapieerfolge je nach Indikation unabhängig voneinander untersucht: erstens die Blutungsfreiheit nach Anlage. Zweitens eine Reduktion der Punktionspflichtigkeit auf fünf oder weniger Parazentesen nach TIPS Anlage und drittens eine signifikante Reduktion von Aszites oder hepatischem Hydrothorax im Ultraschall ein Jahr nach Anlage.

Insgesamt erwies sich die Regression bei Blutungsfreiheit als Erfolgskriterium als nicht signifikant,  $\chi^2(8) = 14,10$ ,  $p = 0.79$ . In 100% der Fälle gelang mit Hilfe der oben genannten Prädiktoren eine richtige Zuordnung von kranken und geheilten Patienten. Keiner der Prädiktoren erwies sich jedoch als signifikant.

Beim Erfolgskriterium der weiteren Notwendigkeit zu Parazentesen klärten die möglichen prognostischen Parameter in einer binären logistischen Regression nur 6.6 % der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) auf. Insgesamt stellte sich die Regression auch hier als nicht signifikant heraus,  $\chi^2(8) = 2.51$ ,  $p = 0.96$ . In 79.3 % der Fälle gelang mit Hilfe der vermuteten Prädiktoren eine richtige Zuordnung von kranken und geheilten Patienten. Auch hier erwies sich keiner der Prädiktoren als signifikant.

Bei Therapieerfolg Verringerung der Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge ein Jahr nach TIPS Anlage klärten die Parameter in einer weiteren multiplen linearen Regression 22.1 % der Varianz der Aszitesmenge auf. Die Gesamtvarianzaufklärung erwies sich dabei allerdings erneut als nicht signifikant,  $F(8,22) = 0.78$ ,  $p = 0.63$ . Für keinen der Prädiktoren konnte dabei eine Signifikanz ermittelt werden, wenn auch Natrium im Vergleich mit  $p = 0.085$  eine Tendenz erkennen lässt (Tabellen mit Regressionskoeffizienten B und Signifikanzen der aufgeführten prognostischen Parameter im Anhang).

Zusammenfassend wurde bei der Suche nach Prädiktoren für ein Therapieansprechen keine Signifikanz erzielt. Dies gilt für alle drei aufgestellten Erfolgskriterien. Im Vergleich auffällig ist die Tendenz, dass der Natriumwert vor Anlage in Zusammenhang mit einer Reduktion von Aszites bzw. Hydrothorax ein Jahr nach Anlage steht ( $p = 0.085$ ).

## 5. Diskussion

Die TIPS Anlage rückte in den letzten Jahren bei der Behandlung von Folgezuständen der portalen Hypertension zunehmend in den Vordergrund und hat hier die chirurgische Shuntoperation weitestgehend abgelöst. Zahlreiche Studien verglichen ihre Therapieerfolge mit denen klassischer Therapieverfahren und stellten Vor- und Nachteile heraus, um ihre Rolle im klinischen Alltag zu definieren. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden 139 Patienten erfasst, bei denen am Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum von Mai 2005 bis November 2010 eine TIPS Anlage erfolgreich durchgeführt wurde. Im Mittel wurde hierdurch eine Reduktion der portovenösen Druckdifferenz von  $47,6 \text{ mmHg} \pm 17,5\%$  erreicht sowie ein Anstieg der portalvenösen Flussgeschwindigkeit um bis zu  $64,5 \text{ cm/s} \pm 8,5\%$ . Hinsichtlich der Sekundärprävention gastrointestinaler Blutung konnte ein hochsignifikanter Therapieerfolg mit 92,6%-iger Blutungsfreiheit erzielt werden. Die Varizenausprägung in der Ösophagogastroduodenoskopie reduzierte sich, sofern beobachtet, ebenfalls hochsignifikant. Hinsichtlich der Parazentesepflichtigkeit bei therapierefraktärem Aszites und hepatischen Hydrothorax erzielte der TIPS einen Therapieerfolg von 80 %.

Analog dazu sank die Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge im Ultraschall ebenso hochsignifikant. Bei Teilindikation hepatorenales Syndrom nahmen Dialysepflichtigkeit und Kreatininkonzentration nach Anlage ab. Folgende Änderungen ergaben sich bei den Laborparametern im Verlauf: Bilirubin stieg drei Monate nach Anlage signifikant, im weiteren Verlauf näherte sich die Konzentration wieder dem Ausgangswert. Das Serumalbumin erhöhte sich langfristig von pathologisch erniedrigten hin zu normalen Werten. Die Konzentration von Kreatinin und Harnstoff fiel nach Anlage zum größten Teil auf Normwerte. Das Serumnatrium stieg kurzfristig minimal, im weiteren Verlauf signifikant und erreichte Normwerte. Die Konzentration des C-reaktiven Proteins lag zu allen Messzeitpunkten nach Anlage stets signifikant unter dem Wert vor Anlage und erreichte im Zweijahreswert beinahe die Norm. Bei der Suche nach Prädiktoren für einen positiven Therapieerfolg konnte keine Signifikanz erzielt werden. Im Vergleich auffällig ist die Tendenz, dass der Natriumwert vor Anlage in Zusammenhang zu stehen scheint mit einer Reduktion von Aszites bzw. Hydrothorax ein Jahr nach Anlage ( $p=0.085$ ).

Die Sekundärprävention von Varizenblutungen durch TIPS Anlage und Endoskopie ist Thema mehrerer Studien und Metaanalysen<sup>58,71–73</sup>. Eine Metaanalyse von Zheng et al. von zwölf Studien<sup>43,59,74–83</sup> aus dem Jahr 2008 legt hierbei nahe, dass die TIPS Anlage hinsichtlich des Therapieerfolgs der Endoskopie deutlich überlegen ist (s. Tabelle 5.1) und vor allem die Zahl der Todesfälle durch erneute Blutung reduziert ist, während die Gesamtmortalität gegenüber vergleichbaren Kollektiven nicht signifikant beeinflusst wird. Die Daten legen ferner nahe, dass die Rate, mit der es zu einer Verschlechterung der HE bzw. einem Neuauftreten kommt, um das zwei- bis dreifach erhöht ist. Im Vergleich zwischen medikamentöser Therapie und TIPS Anlage kam die Studie von Escorsell et al. zu vergleichbaren Ergebnissen (vgl. Tabelle 5.1)<sup>84</sup>. Insbesondere im Hinblick auf den Verlauf bzw. die Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie ist die Datenlage jedoch kontrovers, da andere Studien eine signifikante Verschlechterung der HE bzw. die vermehrte Entwicklung einer HE nach TIPS Anlagen so nicht bestätigen konnten<sup>59,60</sup>.

**Tabelle 5.1:** Metaanalyse: Vergleich von Therapieerfolg und Komplikationen von TIPS Anlage (TIPS) und endoskopischer Therapie (Endo) bzw. medikamentöser Therapie (Medikament) bei der Sekundärprävention gastrointestinaler Varizen, modifiziert und erweitert nach Zheng et al.<sup>73</sup> und Escorsell et al.<sup>84</sup>

TIPS vs. Endo	n	Reblutung	Mortalität	Tod durch Blutung	HE
		in %	in %	in %	in %
Cabrera et al. 1996 <sup>74</sup>	63 (31/32)	23 : 50	19 : 16	0 : 9	32 : 13
Cello et al. 1997 <sup>75</sup>	49 (24/25)	13 : 48	21 : 16	0 : 15	50 : 44
Jalan et al. 1997 <sup>76</sup>	58 (31/27)	10 : 52	42 : 37	n.d.	8 : 11
Rössle et al. 1997 <sup>83</sup>	126 (61/65)	24 : 51	24 : 17	3 : 3	55 : 23
Sanyal et al. 1997 <sup>43</sup>	80 (41/39)	25 : 51	13 : 12	3 : 3	26 : 18
Sauer et al. 1997 <sup>77</sup>	83 (42/41)	24 : 26	29 : 18	12 : 8	29 : 13
Merli et al. 1998 <sup>78</sup>	81 (38/43)	14 : 51	31 : 34	0 : 12	33 : 7
Garcia-V et al. 1999 <sup>82</sup>	46 (22/24)	9 : 50	14 : 33	0 : 25	23 : 25
Narahara et al. 2001 <sup>85</sup>	78 (38/40)	18 : 33	29 : 18	0 : 3	34 : 15
Pomier-L et al. 2001 <sup>80</sup>	80 (41/39)	20 : 56	41 : 41	0 : 8	37 : 41
Gülberg et al. 2002 <sup>59</sup>	54 (28/26)	29 : 23	14 : 15	4 : 8	7 : 4
Sauer et al. 2002 <sup>81</sup>	85 (43/42)	17 : 31	23 : 17	2 : 5	40 : 21
gesamt	883 (440/443)	<b>19 : 43,5</b>	23 : 23	<b>2 : 9</b>	<b>33,6 : 19,4</b>
TIPS vs. Medikament	n	Reblutung	Mortalität	Tod durch Blutung	HE
		in %	in %	in %	in %
Escorell et al. 2002 <sup>84</sup>	91 (47/44)	<b>13 : 39</b>	28 : 28	n.d.	<b>38 : 14</b>

Die Rate an Rezidivblutungen des Düsseldorfer Kollektivs aus Varizen nach TIPS Anlage lag mit 7,2 % deutlich unter der Reblutungsraten in der Literatur, die zwischen 10,5 und 19 % liegt<sup>10,58,73,84,86</sup>. Die Mortalität durch Blutung war im gesamten untersuchten Kollektiv mit 1,3 % vergleichbar zu den in der Literatur zwei Prozent. Mehrere Aspekte sind hierbei jedoch zu beachten. Einerseits ist festzuhalten, dass die Nachbehandlungsdauer dieser Studien differiert. So wird in der vorliegenden Studie aufgrund ihres retrospektiven Charakters der Verlauf der Patienten, die nicht an der Universitätsklinik Düsseldorf ambulant weiter betreut wurde, nur sehr eingeschränkt erfasst und berücksichtigt. Es ist denkbar, dass das Versterben einiger Patienten, gerade auch durch plötzliche Varizenblutung, nicht bekannt und deshalb nicht in die Bewertung mit eingeflossen ist. Ein weiterer Faktor, der zu berücksichtigen ist, ist, dass der Teil des Patientenkollektivs, der regelmäßig zur Nachsorge erschien, sich möglicherweise sehr viel strikter an Änderungen der Lebensführung wie das Einhalten einer absoluten Alkoholkarenz hält. Insofern ist denkbar, dass es in der vorliegenden Untersuchung zu einer Selektion zugunsten positiver Therapieverläufe gekommen ist. Der hochsignifikante Abfall der Varizenausprägung in den Kontroll-Spiegelungen der Speiseröhre konnte zudem leider nur für einen kleinen Teil der Patienten bestimmt werden, da ein wesentlicher Teil nach TIPS Anlage nicht innerhalb des Untersuchungszeitraums erneut gespiegelt wurde. Eine Aussage für das Gesamtkollektiv ist dementsprechend nicht möglich. Dennoch bestätigt das positive Ergebnis insgesamt die Effektivität der TIPS Anlage zur Prävention von Varizenblutungen.

Am Universitätsklinikum Düsseldorf werden im Rahmen der TIPS Anlage hämodynamisch relevante Varizen embolisiert. Diese zusätzliche Maßnahme beeinflusst möglicherweise den weiteren postinterventionellen Verlauf und trägt vermutlich ebenfalls zu der niedrigen Reblutungsrate bei. Hiermit übereinstimmend belegen Studien in der Literatur, dass die zusätzliche Embolisation das Risiko erneuter Blutungen reduziert<sup>87,88</sup>. Diese Maßnahme entspricht jedoch nicht dem allgemein kommunizierten Standard, da zumeist davon ausgegangen wird, dass die Reduktion des portalvenösen Druckgradienten selbst ausreicht, um eine erneute Blutung zu verhindern.

Dem derzeitigen Stand der Literatur zur Folge ist die endoskopische Ligaturtherapie die Methode der Wahl zur Rezidivprophylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen, während die TIPS Anlage erst nach Rezidivblutung eingesetzt wird<sup>89,90</sup>. Jüngere Studien legen nahe, dass Patienten mit hohem Risiko für eine Rezidivblutung von der schnellen Druckreduktion nach Varizenblutung durch TIPS auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben profitieren. Entsprechend stieg hier das Einjahresüberleben nach TIPS Anlage signifikant an (86 % nach TIPS versus 67 % nach konservativer Therapie)<sup>91</sup>. Daher wird eine frühzeitige TIPS Anlage zur Rezidivprophylaxe der Varizenblutung bei Patienten diskutiert, die ein hohes Risiko für eine Rezidivblutung aufweisen. Hierzu zählen insbesondere Patienten mit Leberzirrhose und

einem Child-Pugh Score C, einer portovenösen Druckdifferenz von über 20 mmHg und mit nachgewiesener aktiver Blutung aus Ösophagusvarizen in der Endoskopie<sup>92</sup>.

Wie oben bereits ausgeführt ist der TIPS derzeit fester Bestandteil der Sekundärprävention bei stattgehabter Rezidivblutung aus gastrointestinalen Varizen. Hingegen wird er bei ektopen und isolierten gastraln Varizen, v.a. Typ I nach Sarin, bereits zur Primärprophylaxe der Rezidivblutung empfohlen<sup>90</sup>. Weitere Studien sind erforderlich, um den Nutzen einer TIPS Anlage in der Primärprophylaxe von Rezidivblutungen auch bei diesen Patientengruppen zu überprüfen und um zu klären, ob bestimmte Patientenkollektive bereits von einer Primärprophylaxe durch TIPS Anlage profitieren. Insbesondere im Hinblick auf Letzteres erscheint der Eingriff im Vergleich zu risikoärmeren, etablierten Verfahren aktuell noch zu komplikationsbehaftet<sup>89</sup>.

Der Vergleich zwischen TIPS Anlage und konservativer Therapie bei therapierefraktärem Aszites ist bereits Thema mehrerer randomisierter klinischer Studien<sup>20,60,85,93-96</sup> und Metaanalysen<sup>58,97-99</sup> gewesen (siehe Tabelle 5.2). Alle derzeit verfügbaren prospektiv randomisierten Studien belegen hierbei, dass die TIPS Anlage im Vergleich zur wiederholten Parazentese eine signifikant effektivere Asziteskontrolle erlaubt<sup>20,60,93,94</sup>. Inwieweit dies auch zu einer Verbesserung von Lebensqualität und Gesamtüberleben führt ist unklar, zumal hierzu kontroverse Daten existieren. Die erneute Aufarbeitung der Patientendaten aus den fünf größten klinischen Studien in einer Metaanalyse legt jedoch nahe, dass die TIPS Anlage zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt und das hierbei insbesondere Patienten mit niedrigem Meld Score von der Anlage eines TIPS Shunts profitieren<sup>99</sup>. Auch die Untersuchungen von Rosemurgy et al. und Narahara et al. bestätigten die Überlegenheit der TIPS Anlage bei der Asziteskontrolle (vgl. Tabelle 5.2) gegenüber alternativen Verfahren, wobei in der Studie von Rosemurgy et al. die TIPS Anlage mit der Anlage eines peritovenösen Shunts verglichen wurde. Wichtigste Einschränkung war, dass das Auftreten bzw. die Verschlechterung einer HE bei jeder dieser Studien nach TIPS Anlage höher war als bei konservativer Therapie.

Übereinstimmend mit der Literatur belegt die vorliegende Untersuchung, dass die TIPS Anlage zu einem hochsignifikanten Abfall der Parazentesepflichtigkeit sowie der sonographisch bestimmten Aszites- bzw. Hydrothoraxmenge führt. Sie fügt sich damit reibungslos in dieses Bild ein. Insbesondere im Hinblick auf den Langzeitverlauf muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine unbeabsichtigte Selektion des Patientenkollektivs zu Gunsten einer Gruppe mit höherer Compliance stattgefunden haben kann. So ist insbesondere bei Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose zu berücksichtigen, dass eine strikte Alkoholkarenz zu einer Verbesserung der Grunderkrankung führen kann und hierdurch ebenfalls den Krankheitsverlauf beeinflusst.

**Tabelle 5.2:** Metaanalyse: Vergleich von Therapieerfolg und Komplikationen von TIPS Anlage (TIPS) und Parazentesen (PARA) bzw. peritoneovenösen Shunt (PVS) bei refraktärem Aszites, modifiziert und erweitert nach Narahara et al.<sup>85</sup>, Rosemurgy et al.<sup>96</sup>, Salerno et al.<sup>99</sup>

<b>TIPS vs. Para</b>	<b>n</b>	<b>Asziteskontrolle in %</b>	<b>Überleben in %</b>	<b>HE in %</b>
Lebrec et al. 1996 <sup>93</sup>	25 (13/12)	<b>83 : 0</b>	29 : 70 29 : 56	<b>23 : 0</b>
Rössle et al. 2000 <sup>60</sup>	60 (29/31)	<b>79 : 24</b>	69 : 52 58 : 32	58 : 48
Ginès et al. 2002 <sup>20</sup>	70 (35/35)	<b>51 : 17</b>	41 : 35 26 : 30	77 : 66
Sanyal et al. 2003 <sup>94</sup>	109 (52/57)	<b>58 : 16</b>	70 : 70	<b>38 : 12</b>
Salerno et al. 2004 <sup>95</sup>	66 (33/33)	<b>61 : 3</b>	<b>77 : 52</b> <b>59 : 29</b>	<b>61 : 39</b>
<b>gesamt</b>	330 (162/168)	<b>66 : 12</b>	<b>63 : 53</b>	<b>51 : 17</b>
<b>TIPS vs. PVS</b>	<b>n</b>	<b>Asziteskontrolle in %</b>	<b>Überleben in %</b>	<b>HE in %</b>
Rosemurgy et al. 2004 <sup>96</sup>	32 (16/16)	<b>80 : 56</b>	63 : 56 50 : 38	n.d.
<b>TIPS vs. Para (sonstige)</b>	<b>n</b>	<b>Asziteskontrolle in %</b>	<b>Überleben in %</b>	<b>HE in %</b>
Narahara et al. 2010 <sup>85</sup>	60 (30/30)	<b>67 : 27</b>	<b>80 : 49</b> <b>64 : 35</b>	<b>66 : 17</b>

Beachtet werden muss ebenso die unterschiedliche Definition von therapierefraktären Aszites und dessen Therapieerfolg. Dies kann zu unterschiedlicher Auslegung von Studienergebnissen führen. Rezidivierender Aszites wird in den Studien, die der Metaanalyse von Salerno et al.<sup>99</sup> zugrunde liegen, als erneutes Auftreten von punktionspflichtigem Aszites bezeichnet, und zwar unabhängig von der Häufigkeit, die postinterventionell gegebenenfalls noch erforderlich war. Mitunter stellt sich der Therapieerfolg nicht unmittelbar nach erfolgter Intervention ein, sondern nimmt oft eine Zeit von einigen Wochen in Anspruch, so dass nach Intervention noch - in zumeist zunehmenden Zeitabständen - Parazentesen erforderlich sind. Entsprechend wurde in der vorliegenden Untersuchung die TIPS Intervention als therapeutisch erfolgreich gewertet, wenn nach Anlage noch maximal fünf Parazentesen erforderlich waren. Bei einem Teil der Patienten kam es zunächst erst zu einem sehr guten Therapieansprechen und erst im Rahmen einer deutlichen Verschlechterung des Grundleidens zu erneutem Auftreten von Aszites. Die etwas großzügigere Definition lässt genau diese Fälle weniger gewichten und erklärt teilweise den vergleichsweise hohen Therapieerfolg der vorliegenden Untersuchung. Bei fünf der sechs Studien, die in die Metaanalyse von Salerno eingegangen sind, differierte das Überleben nach TIPS Anlage und konservative Therapie nicht signifikant. Alleine in der 2004 veröffentlichten Untersuchung von Salerno et al. ergab die primäre Datenanalyse einen vom Meld Score unabhängigen transplantatfreien Überlebensvorteil für die Patienten, bei denen eine TIPS Anlage durchgeführt worden war<sup>99</sup>. Dieser Überlebensvorteil konnte auch in der nachfolgenden, auf den individuellen Patientendaten der in die Analyse eingeschlossenen Studien basierenden Metaanalyse herausgearbeitet werden<sup>99</sup>. Auch hier war der Überlebensvorteil unabhängig vom Meld Score, wobei der Überlebensvorteil bei Patienten mit geringerem Meld Score deutlich ausgeprägter war. Auch in der später von Narahara et al. durchgeführten Studie konnte die Beobachtung bestätigt werden, dass bei mit guter Nieren- und Leberfunktion die TIPS Anlage die Wahrscheinlichkeit eines längeren transplantatfreien Überlebens erhöht<sup>85</sup>.

Insgesamt sind Parazentesen als sicher und effektiv zu bewerten und sind nicht mit einem höheren Risiko verbunden eine höhergradige hepatischen Enzephalopathie zu entwickeln<sup>100-103</sup>. Insbesondere aufgrund des in einer Reihe von Arbeiten beschriebenen erhöhten Risikos eine hepatische Enzephalopathie zu entwickeln bzw. eine Verschlechterung einer vorbestehenden hepatischen Enzephalopathie zu begünstigen, galt bislang die Empfehlung zur strengen Indikationsstellung zur TIPS Anlage<sup>90,100</sup>. Entsprechend ist den gängigen Therapieempfehlungen zufolge die TIPS Anlage nur Patienten mit therapierefraktären Aszites und Patienten mit rezidivierenden Varizenblutungen bei Versagen der Rezidivprophylaxe vorbehalten. Die Ergebnisse anderer Untersuchungen stellen die Auffassung, dass die TIPS Anlage zwingend mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung bzw. Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie einhergeht, in Frage<sup>60,104</sup>. Diese Beobachtung könnte zusammen mit den sich

mehrenden Hinweisen darauf, dass eine TIPS Anlage mit einem Vorteil für ein transplantatfreies Überleben verbunden ist, dazu führen, dass dieser Therapie-Algorithmus revidiert wird. Dies insbesondere auch, da, wie oben bereits ausgeführt, Hinweise darauf bestehen, dass bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil der TIPS als primäre Rezidivprophylaxe für Varizenblutung mit einem klaren Überlebensvorteil verbunden ist.

Ausgehend von der Annahme, dass der Entstehung des hepatischen Hydrothorax dieselbe Pathogenese wie dem Aszites zugrundeliegt, ist naheliegend, dass auch hier die TIPS Anlage zu einer Reduktion desselben führt. Dies wurde dementsprechend auch in kleinen, nicht randomisierten Studien beschrieben<sup>102,105</sup>, wobei größere kontrollierte Studien hierzu noch ausstehen. Der hepatische Hydrothorax wurde in dieser Arbeit mit therapierefraktärem Aszites gleichgesetzt, sein Auftreten sank also nach TIPS Anlage korrelierend ebenfalls hochsignifikant.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Frage, in wieweit die TIPS Anlage das hepatorenale Syndrom zu beeinflussen vermag. Wenige kleine Studien haben sich bislang mit der Frage befasst, ob sich eine TIPS Anlage günstig auf die Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms auswirkt<sup>49,51,52,106</sup>. In allen bislang zu diesem Thema vorliegenden Studien konnte belegt werden, dass eine TIPS Anlage mit einer Senkung der durchschnittlichen Kreatininkonzentration und einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate einhergeht. Die reduzierte Renin- und Aldosteronkonzentration könnte darauf hinweisen, dass die TIPS-Anlage die Nierenfunktion durch eine Herabregulation des RAAS, dessen Aktivierung der Entwicklung eines HRS gegenwärtigen Vorstellungen zufolge zugrunde liegt, verbessert<sup>52,106</sup>.

Wong et al. untersuchten die Einfluss einer TIPS Anlage in Kombination mit der Applikation von Midodrin, Octreotid und Albumin auf den Verlauf des prognostisch ungünstigeren HRS vom Typ I. Bei denjenigen Patienten, die die TIPS Anlage erhielten, verbesserte sich die GFR nachweislich und war ein Jahr nach TIPS normwertig. Auch hier kam es zur Abnahme von Renin und Aldosteron sowie zu einem signifikanten Vorteil im Hinblick auf das transplantatfreie Überleben für die Patienten bei denen eine TIPS Anlage erfolgte<sup>49</sup>.

Mit diesen Beobachtungen übereinstimmend konnte auch in der vorliegenden Studie belegt werden, dass die TIPS Anlage mit einer Abnahme der Kreatininkonzentration sowie der Dialysepflichtigkeit einhergeht. Einschränkend ist auch hier anzumerken, dass die bislang vorliegenden Studien klein und nicht randomisiert sind und dass auch hier noch randomisierte Studien ausstehen.

Bei der Interpretation der Laborparameter muss ebenfalls beachtet werden, dass nur für einen Teil der Patienten Zwölfmonats- und Zweijahreswerte vorlagen und auch hier eine



ungewollte Selektion zu Gunsten von Patienten mit hoher Therapieadhärenz und Compliance wahrscheinlich ist.

Die transiente, signifikante Erhöhung des Bilirubins kann einerseits auf eine mechanische Hämolyse zurückgeführt werden: Der TIPS als Fremdkörper kann zu Turbulenzen und damit zur temporären Hämolyse führen. Folge wäre eine Erhöhung vorwiegend des indirekten Bilirubins als Hämolysemarker. Andererseits können die umgangene Filterfunktion der Leber und der reduzierte sinusoidale Druck zur temporären Verschlechterung der Leberfunktion führen<sup>3</sup>. Dies würde zu einem Anstieg vorrangig des direkten Bilirubins führen. Wahrscheinlich ist, dass beide Faktoren ursächlich für die transiente Erhöhung des Bilirubins sind. Unabhängig von der Ursache ist erfreulich, dass diese Veränderung meist subklinisch verläuft und sich nach einigen Monaten wieder zurückbildet. Interessant wäre hier eine Differenzierung zwischen indirektem und direktem Bilirubin, welche in den bislang bestehenden Laboruntersuchungen auf Grund der subklinischen Verläufe nicht ausreichend regelmäßig erfolgte.

Die hier vorliegenden Daten legen ebenfalls nahe, dass es bei den Patienten nach TIPS Anlage auch langfristig zu einer signifikanten Zunahme des Serumalbumins kommt. Dies könnte für eine Erholung der Leberfunktion nach TIPS Anlage sprechen. Hierfür würde auch sprechen, dass das Gesamteiweiß tendenziell ebenfalls leicht zunimmt. In den bisherigen Studien ist eine Zunahme der Serumalbuminkonzentration so nicht berichtet. Im Gegenteil: Neben der kurzfristigen, wurde hier bisher eher eine langfristige Verschlechterung der Leberfunktion nach TIPS Anlage diskutiert<sup>56,64,107</sup>. Wesentlich in der Diskussion dieser Beobachtung ist, dass insbesondere bei den Patienten, die längerfristig nachbeobachtet werden konnten, von einer hohen Therapieadhärenz und entsprechend auch von einer Einhaltung der Alkoholkarenz auszugehen ist. Ein weiterer Faktor, der hier möglicherweise in Betracht zu ziehen ist, ist, dass etwaige Beeinträchtigungen des Magendarmtraktes im Sinne einer portalhypertensiven Gastroenteropathie durch die Reduktion des portalvenösen Druckgradienten günstig beeinflusst werden.

Die Beobachtung, dass es nach TIPS Anlage zu einer Reduktion des Serumkreatinins kommt, wurde bereits oben diskutiert und entspricht den Ergebnissen bislang bestehender Untersuchungen zum Einsatz des TIPS zur Therapie des HRS<sup>49,51,52,106</sup>. Beim Großteil der Patienten, die in dieser Untersuchung einer TIPS Anlage unterzogen wurden, erfolgt die TIPS Anlage führend zur Therapie von therapierefraktärem Aszites oder zur Rezidivprophylaxe nach wiederholter Varizenblutung und nicht primär aufgrund eines HRS. Die nachweisliche Verbesserung von Kreatinin und Harnstoff als Nierenfunktionsparameter unabhängig von der Indikation zur TIPS Anlage unterstreicht jedoch die Annahme, dass die Anlage eines TIPS nicht nur das im Vordergrund stehende Problem angeht, sondern auch zu einer Ver-

besserung der Nierenfunktion führt, solange die Funktionseinschränkung auf den dem HRS zugrundeliegenden Pathomechanismus beruht<sup>32,62,93,94,108</sup>. Diesen positiven Nutzen sollte man bei der Überlegung zur Indikation berücksichtigen und gegen die Nachteile des TIPS abwägen. Dass eine Endoskopie bei Blutung oder Parazentesen bei Aszites gleichzeitig die Nierenfunktion ebenfalls derart positiv beeinflussen, ist unwahrscheinlich, da sie den Druck im Portalsystem nicht reduzieren. Im Gegenteil: Insbesondere wiederholte Parazentesen können zu erheblichen Volumenschwankungen führen und hierdurch die Entstehung eines HRS begünstigen<sup>109</sup>.

Portale Hypertension und Leberzirrhose sind häufig vergesellschaftet mit einer Hyponatriämie<sup>110–113</sup>. Ursächlich sind die verminderte Wasserausscheidung durch renale Vasokonstriktion und Nierenfunktionsabnahme sowie ein pathologisch erhöhtes ADH, das zu einer disproportionierten Retention von Wasser im Verhältnis zu Natrium führt<sup>110,112</sup>. Man unterscheidet hier die hypervolämische von der hypovolämischen Hyponatriämie. Hypervolämische Hyponatriämien sind häufiger und gehen einher mit erniedrigtem Natrium bei starker Erhöhung der extrazellulären Flüssigkeit, wodurch unter anderem Aszites entsteht. Hypovolämische Hyponatriämien sind seltener und meist Folge exzessiver Diurese ohne Wassereinlagerungen. Auch in dieser Studie lag der Natriumwert vor Anlage mit im Durchschnitt 134,7 mmol/l knapp unter der Norm. Er stieg nach TIPS Anlage erst gering, dann deutlicher und signifikant auf bis zu 139 mmol/l zwei Jahre nach Anlage an. Möglicherweise liegt dieser Beobachtung ein günstiger Einfluss der TIPS Anlage auf die beschriebene inadäquate ADH Sekretion zugrunde und damit eine sukzessive Normalisierung des Verhältnisses von Körperwasser zu Natrium<sup>49</sup>.

In diesem Kontext ist auch zu erwähnen, dass die mit einer Hyponatriämie einhergehende Zunahme des intrazellulären Volumens als möglicher Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung zellulärer Funktionen im Hepatozyten diskutiert wird<sup>114–116</sup>. In diesem Kontext wäre die inadäquate ADH Sekretion Bestandteil dieses Kompensationsversuches. Darüber hinaus wird eine Zunahme des intrazellulären Volumens auch als pathogenetischer Mechanismus für die Entstehung einer HE diskutiert<sup>116,117</sup>. Der Natriumanstieg könnte dem zufolge möglicherweise auch Ausdruck einer verbesserten Leberfunktion bzw. Gesamtsituation sein und sich auch auf eine eventuelle HE auswirken. Hiermit übereinstimmend belegen mehrere Arbeiten, dass das Bestehen einer Hyponatriämie bei Leberzirrhose ein etablierter Prädiktor für eine erhöhte Morbidität<sup>113,118,119</sup> und Mortalität<sup>99,113,118–121</sup> ist. Die Beobachtung, dass die TIPS Anlage mit einer Zunahme des Serumnatriums einhergeht, steht daher im Einklang mit Annahme, dass sie einen günstigen Einfluss auf ein transplantatfreies Überleben hat.

Die vorliegende Studie veranschaulicht, dass der TIPS die Natriumkonzentration bereits nach drei Monaten minimal, und im weiteren Verlauf noch deutlicher positiv beeinflusst. Die Rolle des ADH in diesem Zusammenhang ist nicht vollständig geklärt. Hierzu sind weitere Untersuchungen erforderlich, die den Verlauf der ADH Produktion nach TIPS Anlage sowie den Zusammenhang derselben mit der Natriumkonzentration im Serum zum Gegenstand haben.

Im untersuchten Kollektiv lag die durchschnittliche Konzentration des C-reaktiven Proteins vor TIPS Anlage leicht oberhalb der Normgrenze, sank nach Anlage signifikant und erreichte langfristig beinahe die Norm. Auch hier ist eine ungewollt positive Selektion des nachbetreuten Patientenkollektivs - wie oben diskutiert - als Ursache wahrscheinlich. Darüber hinaus ist zu diskutieren, dass die Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für bakterielle Infektionen wie unter anderem der Entwicklung einer spontan-bakteriellen Peritonitis einhergeht<sup>122,123</sup>. Letzteres beruht gegenwärtigen Vorstellungen zufolge auf einer Translokation von Bakterien aus dem Darm in die Bauchhöhle. Neben bekannt gestörter Immundefunktion bei Patienten mit einer Leberzirrhose begünstigt auch hier die durch die portale Hypertension gestörte Darmdurchblutung möglicherweise die Translokation von Bakterien aus dem Darm in das Peritoneum. Dies ist eine Überlegung, die in weiterführenden Studien zu überprüfen ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass Arbeiten nahelegen, dass es bei weiteren Patienten zur Ausbildung eines bakteriellen Aszites (und hierdurch möglicherweise auch zu einer leichten CRP Erhöhung) kommt, ohne dass es zur Ausbildung des Vollbildes einer spontan bakteriellen Peritonitis kommt.

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass die Gefahr einer Infektion bei interventionellen Maßnahmen am Gastrointestinaltrakt eigentlich eher steigt<sup>124,125</sup>. Eine zumindest leichte Infektion mit transient erhöhtem CRP nach TIPS Anlage wäre dem zufolge sogar wahrscheinlich<sup>124,126,127</sup>, während eine deutliche Erhöhung des CRPs innerhalb der ersten Woche nach TIPS Anlage mit einer erhöhten Komplikationsrate in Zusammenhang gebracht wird<sup>128</sup>.

Prädiktoren für den Therapieerfolg der TIPS Anlage genauso wie für eine Senkung der Mortalitätsrate sind wichtig, um Auswahlkriterien zu definieren, nach denen eine TIPS Anlage bevorzugt eingesetzt bzw. unterlassen werden sollte. Ziel dieser Arbeit war auch die Ermittlung von Parametern, die als Prädiktoren für ein Therapieansprechen verwendet werden könnten. Basierend auf dem bestehenden Patientenkollektiv konnte bei keinem der acht untersuchten Parameter (Alter der Patienten, portalvenöser Fluss, Drucksenkung durch Anlage sowie die Laborparameter Natrium, Kreatinin, CRP, Gesamteiweiß und Albumin) eine prognostische Wertigkeit ermittelt werden. Dieses insgesamt eher enttäuschende Ergebnis ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass vor allem im Hinblick auf den Langzeitver-

lauf ein größeres Kollektiv erforderlich gewesen wäre, um eine ausreichende statistische Aussagekräftigkeit zu erzielen. Im Vergleich auffällig ist die Tendenz, dass der Natriumwert vor Anlage in Zusammenhang mit einer Reduktion von Aszites bzw. Hydrothorax ein Jahr nach Anlage steht ( $p = 0.085$ ). Es ist also denkbar, dass die Asziteskontrolle durch TIPS bei vorher normwertigem Natrium effektiver ist und bevorzugt solche Patienten den TIPS erhalten sollten, die keine ausgeprägte Hyponatriämie aufweisen.

Während bislang wenige Faktoren als Prädiktoren für ein Therapieansprechen evaluiert wurden, konnten eine Reihe von Faktoren als Prädiktoren für das Überleben nach TIPS Anlage identifiziert werden: der Mayo clinic risk score wurde 2000 eingeführt<sup>129</sup>, um das Patientengut zu detektieren, welches besonderen Nutzen von der Anlage hat. 2001 wurde es von Kamath modifiziert und gewann als Meld Score nicht nur im Rahmen des TIPS-Einsatz an Bedeutung<sup>130</sup>. Die Beobachtung, dass ein Meld Score von 18 und mehr mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, wurde in weiteren Studien belegt<sup>131–134</sup>. Dem gegenüber stehen die Befunde der Metanalyse der sechs bislang größten Studien, die zur Wirksamkeit des TIPS in der Behandlung von therapierefraktären Aszites erfolgten, die unabhängig vom Meld Score einen Vorteil bezüglich des transplantatfreien Überlebens für diejenigen Patienten nachweisen konnten, bei denen eine TIPS Anlage durchgeführt wurde<sup>95</sup>.

Analog zum Meld Score wurde ein höherer Child-Pugh Score von B bzw. C als Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit bei Leberzirrhose ermittelt<sup>56,93</sup>. Hiermit übereinstimmend geht auch eine erhöhte Bilirubinkonzentration und eine Absenkung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) auf Werte unter 37 Hz mit einer erhöhten Sterblichkeit einher<sup>4,90,99,135–137</sup>.

Die Indikation zur Anlage selbst geht ebenfalls mit Unterschieden in der Mortalität einher: Das Überleben zwölf Monate nach TIPS wegen Blutung beträgt zwischen 48 % und 90 %, bei Aszites hingegen nur 48 % bis 76 %<sup>56,136</sup>. Weitere Studien belegen ebenfalls, dass der therapierefraktäre Aszites als Indikation zur TIPS Anlage mit einer erhöhten Sterblichkeit korreliert<sup>54,132,134,138</sup>. Die Mortalität nach Notfall-Anlage ist dementsprechend deutlich erhöht<sup>90,136</sup>.

Angermayr et al. zeigten, dass der Einsatz beschichteter Stents die Mortalitätsrate sinken lässt (12 versus 27 % bei beschichteten versus nicht-beschichteten Stents zwölf Monate nach Anlage)<sup>139</sup>. Dies konnte in weiteren Studien jedoch nicht bestätigt werden<sup>39,140</sup>. Weitere Studien sollten folgen, um die Bedeutung möglicher Prädiktoren für einen Therapieerfolg zu definieren.

Diese und weitere Parameter sind bisher für eine erhöhte Mortalität nach TIPS Anlage ermittelt worden:

- Meld Score über 18<sup>93</sup>

- Hoher Child-Pugh Score<sup>56</sup>
- Indikation<sup>99</sup>
- erhöhtes Bilirubin<sup>61</sup>
- erniedrigtes Albumin<sup>61</sup>
- ALA über 100U/l<sup>136</sup>
- HE vor TIPS<sup>136</sup>
- Hohes Alter<sup>99</sup>
- Erniedrigtes Natrium<sup>99</sup>
- Diastolische Dysfunktion<sup>141</sup>

Die beiden häufigsten Komplikationen der TIPS Anlage sind ein Neuauftreten bzw. eine Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie sowie das Auftreten einer Stentdysfunktion. Bei der vorliegenden Studie liegen nur unzureichende Daten zum Auftreten und dem Verlauf einer hepatischen Enzephalopathie vor. Von einer Dokumentation der klinisch diagnostizierten HE wurde aufgrund der Subjektivität abgesehen. CFF-Werte als objektive Parameter für das Bestehen einer HE lagen bei einem Teil der Patienten vor. Bei den Patienten, bei denen Messwerte bestehen, kam es kurzfristig nach Anlage zu einem minimalen Abfall des Mittelwertes der CFF. Im weiteren Verlauf änderte sich die CFF weiterhin kaum und nicht signifikant (Daten nicht angezeigt). Diese Daten sind jedoch unvollständig und lassen eine belastbare Aussage über den Verlauf der HE nach TIPS Anlage nicht zu, da anzunehmen ist, dass die CFF vorrangig bei den Patienten bestimmt wurde, bei denen klinische Faktoren das Bestehen einer HE nahelegten. Dass die Bestimmung der CFF als objektivierbarer Parameter in der Diagnostik der HE einen hohen und zwischenzeitlich fest etablierten Stellenwert hat, ist mittlerweile gut belegt und auch international anerkannt<sup>61,142</sup>.

Die hepatische Enzephalopathie geht nicht nur einher mit einer verminderten Lebensqualität für den Patienten, sondern auch mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit<sup>136</sup>. Prädiktoren einer HE nach TIPS Anlage sollten identifiziert werden, um Patienten diesbezüglich besser stratifizieren zu können. Folgende Auflistung zeigt die bisher detektierten Prädiktoren einer HE nach TIPS Anlage:

- HE vor Anlage<sup>143</sup>
- Alter > 65 Jahre<sup>99,143–145</sup>
- Nicht alkoholbedingte Leberzirrhose<sup>144,146</sup>
- Erniedrigtes Albumin<sup>143,146</sup>

- Erniedrigtes Natrium<sup>143,145</sup>
- Kreatinin > 1,1mg/dl<sup>143,145</sup>
- Mittlerer arterieller Druck<sup>99</sup>
- Portalcavale Druckdifferenz < 10mmHg<sup>143</sup>
- Perfusionsverlust der Pfortader<sup>143</sup>
- Weibliches Geschlecht<sup>146</sup>
- Refraktärer Aszites<sup>20,60,85,93–95,147</sup>

Widersprüchliche Ergebnisse liegen hier hinsichtlich einer HE vor Anlage vor: teils gilt sie als positiver<sup>148,149</sup>, teils als negativer<sup>150</sup>, dann wiederum gar nicht als Prädiktor<sup>61,142</sup>. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer HE wurde auch nicht durch die Auswahl der verwendete Stents beeinflusst<sup>39,139,140,147,151–153</sup>. Ein hepatofugaler Fluss vor Anlage kann mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit einer HE einhergehen<sup>144</sup>.

Bisher ist es nicht gelungen, das Aufkommen einer HE nach TIPS Anlage effektiv zu verhindern, wobei noch nicht definitiv geklärt ist, in wieweit die TIPS Anlage per se mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer HE einhergeht oder ob hiervon nur eine bestimmte Patientengruppe betroffen ist. Ein prophylaktischer Einsatz von Laktulose wurde erprobt und erscheint den bislang verfügbaren Studien zufolge nicht effektiv<sup>154</sup>. Die Indikation zur Anlage sollte daher unter Berücksichtigung der HE-Prädiktoren (siehe S. 54) abgewogen werden. Nach Anlage sollte vermehrt Acht gegeben werden auf das Auftreten oder eine Verschlimmerung einer HE und eine adäquate Therapie sollte, falls indiziert, sofort eingeleitet werden. Erscheint die HE nach TIPS Anlage dennoch definitiv nicht tragbar, besteht die Möglichkeit zur Shuntreduktion (3 bis 5 % der Fälle)<sup>105,147,155–157</sup>.

Eine andere häufige Komplikation nach TIPS Anlage ist die Stentdysfunktion. Kriterien, die dabei herangezogen werden, sind unter anderem eine Reduktion des Lumens um mehr als 50% oder eine Erhöhung des portalvenösen Drucks auf über 12 mmHg<sup>39,43,74,76,83,151</sup>. Andere Studien hingegen betrachteten 10<sup>82</sup> oder 15 mmHg<sup>77,78</sup> als Zeichen einer Dysfunktion. Ein Wiederauftreten der Symptome gilt ebenfalls als Zeichen einer Dysfunktion. Natürlich beeinflusst die Strenge der Definition die Dysfunktionsrate.

In der vorliegenden Untersuchung kam es bei insgesamt 15 % der Patienten zu einer Stentdysfunktion und der Notwendigkeit einer Revision (Details s. Anhang). Kriterien waren das Wiederauftreten der Symptome sowie der Befund im Duplex, nicht jedoch eine Druckmessung. Damit liegt die Revisionsrate im unteren Bereich der bislang in der Literatur beschriebenen Rate, die zwischen 13 und 44 % liegt (siehe Kapitel 1.1.4.4.). Grund könnte

aufgrund der retrospektiven Struktur der Untersuchung auch hier die Selektion auf Patienten mit hoher Compliance sein.

Eine Stentdysfunktion gilt als häufigster Grund einer Reblutung nach TIPS Anlage<sup>139,158</sup>. Auch in dieser Studie wurde mit Hilfe einer logistischen Regression untersucht, ob eine Korrelation zwischen Stentdysfunktion und Reblutung vorlag. Ein Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden. Dies liegt am ehesten an der geringen Reblutungsrate und der kleinen Fallzahl. Ebenso wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen Ausmaß der Druckreduktion während der Implantation und dem Revisionsaufkommen vorliegt. Hier konnte keine gefunden werden (Daten s. Anhang).

Die Wahrscheinlichkeit einer Stentdysfunktion kann durch einige Bemühungen reduziert werden. Zur Vermeidung einer Thrombose wird über mindestens ein halbes Jahr nach Anlage antikoaguliert<sup>44,159</sup>. Zudem verlängern beschichtete Stents das Offenhalten des TIPS und senken so das Aufkommen einer Dysfunktion<sup>151</sup>. Eine Korrelation zwischen Stenttyp und Aufkommen einer Dysfunktion wurde auch in dieser Studie überprüft und konnte nicht nachgewiesen werden (Daten s. Anhang).

Eine frühe Detektion von Dysfunktionen, möglichst vor Auftreten klinischer Symptome, ist wünschenswert und kann durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen ermöglicht werden. Art und Umfang der Kontrolluntersuchungen variieren. Verwendet werden die Duplexsonografie und die Druckmessung. Die Duplexsonografie als gängige und nicht invasive Methode<sup>70</sup> weist eine Sensitivität von 86 %, eine eher geringe Spezifität von 48 %<sup>160</sup> und einen geringen negativen prädiktiven Wert<sup>43</sup> auf. Sie ist zudem untersucherabhängig<sup>161,162</sup> und störanfällig, beispielsweise können kurz nach TIPS Implantation „*microbubbles*“ die korrekte Bildinterpretation und Beurteilung der Stentfunktion erschweren<sup>163</sup>. Der Einsatz beschichteter oder unbeschichteter Stents ändert nichts an der Aussagekraft der Duplexsonografie<sup>164</sup>. Die Angiografie mit Druckmessung gilt zwar als besonders objektiv und sicher, allerdings ist sie invasiv und weniger leicht in die ambulante Nachsorge und den klinischen Alltag zu integrieren. Die Sonografie bleibt damit trotz der offensichtlichen Nachteile das bevorzugte Mittel zur Stentkontrolle. Dysfunktionen können so mit Hilfe der Duplexsonografie frühzeitig erkannt und vergleichsweise unkompliziert behoben werden<sup>70</sup>. Eine Standardisierung der sonographischen Kriterien steht aus.

Insgesamt kann die Wahrscheinlichkeit der Stentdysfunktion reduziert, jedoch nicht vollkommen umgangen werden. Ein einmal eingesetzter TIPS erfordert unumgänglich regelmäßige Nachkontrolluntersuchungen. Diese dürften dennoch angenehmer sein als beispielsweise häufig anstehende Parazentesen. Zudem ist eine regelmäßige Betreuung generell wünschenswert, allein um frühzeitig mögliche suspekten Leberherde zu detektieren.

Bei allen Indikationsstellungen zur TIPS Anlage ist zu beachten, dass das Ziel während der Anlage des TIPS nicht einem einheitlichen Kriterium folgt. Die Society of Interventional Radiology empfahl 2001 eine Senkung der portovenösen Druckdifferenz um mindestens 50 % bzw. auf 12 mmHg oder weniger. Studien bestätigen, dass eine solche Druckreduktion einen Therapieerfolg gewährleistet<sup>8,43,165-167</sup>. Eine Druckdifferenz von weniger als 5 mmHg führt hingegen zum vermehrten Auftreten einer HE und Leberversagen<sup>168</sup> und gilt damit als kontraproduktiv. Der Durchmesser des Stents kann ebenfalls als Kriterium bewertet werden. So wird bei Zustand nach gastrointestinaler Blutung ein Durchmesser von 10 mm und bei refraktärem Aszites ein Durchmesser von 8 mm empfohlen<sup>90</sup>. Rössle et al. betrachten eine Druckdifferenz von 12 mmHg wegen des Risikos einer HE als zu gering. In einer retrospektiven Untersuchung reichte eine Druckreduktion von 25 bis 50 % aus, um die Reblutungsrate ausreichend effektiv zu senken<sup>60</sup>. Gerade bei refraktärem Aszites, der mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer HE einhergeht, empfehlen auch Rossi et al. eine portovenöse Druckdifferenz von über 12 mmHg zu belassen<sup>147</sup>.

Bisher wurden keine Standardkriterien für das Ziel während der TIPS Anlage festgelegt. Die unterschiedliche Herangehensweise schon während der Implantation beeinflusst Erfolgsrate, Komplikationswahrscheinlichkeit und Revisionsaufkommen und erschwert den Vergleich. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde in Abhängigkeit vom verwendeten Modell zunächst eine Druckreduktion von mindestens 50% durch eine Stentaufdehnung auf 8 bis maximal 12 mm angestrebt, wobei der zunehmende Einsatz beschichteter Stents die maximal mögliche Weite auf 10 mm begrenzt. Insbesondere im Hinblick auf HE und weitere Komplikationen wie die Möglichkeit der Entwicklung von Perfusionsstörungen der Leber erscheint ein genereller Zielbereich für eine Druckreduktion wenig sinnvoll. Die vorgenommene Drucksenkung sollte daher unter Berücksichtigung klinischer Parameter und des Angiographiebildes erfolgen.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Studie die Effektivität der TIPS Anlage zur Sekundärprävention gastrointestinaler Blutungen, zur Therapie von refraktärem Aszites und hepatischen Hydrothorax sowie zur Therapie des HRS. Mehrere Studien weisen zudem auf einen Überlebensvorteil durch TIPS Anlage hin und lassen den TIPS - auch als „Brücke“ zur Lebertransplantation<sup>169</sup> - weiter in den Vordergrund rücken.

Hervorzuheben ist der in dieser Studie nachgewiesene signifikante Anstieg der Serumnatriumkonzentration nach TIPS Anlage. Dies lässt vermuten, dass der TIPS auf bisher nicht vollständig geklärte Weise die Natriummodulation positiv beeinflusst. Außerdem könnte sie auf eine Erholung der Leberfunktion durch den TIPS hinweisen. Auch die Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff, Albumin und CRP verbesserten sich und können als Indikator eines Therapieerfolgs gewertet werden.



Die Detektion möglicher Prädiktoren für Therapieerfolg und Überleben ist wünschenswert, um das geeignete Patientenkollektiv für die TIPS Anlage auszuwählen. Tendenziell korreliert ein normal hohes Natrium vor Anlage mit einer effektiveren Asziteskontrolle nach Anlage ( $p = 0.085$ ). Einige Kontraindikationen wie schwere Leberfunktionsstörungen und manifeste Rechtsherzinsuffizienz sowie die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer hepatischen Enzephalopathie nach Anlage limitieren nach wie vor den Einsatz des TIPS. Prävention und Therapiemöglichkeiten der HE sollten daher weitergehend untersucht werden, die Ermittlung der CFF kann hier die Diagnostik erleichtern. Kontinuierliche Nachkontrollen wegen der Möglichkeit der relativ häufigen Stentdysfunktion bleiben unerlässlich. Die Duplexsonografie erweist sich hier als effektiv und unkompliziert.

Weitere, wünschenswerterweise kontrollierte und multizentrische Studien sind nötig, um absolute und relative Indikationen und den möglichen Überlebensvorteil durch TIPS zu überprüfen. Weiterhin sollte das Ziel bei TIPS Anlage konkretisiert und mögliche Prädiktoren für Therapieerfolg und niedrige Mortalitätsrate überprüft werden. Auch Kosteneffektivität und die Lebensqualität der Patienten sollten berücksichtigt werden. Weitere Untersuchungen alternativer Verfahren wie der direkte intrahepatische portosystemische Shunt DIPS, der Alfa-Pumpe und der balloon-occluded retrograde transvenous occlusion<sup>170–172</sup> stehen aus.

# A. Anhang

## A.1 Statistiken Portalvenöser Fluss

**Tabelle A.1:** Deskriptive Statistiken PV 3M

Fluss (cm/s)	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
2d prä	78	20,317	7,2592	9,0	57,0
3M post	78	32,827	9,2636	11,0	57,0

**Tabelle A.2**

Friedman Test	
N	78
Chi-Quadrat	42,195
df	1
Asymptotische Signifikanz	,000

**Tabelle A.3:** Deskriptive Statistiken PV 12M

Fluss (cm/s)	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
2d prä	44	20,330	8,6568	9,0	57,0
3M post	44	31,495	10,3650	11,0	57,0
12M post	44	27,989	8,0333	10,0	46,0

**Tabelle A.4:** Friedman Test PV 12M

<b>Friedman Test</b>	
N	44
Chi-Quadrat	26,237
df	2
Asymptotische Signifikanz	,000

**Tabelle A.5:** Deskriptive Statistiken PV 24M

Fluss (cm/s)	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
3M post	23	33,383	12,7295	11,0	57,0
12M post	23	28,243	7,5582	11,0	42,0
24M post	23	24,809	8,7441	11,0	40,0

**Tabelle A.6:** Friedman Test 24M

<b>Ränge</b>	
Fluss PV vor TIPSS Anlage (cm/s) 2d prae	1,74
Fluss PV (cm/s) 3M post	3,07
Fluss PV (cm/s) 12M post	2,89
Fluss PV (cm/s) 24M post	2,30
<b>Friedman-Test</b>	
N	23
Chi-Quadrat	15,867
df	3
Asymptotische Signifikanz	,001

**Tabelle A.7:** Wilcoxon-Test 24M

Fluss PV (cm/s)	3M post - 2d prä	12M post - 2d prä	24M post - 2d prä	12M post - 3Mpost	24M post - 3M post	24M post - 12M post
Z	-7,113 <sup>b</sup>	-4,045 <sup>b</sup>	-2,420 <sup>b</sup>	-2,046 <sup>c</sup>	-2,608 <sup>c</sup>	-1,682 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,016	,041	,009	,093

<sup>b</sup> Basiert auf negativen Rängen.

<sup>c</sup> Basiert auf positiven Rängen.

**Tabelle A.8:** Wilcoxon-Test

<b>Fluss PV (cm/s)</b>	<b>3M post - 2d prä</b>	<b>12M post - 2d prä</b>	<b>12M post - 3M post</b>
Z	-7,113 <sup>b</sup>	-4,045 <sup>b</sup>	-2,046 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,041
<sup>b</sup> Basiert auf negativen Rängen.			
<sup>c</sup> Basiert auf positiven Rängen.			

## A.2 Auswertung Indikation Reblutung

**Tabelle A.9:** Erfolg Reblutung post TIPS Kategorie

N	Gültig	28
	Fehlend	0

**Tabelle A.10:** Erfolg Reblutung post TIPS Kategorie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	vorher ja, nachher ja	2	7,1	7,1	7,1
	vorher ja, nachher nein	26	92,9	92,9	100,0
	Gesamt	28	100,0	100,0	

**Tabelle A.11:** Chi-Quadrat-Test Erfolg Reblutung post TIPS Kategorie

	Beobachtetes N	Erwartete Anzahl	Residuum
vorher ja, nachher ja	2	14,0	-12,0
vorher ja, nachher nein	26	14,0	12,0
Gesamt	28		

**Tabelle A.12**

	Erfolg Reblutung post TIPS Kategorie
Chi-Quadrat	20,571 <sup>a</sup>
df	1
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 14,0.

**Tabelle A.13**

	N Gültig	N Fehlend	Mittelwert	SE	SD	Min.	Max.
Zeitraum zwischen dem Datum der Anlage bis zur 1. Blutung (Tage)	2	26	745,0000	733,00000	1036,61854	12,00	1478,00
Zeitraum zwischen der 1. und 2. Blutung (Tage)	1	27	31,0000			31,00	31,00

**Tabelle A.14: Anzahl der Blutungen**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,00	26	92,9	92,9	92,9
	1,00	1	3,6	3,6	96,4
	2,00	1	3,6	3,6	100,0
	Gesamt	28	100,0	100,0	

Gültig: 28, Fehlend: 0

## A.3 Statistiken Varizenaufkommen in der ÖGD

**Tabelle A.15:** Varizen gesamt post TIPS \* Varizen gesamt prae TIPS Kreuztabelle

			Varizen gesamt prae TIPS		Gesamt
			vorhanden, unabhängig von Art	nicht vorhanden, unabhängig von Art	
gesamt post TIPS	vorhanden, unabhängig von Art	Anzahl	14	0	14
		Erwartete Anzahl	13,3	,7	14,0
		% innerhalb von Varizen gesamt post TIPS	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Varizen gesamt prae TIPS	70,0%	0,0%	66,7%
		% der Gesamtzahl	66,7%	0,0%	66,7%
	nicht vorhanden, unabhängig von Art	Anzahl	6	1	7
		Erwartete Anzahl	6,7	,3	7,0
		% innerhalb von Varizen gesamt post TIPS	85,7%	14,3%	100,0%
		% innerhalb von Varizen gesamt prae TIPS	30,0%	100,0%	33,3%
		% der Gesamtzahl	28,6%	4,8%	33,3%
Gesamt		Anzahl	20	1	21
		Erwartete Anzahl	20,0	1,0	21,0
		% innerhalb von Varizen gesamt post TIPS	95,2%	4,8%	100,0%
		% innerhalb von Varizen gesamt prae TIPS	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	95,2%	4,8%	100,0%

**Tabelle A.16:** Varizenverlauf: Chi-Quadrat-Tests

Chi-Quadrat-Tests		
McNemar-Test		,031 <sup>a</sup>
Anzahl der gültigen Fälle	21	

a. Verwendete Binomialverteilung



## A.4 Auswertung Therapieerfolg beim ausgewählten Kollektiv - Indikation Aszites und Hydrothorax

**Tabelle A.17:** Ausbleiben von Parazentese / Pleurapunktion nach TIPS-Anlage

N	Gültig	62
	Fehlend	0

**Tabelle A.18:** Ausbleiben von Parazentese / Pleurapunktion nach TIPS-Anlage

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	vorher ja, nachher ja > 5	12	19,4	19,4	19,4
	vorher ja, nachher nein /<6	50	80,6	80,6	100,0
	Gesamt	62	100,0	100,0	

**Tabelle A.19:** Chi-Quadrat Test: Ausbleiben von Parazentese / Pleurapunktion nach TIPS-Anlage

	Beobachtetes N	Erwartete Anzahl	Residuum
vorher ja, nachher ja > 5	12	31,0	-19,0
vorher ja, nachher nein /<6	50	31,0	19,0
Gesamt	62		

**Tabelle A.20:** Statistik für Test

Statistik für Test	
Chi-Quadrat	23,290a
df	1
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 31,0.

## Nichtparametrische Tests

**Tabelle A.21:** Deskriptive Statistiken 2d prä vs. 3M post

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Aszites oder Hydrothorax 2d prae	62	2,65	,726	0	3
Aszites oder Hydrothorax 3M post	62	1,48	1,184	0	3

**Tabelle A.22:** Friedman-Test 2d prä vs. 3M post

Statistik für Test	
N	62
Chi-Quadrat	24,381
df	1
Asymptotische Signifikanz	,000

**Tabelle A.23:** Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
AszitesOderHydrothorax2dprae	33	2,67	,645	1	3
AszitesOderHydrothorax3Mpost	33	1,45	1,201	0	3
AszitesOderHydrothorax12Mpost	33	1,03	1,212	0	3

**Tabelle A.24:** Statistik für Friedman-Test

Statistik für Friedman-Test	
N	33
Chi-Quadrat	34,956
df	2
Asymptotische Signifikanz	,000

**Tabelle A.25:** Statistik für Wilcoxon-Test

Aszites oder Hydrothorax	3Mpost - 2dprae	12Mpost - 2dprae	12Mpost - 3Mpost
Z	-4,984b	-4,437b	-1,874b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,061

b. Basiert auf positiven Rängen.

## 24M Post

**Tabelle A.26:** Deskriptive Statistiken 24M Post

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
AszitesOderHydrothorax2dprae	15	2,60	,737	1	3
AszitesOderHydrothorax3Mpost	15	1,07	1,223	0	3
AszitesOderHydrothorax12Mpost	15	,40	,507	0	1
AszitesOderHydrothorax24Mpost	15	,67	,816	0	2

**Tabelle A.27:** Statistik für Friedman-Test

N	15
Chi-Quadrat	27,893
df	3
Asymptotische Signifikanz	,000

**Tabelle A.28:** Statistik für Wilcoxon-Test 24M post

AszitesOderHydrothorax	3Mpost - 2dprae	12Mpost - 2dprae	24Mpost - 2dprae	12Mpost - 3Mpost	24Mpost - 3Mpost	24Mpost - 12Mpost
Z	-4,984b	-4,437b	-3,228b	-1,874b	-1,100b	-1,633c
Asymp. Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,001	,061	,271	,102

- b. Basiert auf positiven Rängen.
- c. Basiert auf negativen Rängen

## **A.5 Verlauf Laborparameter**

## Auswertung Therapieerfolg beim ausgewählten Kollektiv Verlauf Laborparameter

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Natrium (mmol/L) 2d prae	75	134,733	4,3163	123,0	144,0
Natrium (mmol/L) 3M post	75	135,427	5,6285	117,0	144,0

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	75
Chi-Quadrat	4,188
df	1
Asymptotische Signifikanz	,041

a. Friedman-Test

### Nichtparametrische Tests

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Natrium (mmol/L) 2d prae	39	134,897	4,9672	123,0	144,0
Natrium (mmol/L) 3M post	39	136,205	5,3517	117,0	144,0
Natrium (mmol/L) 12M post	39	136,821	6,6248	106,0	147,0

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	39
Chi-Quadrat	6,792
df	2
Asymptotische Signifikanz	,034

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>			
	Natrium (mmol/L) 3M post - 2d prae	Natrium (mmol/L) 12M post - 2d prae	Natrium (mmol/L) 12M post - 3M post
Z	-1,147 <sup>b</sup>	-2,258 <sup>b</sup>	-,941 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,251	,024	,347

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

## Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Natrium (mmol/L) 2d prae	23	134,435	4,7561	127,0	144,0
Natrium (mmol/L) 3M post	23	135,652	5,9895	117,0	144,0
Natrium (mmol/L) 12M post	23	137,087	7,4340	106,0	144,0
Natrium (mmol/L) 24M post	23	138,957	4,5174	126,0	146,0

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	23
Chi-Quadrat	12,192
df	3
Asymptotische Signifikanz	,007

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	Natrium (mmol/L) 3M post - 2d prae	Natrium (mmol/L) 12M post - 2d prae	Natrium (mmol/L) 24M post - 2d prae	Natrium (mmol/L) 12M post - 3M post	Natrium (mmol/L) 24M post - 3M post	Natrium (mmol/L) 24M post - 12M post
Z	-1,147 <sup>b</sup>	-2,258 <sup>b</sup>	-2,665 <sup>b</sup>	-,941 <sup>b</sup>	-2,605 <sup>b</sup>	-1,065 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,251	,024	,008	,347	,009	,287

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

## Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Kreatinin (mg/dl) 2d prae	78	1,250	,5398	,5	3,5
Kreatinin (mg/dl) 3M post	78	1,145	,5325	,5	3,2

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	78
Chi-Quadrat	7,896
df	1
Asymptotische Signifikanz	,005

a. Friedman-Test



## Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Kreatinin (mg/dl) 2d prae	41	1,280	,6286	,6	3,5
Kreatinin (mg/dl) 3M post	41	1,071	,4429	,5	2,5
Kreatinin (mg/dl) 12M post	41	1,176	,7217	,5	4,8

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	41
Chi-Quadrat	10,944
df	2
Asymptotische Signifikanz	,004

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	Kreatinin (mg/dl) 3M post - Kreatinin (mg/dl) 2d prae	Kreatinin (mg/dl) 12M post - Kreatinin (mg/dl) 2d prae	Kreatinin (mg/dl) 12M post - Kreatinin (mg/dl) 3M post
Z	-3,045 <sup>b</sup>	-1,834 <sup>b</sup>	-1,314 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002	,067	,189

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

## Nichtparametrische Tests

## Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Kreatinin (mg/dl) 2d prae	23	1,330	,7413	,6	3,5
Kreatinin (mg/dl) 3M post	23	1,039	,4469	,5	2,2
Kreatinin (mg/dl) 12M post	23	1,083	,4539	,5	2,4
Kreatinin (mg/dl) 24M post	23	1,070	,3417	,6	1,7

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	23
Chi-Quadrat	6,060
df	3
Asymptotische Signifikanz	,109

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	Kreatinin (mg/dl) 3M post - 2d prae	Kreatinin (mg/dl) 12M post - 2d prae	Kreatinin (mg/dl) 24M post - 2d prae	Kreatinin (mg/dl) 12M post - 3M post	Kreatinin (mg/dl) 24M post - 3M post	Kreatinin (mg/dl) 24M post - 12M post
Z	-3,045 <sup>b</sup>	-1,834 <sup>b</sup>	-1,588 <sup>b</sup>	-1,314 <sup>c</sup>	-,572 <sup>c</sup>	-,611 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002	,067	,112	,189	,568	,541

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

## Diagramm

## Nichtparametrische Tests

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Harnstoff (mg/dl) 2d prae	78	55,745	34,7216	11,0	184,0
Harnstoff (mg/dl) 3M post	78	47,059	35,8444	6,0	201,0

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	78
Chi-Quadrat	3,753
df	1
Asymptotische Signifikanz	,053

a. Friedman-Test

## Nichtparametrische Tests

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Harnstoff (mg/dl) 2d prae	40	52,625	31,7480	11,0	157,0
Harnstoff (mg/dl) 3M post	40	43,900	29,9451	6,0	131,0
Harnstoff (mg/dl) 12M post	40	47,975	36,6847	12,0	172,0

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	40
Chi-Quadrat	4,831
df	2
Asymptotische Signifikanz	,089

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>			
	Harnstoff (mg/dl) 3M post - Harnstoff (mg/dl) 2d prae	Harnstoff (mg/dl) 12M post - Harnstoff (mg/dl) 2d prae	Harnstoff (mg/dl) 12M post - Harnstoff (mg/dl) 3M post
Z	-2,265 <sup>b</sup>	-1,606 <sup>b</sup>	-,053 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,024	,108	,958

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Harnstoff (mg/dl) 2d prae	23	55,609	38,4941	11,0	157,0
Harnstoff (mg/dl) 3M post	23	42,130	32,8126	6,0	131,0
Harnstoff (mg/dl) 12M post	23	43,087	27,7847	16,0	106,0
Harnstoff (mg/dl) 24M post	23	38,217	24,7771	12,0	128,0

## Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	23
Chi-Quadrat	3,529
df	3
Asymptotische Signifikanz	,317

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>						
	Harnstoff (mg/dl) 3M post - Harnstoff (mg/dl) 2d prae	Harnstoff (mg/dl) 12M post - Harnstoff (mg/dl) 2d prae	Harnstoff (mg/dl) 24M post - Harnstoff (mg/dl) 2d prae	Harnstoff (mg/dl) 12M post - Harnstoff (mg/dl) 3M post	Harnstoff (mg/dl) 24M post - Harnstoff (mg/dl) 3M post	Harnstoff (mg/dl) 24M post - Harnstoff (mg/dl) 12M post
Z	-2,265 <sup>b</sup>	-1,606 <sup>b</sup>	-2,286 <sup>b</sup>	-,053 <sup>c</sup>	-,304 <sup>b</sup>	-,259 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,024	,108	,022	,958	,761	,796

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

## Nichtparametrische Tests

### Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Bilirubin (mg/dl) 2d prae	76	1,6132	1,09627	,21	5,59
Bilirubin (mg/dl) 3M post	76	2,6359	2,86035	,25	13,96

## Friedman-Test

### Statistik für Test<sup>a</sup>

N	76
Chi-Quadrat	16,333
df	1
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Friedman-Test

### Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Bilirubin (mg/dl) 2d prae	40	1,4405	,83893	,21	3,95
Bilirubin (mg/dl) 3M post	40	1,8450	1,24290	,38	5,88
Bilirubin (mg/dl) 12M post	40	1,9705	2,38520	,35	14,20

## Friedman-Test

### Statistik für Test<sup>a</sup>

N	40
Chi-Quadrat	9,810
df	2
Asymptotische Signifikanz	,007

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

### Statistik für Test<sup>a</sup>

	Bilirubin (mg/dl) 3M post - 2d prae	Bilirubin (mg/dl) 12M post - 2d prae	Bilirubin (mg/dl) 12M post - 3M post
Z	-4,349 <sup>b</sup>	-1,484 <sup>b</sup>	-1,514 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,138	,130

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

### Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Bilirubin (mg/dl) 2d prae	23	1,4057	,94489	,29	3,95
Bilirubin (mg/dl) 3M post	23	1,6926	1,25357	,38	5,88
Bilirubin (mg/dl) 12M post	23	1,6965	2,76349	,35	14,20
Bilirubin (mg/dl) 24M post	23	1,6383	2,21840	,41	11,56

## Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	23
Chi-Quadrat	7,218
df	3
Asymptotische Signifikanz	,065

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>						
	Bilirubin (mg/dl) 3M post - Bilirubin (mg/dl) 2d prae	Bilirubin (mg/dl) 12M post - Bilirubin (mg/dl) 2d prae	Bilirubin (mg/dl) 24M post - Bilirubin (mg/dl) 2d prae	Bilirubin (mg/dl) 12M post - Bilirubin (mg/dl) 3M post	Bilirubin (mg/dl) 24M post - Bilirubin (mg/dl) 3M post	Bilirubin (mg/dl) 24M post - Bilirubin (mg/dl) 12M post
Z	-4,349 <sup>b</sup>	-1,484 <sup>b</sup>	-,643 <sup>b</sup>	-1,514 <sup>c</sup>	-1,262 <sup>c</sup>	-,325 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,138	,520	,130	,207	,745

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	74	6,7450	1,01559	3,88	9,39
Gesamteiweiss (g/dl) 3M post	74	7,1072	,87033	5,31	9,30

## Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	74
Chi-Quadrat	4,378
df	1
Asymptotische Signifikanz	,036

a. Friedman-Test

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	38	6,6779	,99225	4,00	9,14
Gesamteiweiss (g/dl) 3M post	38	7,2434	,91459	5,47	9,30
Gesamteiweiss (g/dl) 12M post	38	6,9124	,89118	4,45	9,05

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	38
Chi-Quadrat	4,158
df	2
Asymptotische Signifikanz	,125

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>			
Z	Gesamteiweiss (g/dl) 3M post - Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	Gesamteiweiss (g/dl) 12M post - Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	Gesamteiweiss (g/dl) 12M post - Gesamteiweiss (g/dl) 3M post
	-2,354 <sup>b</sup>	-1,123 <sup>b</sup>	-2,487 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,019	,261	,013

a. Wilcoxon-Test  
b. Basiert auf negativen Rängen.  
c. Basiert auf positiven Rängen.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	22	6,6555	,94875	4,00	9,14
Gesamteiweiss (g/dl) 3M post	22	7,1309	,90955	5,47	9,30
Gesamteiweiss (g/dl) 12M post	22	7,0505	,94210	4,45	9,05
Gesamteiweiss (g/dl) 24M post	22	7,2218	,76138	6,17	8,91

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	22
Chi-Quadrat	4,753
df	3
Asymptotische Signifikanz	,191

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	Gesamteiweiss (g/dl) 3M post - Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	Gesamteiweiss (g/dl) 12M post - Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	Gesamteiweiss (g/dl) 24M post - Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	Gesamteiweiss (g/dl) 12M post - Gesamteiweiss (g/dl) 3M post	Gesamteiweiss (g/dl) 24M post - Gesamteiweiss (g/dl) 3M post	Gesamteiweiss (g/dl) 24M post - Gesamteiweiss (g/dl) 12M post
Z	-2,354 <sup>b</sup>	-1,123 <sup>b</sup>	-1,810 <sup>b</sup>	-2,487 <sup>c</sup>	-,643 <sup>b</sup>	-,958 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,019	,261	,070	,013	,520	,338

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
CRP (mg/dl) 2d prae	74	1,969	2,2763	,2	15,5
CRP (mg/dl) 3M post	74	1,509	1,7531	,2	9,1

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	74
Chi-Quadrat	3,261
df	1
Asymptotische Signifikanz	,071

a. Friedman-Test

## Nichtparametrische Tests

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
CRP (mg/dl) 2d prae	39	2,190	2,6831	,2	15,5
CRP (mg/dl) 3M post	39	1,438	1,9227	,2	9,1
CRP (mg/dl) 12M post	39	,969	1,1967	,2	6,0

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	39
Chi-Quadrat	20,132
df	2
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	CRP (mg/dl) 3M post - CRP (mg/dl) 2d prae	CRP (mg/dl) 12M post - CRP (mg/dl) 2d prae	CRP (mg/dl) 12M post - CRP (mg/dl) 3M post
Z	-2,181 <sup>b</sup>	-3,061 <sup>b</sup>	-1,580 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,029	,002	,114

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
CRP (mg/dl) 2d prae	22	1,873	1,5223	,2	5,6
CRP (mg/dl) 3M post	22	1,732	2,3881	,2	9,1
CRP (mg/dl) 12M post	22	,914	1,3513	,2	6,0
CRP (mg/dl) 24M post	22	,727	,5650	,2	2,4

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	22
Chi-Quadrat	22,148
df	3
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	CRP (mg/dl) 3M post - CRP (mg/dl) 2d prae	CRP (mg/dl) 12M post - CRP (mg/dl) 2d prae	CRP (mg/dl) 24M post - CRP (mg/dl) 2d prae	CRP (mg/dl) 12M post - CRP (mg/dl) 3M post	CRP (mg/dl) 24M post - CRP (mg/dl) 3M post	CRP (mg/dl) 24M post - CRP (mg/dl) 12M post
Z	-2,181 <sup>b</sup>	-3,061 <sup>b</sup>	-3,234 <sup>b</sup>	-1,580 <sup>b</sup>	-1,634 <sup>b</sup>	-,834 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,029	,002	,001	,114	,102	,405

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Albumin (g/dl) 2d prae	65	3,026	,5753	2,1	4,7
Albumin (g/dl) 3M post	65	3,251	,7231	1,5	5,0



### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	65
Chi-Quadrat	1,667
df	1
Asymptotische Signifikanz	,197

a. Friedman-Test

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Albumin (g/dl) 2d prae	29	2,986	,4823	2,2	4,3
Albumin (g/dl) 3M post	29	3,403	,6753	2,2	5,0
Albumin (g/dl) 12M post	29	3,507	,6006	2,0	4,7

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	29
Chi-Quadrat	16,019
df	2
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>			
Z	Albumin (g/dl) 3M post - Albumin (g/dl) 2d prae	Albumin (g/dl) 12M post - Albumin (g/dl) 2d prae	Albumin (g/dl) 12M post - Albumin (g/dl) 3M post
Z	-1,809 <sup>b</sup>	-3,270 <sup>b</sup>	-,950 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,070	,001	,342

a. Wilcoxon-Test  
b. Basiert auf negativen Rängen.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Albumin (g/dl) 2d prae	18	3,028	,4417	2,2	3,6
Albumin (g/dl) 3M post	18	3,394	,5363	2,3	4,9
Albumin (g/dl) 12M post	18	3,511	,5378	2,0	4,4
Albumin (g/dl) 24M post	18	3,594	,6254	2,5	4,7

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	18
Chi-Quadrat	10,645
df	3
Asymptotische Signifikanz	,014

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>						
	Albumin (g/dl) 3M post - Albumin (g/dl) 2d prae	Albumin (g/dl) 12M post - Albumin (g/dl) 2d prae	Albumin (g/dl) 24M post - Albumin (g/dl) 2d prae	Albumin (g/dl) 12M post - Albumin (g/dl) 3M post	Albumin (g/dl) 24M post - Albumin (g/dl) 3M post	Albumin (g/dl) 24M post - Albumin (g/dl) 12M post
Z	-1,809 <sup>b</sup>	-3,270 <sup>b</sup>	-2,741 <sup>b</sup>	-,950 <sup>b</sup>	-,830 <sup>b</sup>	-,961 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,070	,001	,006	,342	,406	,336

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	75	6,259	3,0747	1,5	16,1
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post	75	6,417	3,0284	2,0	23,3

## Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	75
Chi-Quadrat	1,110
df	1
Asymptotische Signifikanz	,292

a. Friedman-Test

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	39	6,500	3,4023	1,5	16,1
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post	39	6,621	3,4415	2,4	23,3
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 12M post	39	6,305	2,4645	2,3	13,5

## Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	39
Chi-Quadrat	2,026
df	2
Asymptotische Signifikanz	,363

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 12M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 12M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post
Z	-,421 <sup>b</sup>	-,013 <sup>b</sup>	-,726 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,674	,990	,468

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	23	7,035	3,5939	1,5	16,1
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post	23	7,096	4,1344	3,4	23,3
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 12M post	23	5,983	2,2248	3,2	11,2
Leukozyten (1000* $\mu$ ) 24M post	23	6,100	2,2941	2,4	11,6

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	23
Chi-Quadrat	7,009
df	3
Asymptotische Signifikanz	,072

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 12M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 24M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 2d prae	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 12M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 24M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 3M post	Leukozyten (1000* $\mu$ ) 24M post - Leukozyten (1000* $\mu$ ) 12M post
Z	-,421 <sup>b</sup>	-,013 <sup>b</sup>	-1,129 <sup>c</sup>	-,726 <sup>c</sup>	-1,339 <sup>c</sup>	-,422 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,674	,990	,259	,468	,181	,673

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 2d prae	78	151,154	85,9355	37,0	485,0
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 3M post	78	146,614	75,1070	9,9	490,0

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	78
Chi-Quadrat	0,000
df	1
Asymptotische Signifikanz	1,000

a. Friedman-Test

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 2d prae	41	148,561	88,8600	37,0	485,0
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 3M post	41	155,293	83,2494	52,0	490,0
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 12M post	41	139,683	73,3681	38,0	325,0

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	41
Chi-Quadrat	3,925
df	2
Asymptotische Signifikanz	,140

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>			
	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 3M post - Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 12M post	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 12M post - Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 2d prae	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 12M post - Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 3M post
Z	-,238 <sup>b</sup>	-,282 <sup>b</sup>	-1,560 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,812	,778	,119

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

## Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 2d prae	23	155,913	76,0795	54,0	354,0
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 3M post	23	173,913	90,3100	70,0	490,0
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 12M post	23	143,826	69,2916	38,0	323,0
Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 24M post	23	144,783	64,0120	54,0	283,0

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	23
Chi-Quadrat	8,088
df	3
Asymptotische Signifikanz	,044

a. Friedman-Test

## Wilcoxon-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

Z	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 3M post - 00* $\mu$ ) 12M post - 00* $\mu$ ) 24M post - 00* $\mu$ ) 2d prae	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 12M post - 00* $\mu$ ) 24M post - 00* $\mu$ ) 2d prae	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 24M post - 00* $\mu$ ) 12M post - 00* $\mu$ ) 2d prae	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 12M post - 00* $\mu$ ) 3M post - 00* $\mu$ ) 12M post	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 24M post - 00* $\mu$ ) 24M post - 00* $\mu$ ) 3M post - 00* $\mu$ ) 12M post	Thrombozyten(1000* $\mu$ ) 24M post - 00* $\mu$ ) 12M post - 00* $\mu$ ) 24M post - 00* $\mu$ ) 12M post
	-,238 <sup>b</sup>	-,282 <sup>b</sup>	-,943 <sup>b</sup>	-1,560 <sup>b</sup>	-2,215 <sup>b</sup>	-1,137 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,812	,778	,346	,119	,027	,256

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Quick (%) 2d prae	75	67,760	17,0515	31,0	108,0
Quick (%) 3M post	75	65,067	16,7319	31,0	103,0

## Friedman-Test

Statistik für Test<sup>a</sup>

N	75
Chi-Quadrat	,056
df	1
Asymptotische Signifikanz	,814

a. Friedman-Test

## Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Quick (%) 2d prae	39	69,385	13,3783	37,0	94,0
Quick (%) 3M post	39	70,564	14,6481	41,0	100,0
Quick (%) 12M post	39	69,000	15,4749	37,0	92,0

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	39
Chi-Quadrat	,500
df	2
Asymptotische Signifikanz	,779

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>			
	Quick (%) 3M post - Quick (%) 2d prae	Quick (%) 12M post - Quick (%) 2d prae	Quick (%) 12M post - Quick (%) 3M post
Z	-1,244 <sup>b</sup>	-,251 <sup>b</sup>	-,219 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,214	,802	,827

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Quick (%) 2d prae	23	70,957	11,9296	52,0	90,0
Quick (%) 3M post	23	70,174	14,8619	45,0	100,0
Quick (%) 12M post	23	72,217	13,0243	45,0	92,0
Quick (%) 24M post	23	73,087	14,7953	40,0	94,0

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	23
Chi-Quadrat	1,125
df	3
Asymptotische Signifikanz	,771

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>						
	Quick (%) 3M post - Quick (%) 2d prae	Quick (%) 12M post - Quick (%) 2d prae	Quick (%) 24M post - Quick (%) 2d prae	Quick (%) 12M post - Quick (%) 3M post	Quick (%) 24M post - Quick (%) 3M post	Quick (%) 24M post - Quick (%) 12M post
Z	-1,244 <sup>b</sup>	-,251 <sup>b</sup>	-,615 <sup>c</sup>	-,219 <sup>b</sup>	-1,023 <sup>c</sup>	-,030 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,214	,802	,539	,827	,306	,976

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
INR 2d prae	75	1,376	,4233	,9	4,1
INR 3M post	75	1,367	,2596	1,0	2,3

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	75
Chi-Quadrat	,643
df	1
Asymptotische Signifikanz	,423

a. Friedman-Test

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
INR 2d prae	39	1,364	,4885	1,0	4,1
INR 3M post	39	1,287	,1809	1,0	1,8
INR 12M post	39	1,300	,2384	1,1	2,0

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	39
Chi-Quadrat	,302
df	2
Asymptotische Signifikanz	,860

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>			
	INR 3M post - INR 2d prae	INR 12M post - INR 2d prae	INR 12M post - INR 3M post
Z	-1,009 <sup>b</sup>	-,083 <sup>c</sup>	-,328 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,313	,934	,743

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
INR 2d prae	23	1,261	,1559	1,0	1,6
INR 3M post	23	1,304	,1745	1,0	1,7
INR 12M post	23	1,239	,1530	1,1	1,6
INR 24M post	23	1,222	,1930	1,0	1,8

### Friedman-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>	
N	23
Chi-Quadrat	5,540
df	3
Asymptotische Signifikanz	,136

a. Friedman-Test

### Wilcoxon-Test

Statistik für Test <sup>a</sup>						
	INR 3M post - INR 2d prae	INR 12M post - INR 2d prae	INR 24M post - INR 2d prae	INR 12M post - INR 3M post	INR 24M post - INR 3M post	INR 24M post - INR 12M post
Z	-1,009 <sup>b</sup>	-,083 <sup>c</sup>	-,884 <sup>c</sup>	-,328 <sup>c</sup>	-1,892 <sup>c</sup>	-,289 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,313	,934	,377	,743	,059	,772

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.



## A.6 Auswertung prädiktive Parameter beim ausgewählten Kollektiv

### A.6.1 Erfolgsparameter Sono Aszites/Hydrothorax

**Tabelle A.29:** Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle <sup>a</sup>		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen	58	93,5
	Fehlende Fälle	4	6,5
	Gesamt	62	100,0
Nicht ausgewählte Fälle		0	0,0
Gesamt		62	100,0

a. Wenn die Gewichtung wirksam ist, finden Sie die Gesamtzahl der Fälle in der Klassifizierungstabelle.

**Tabelle A.30:** Codierung abhängiger Variablen

Ursprünglicher Wert	Interner Wert
vorher ja, nachher ja > 5	0
vorher ja, nachher nein /<6	1

## Block 1: Methode = Einschluß

**Tabelle A.31:** Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	2,506	8	,961
	Block	2,506	8	,961
	Modell	2,506	8	,961

**Tabelle A.32:** Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	56,633a	,042	,066

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 6, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

**Tabelle A.33:** Klassifizierungstabelle Ausbleiben von Parazentese / Pleurapunktion nach TIPS-Anlage <sup>a</sup>

Beobachtet			Vorhergesagt			
			vorher ja, nachher ja > 5	vorher ja, nachher nein /<6	Prozentsatz der Richtigen	
Schritt 1	Ausbleiben von Parazentese / Pleurapunk- tion nach TIPS-Anlage	vorher ja, nachher ja > 5	0	12	0,0	
		vorher ja, nachher nein /<6	0	46	100,0	
Gesamtprozentsatz					79,3	

a. Der Trennwert lautet ,500

**Tabelle A.34:** Variablen in der Gleichung

Schritt 1a	Regr. ko- eff. B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
AlterZurAnlage	-,013	,032	,174	1	,677	,987
NatriummmolL2dprae	-,014	,096	,023	1	,881	,986
Kreatininmgdl2dprae	,461	,757	,371	1	,542	1,586
CRPmgdl2dprae	,224	,249	,811	1	,368	1,251
Gesamteiweissgdl2dprae	,395	,476	,690	1	,406	1,485
Albumingdl2dprae	,037	,619	,004	1	,953	1,037
DrucksenkungNumerisch	,001	,022	,003	1	,954	1,001
FlussPVvorTIPSSAnlagecms2dprae	,039	,071	,297	1	,586	1,040
Konstante	-,554	12,294	,002	1	,964	,575

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: AlterZurAnlage, NatriummmolL2dprae, Kreatininmgdl2dprae, CRPmgdl2dprae, Gesamteiweissgdl2dprae, Albumingdl2dprae, DrucksenkungNumerisch, FlussPVvorTIPSSAnlagecms2dprae.

## Regression: Erfolgsparameter Aszites/Hydrothorax zwölf Monate nach Anlage

**Tabelle A.35:** Deskriptive Statistiken

	Mittelwert	SD	N
AszitesOderHydrothorax12Mpost	1,00	1,183	31
Alter zum Zeitpunkt der Anlage (Jahre)	58,84	11,064	31
Natrium (mmol/L) 2d prae	133,129	4,3108	31
Kreatinin (mg/dl) 2d prae	1,413	,6662	31
CRP (mg/dl) 2d prae	2,790	2,8624	31
Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	6,5413	,86112	31
Albumin (g/dl) 2d prae	3,010	,5224	31
Drucksenkung in %	44,4212	17,23003	31
Fluss PV vor TIPSS Anlage (cm/s) 2d prae	19,303	6,1120	31

Aufgenommene Variablen: Fluss PV vor TIPSS Anlage (cm/s) 2d prae, Alter zum Zeitpunkt der Anlage (Jahre), Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae, Natrium (mmol/L) 2d prae, Drucksenkung in %, Kreatinin (mg/dl) 2d prae, CRP (mg/dl) 2d prae, Albumin (g/dl) 2d prae b

a. Abhängige Variable: AszitesOderHydrothorax12Mpost

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

**Tabelle A.36:** Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,470a	,221	-,063	1,220

a. Einflußvariablen : (Konstante), Fluss PV vor TIPSS Anlage (cm/s) 2d prae, Alter zum Zeitpunkt der Anlage (Jahre), Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae, Natrium (mmol/L) 2d prae, Drucksenkung in %, Kreatinin (mg/dl) 2d prae, CRP (mg/dl) 2d prae, Albumin (g/dl) 2d prae

**Tabelle A.37: ANOVA**

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	9,266	8	1,158	,778	,626b
	Nicht standardisierte Residuen	32,734	22	1,488		
	Gesamt	42,000	30			

a. Abhängige Variable: AszitesOderHydrothorax12Mpost

b. Einflußvariablen : (Konstante), Fluss PV vor TIPSS Anlage (cm/s) 2d prae, Alter zum Zeitpunkt der Anlage (Jahre), Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae, Natrium (mmol/L) 2d prae, Drucksenkung in %, Kreatinin (mg/dl) 2d prae, CRP (mg/dl) 2d prae, Albumin (g/dl) 2d prae

**Tabelle A.38: Koeffizienten<sup>a</sup>**

	Modell	Nicht std. Koeff.		Std. Koeff.		
		Regr. ko- eff. B	SE	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	-12,424	7,871		-1,579	,129
	Alter zum Zeitpunkt der Anlage (Jahre)	-,011	,023	-,107	-,501	,621
	Natrium (mmol/L) 2d prae	,114	,063	,417	1,805	,085
	Kreatinin (mg/dl) 2d prae	,009	,406	,005	,021	,983
	CRP (mg/dl) 2d prae	,006	,102	,013	,055	,957
	Gesamteiweiss (g/dl) 2d prae	,085	,364	,062	,235	,817
	Albumin (g/dl) 2d prae	-,591	,593	-,261	-,997	,329
	Drucksenkung in %	-,007	,017	-,104	-,434	,669
	Fluss PV 2d vor TIPSS (cm/s)	,020	,044	,101	,448	,658

a. Abhängige Variable: AszitesOderHydrothorax12Mpost

## A.6.2 Erfolgsparameter keine Reblutung

**Tabelle A.39:** Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle <sup>a</sup>	N	Prozent
Ausgewählte Fälle	26	92,9
Fehlende Fälle	2	7,1
Gesamt	28	100,0
Nicht ausgewählte Fälle	0	0,0
Gesamt	28	100,0

a. Wenn die Gewichtung wirksam ist, finden Sie die Gesamtzahl der Fälle in der Klassifizierungstabelle.

### Block 1: Methode = Einschluß

**Tabelle A.40:** Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig
Schritt 1	Schritt	14,102	8	,079
	Block	14,102	8	,079
	Modell	14,102	8	,079
Modellzusammenfassung				
Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox und Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat	
1	,000a	,419	1,000	

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 20 weil die Höchstzahl der Iterationen erreicht wurde. Endlösung kann nicht gefunden werden.

**Tabelle A.41:** Klassifizierungstabelle<sup>a</sup>

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Erfolg Reblutung post TIPS Kategorie		Prozentsatz der Richtigen
			vorher ja, nachher ja	vorher ja, nachher nein	
Schritt 1	Erfolg Reblutung post TIPS Kategorie	vorher ja, nachher ja	2	0	100,0
		vorher ja, nachher nein		24	
Gesamtprozentsatz					100,0

a. Der Trennwert lautet ,500

**Tabelle A.42:** Variablen in der Gleichung (Schritt 1<sup>a</sup>)

	Reg. ko- eff. B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter zur Anlage	,791	365,138	,000	1	,998	2,206
NatriummmolL2dprae	-4,797	1017,232	,000	1	,996	,008
Kreatininmgdl2dprae	180,528	21593,966	,000	1	,993	b
CRPmgdl2dprae	3,033	10391,806	,000	1	1,000	20,752
Gesamteiweissgdl2dprae	-35,350	4905,169	,000	1	,994	,000
Albumingdl2dprae	37,540	7627,424	,000	1	,996	b
DrucksenkungNumerisch	-1,753	299,421	,000	1	,995	,173
FlussPV 2d prae TIPSS cm/s	1,040	811,427	,000	1	,999	2,829
Konstante	712,123	148287,786	,000	1	,996	

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: AlterZurAnlage, NatriummmolL2dprae, Kreatininmgdl2dprae, CRPmgdl2dprae, Gesamteiweissgdl2dprae, Albumingdl2dprae, DrucksenkungNumerisch, FlussPVvorTIPSSAnlagecms2dprae.

b. nicht darstellbar

### A.6.3 Erfolgsparameter Aszites/Hydrothorax 12Mpost

**Tabelle A.43:** Korrelation Dreimonatsaszitesmenge und Druckreduktion

AszitesOderHydrothorax3Mpost		Drucksenkung in %
Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient	-,183
	Sig. (2-seitig)	,112
	N	77

Der 1. Wert ist der Korrelationskoeffizient.

Der 2. Wert in der Mitte der empirische Signifikanzwert (p-Wert)

Der 3. Wert ist die Anzahl verwendeter Fälle



## A.7 Revisionen und Korrelationen

### Anzahl der Revisionen mit kürzester und längster Zeitdauer und Mittelwert

**Tabelle A.44:** Anzahl der Revisionen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	57	73,1	73,1	73,1
	1	17	21,8	21,8	94,9
	2	3	3,8	3,8	98,7
	3	1	1,3	1,3	100,0
	Gesamt	78	100,0	100,0	

**Tabelle A.45:** Statistiken

	Gültig	Fehlend	Mittelwert	SF	Median	$\sigma$	Min.	Max.
Anzahl der Revisionen	78	0	,33	,070	0,00	,617	0	3
Zeitraum zwischen dem Datum der Anlage bis zur 1. Revision (Tage)	21	57	392,67	88,564	289,00	405,852	7	1503
Zeitraum zwischen der 1. und 2. Revision (Tage)	4	74	405,75	184,646	380,00	369,292	42	821
Zeitraum zwischen der 2. und 3. Revision (Tage)	1	77	830,00		830,00		830	830

**Tabelle A.46:** ONEWAY deskriptive Statistiken Drucksenkung in %

	N	Mittelwert	$\sigma$	SF	a	b	Min.	Max.
0	56	47,7186	18,34895	2,45198	42,8047	52,6325	-20,00	86,67
1	17	42,3452	16,58307	4,02198	33,8190	50,8714	15,38	66,67
2	3	61,1378	7,82020	4,51500	41,7114	80,5643	53,13	68,75
3	1	47,8261					47,83	47,83
Gesamt	77	47,0565	17,78424	2,02670	43,0200	51,0930	-20,00	86,67

a) Untergrenze 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert

b) Obergrenze 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert

Post-Hoc-Tests werden für Drucksenkung in % nicht durchgeführt, da mindestens eine Gruppe weniger als zwei Fälle aufweist.

**Tabelle A.47:** Test der Homogenität der Varianzen Drucksenkung in %

Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
,817a	2	73	,446

a. Beim Berechnen des Test auf Homogenität der Varianzen für Drucksenkung in % werden Gruppen mit nur einem Fall ignoriert.

**Tabelle A.48:** Einfaktorielle ANOVA Drucksenkung in %

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	997,333	3	332,444	1,053	,374
Innerhalb der Gruppen	23039,896	73	315,615		
Gesamt	24037,229	76			

### Korrelation Druckreduktion und Revisionsaufkommen (0-3)

Der 1. Wert ist der Korrelationskoeffizient.

Der 2. Wert in der Mitte der empirische Signifikanzwert (p-Wert)

Der 3. Wert ist die Anzahl verwendeter Fälle

**Tabelle A.49:** Korrelationen

	Anzahl der Revisionen
Drucksenkung in %	,008
	,945
	77

**Tabelle A.50:** Korrelationen

		Anzahl der Revisionen
Spearman-Rho	Drucksenkung in %	-,016
		,888
		77

### Korrelation Druckreduktion und Revisionsaufkommen (1-3)

**Tabelle A.51:** Korrelationen

	Anzahl der Revisionen
Drucksenkung in %	,296
	,192
	21

**Tabelle A.52:** Korrelationen

		Anzahl der Revisionen
Spearman-Rho	Drucksenkung in %	,338
		,134
		21

### Korrelation Druckreduktion und Aufkommen einer Reblutung (0-2)

**Tabelle A.53:** Korrelationen

	Anzahl der Blutungen
Drucksenkung in %	,124
	,281
	77

**Tabelle A.54:** Korrelationen

		Anzahl der Blutungen
Spearman-Rho	Drucksenkung in %	,156
		,176
		77

## Korrelation Revision und Reblutung (Pearson + ChiQuadrat)

**Tabelle A.55:** Korrelationen

	Anzahl der Blutungen
Drucksenkung in %	,096
	,405
	78

**Tabelle A.56:** Anzahl der Revisionen vs. Anzahl der Blutungen Kreuztabelle

		Anzahl der Blutungen			Gesamt
		0	1	2	
Anzahl der Revisionen	0	54	2	1	57
	1	16	0	1	17
	2	2	1	0	3
	3	1	0	0	1
Gesamt		73	3	2	78

**Tabelle A.57:** Chi-Quadrat Tests

	Wert	df	Asymp- totische Signi- fikanz (2-seitig)	Exakte Signi- fikanz (2-seitig)	Exakte Signi- fikanz (1-seitig)	Punkt- Wahr- schein- lichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	8,715a	6	,190	,194		
Exakter Test nach Fisher	10,407			,227		
Zusammenhang linear-mit-linear	,703b	1	,402	,441	,243	,105
Anzahl der gültigen Fälle	78					

- a. 10 Zellen (83,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,03.
- b. Die standardisierte Statistik ist ,838.

**Tabelle A.58:** Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz	Exakte Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,334	,190	,194
	Cramer-V	,236	,190	,194
Anzahl der gültigen Fälle		78		

- a. Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.
- b. Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

## Unterschiedliches Revisionsaufkommen in Abhängigkeit vom Stent- typ

**Tabelle A.59:** ONEWAY deskriptive Statistiken: Anzahl der Revisionen

	N	Mittelwert	SD	SE	95% Inter- vall Unter- grenze	95% Inter- vall Ober- grenze	Minimum	Maximum
Protegé	46	,37	,572	,084	,20	,54	0	2
Viator	21	,33	,796	,174	-,03	,70	0	3
Smart	11	,18	,405	,122	-,09	,45	0	1
Gesamt	78	,33	,617	,070	,19	,47	0	3

**Tabelle A.60:** Test der Homogenität der Varianzen

Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
1,626	2	75	,204

**Tabelle A.61:** Einfaktorielle ANOVA: Anzahl der Revisionen

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	,313	2	,156	,404	,669
Innerhalb der Gruppen	29,020	75	,387		
Gesamt	29,333	77			

**Tabelle A.62:** Kruskal-Wallis-Test

	Anzahl der Revisionen
Chi-Quadrat	1,501
df	2
Asymptotische Signifikanz	,472

Gruppenvariable: Stent-Typ

**Tabelle A.63:** Univariat: ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	SD	SE	95% Intervall Unter- grenze	95% Intervall Obergren- ze	Minimum	Maximum
ungecovert	57	,33	,546	,072	,19	,48	0	2
gecovert	21	,33	,796	,174	-,03	,70	0	3
Gesamt	78	,33	,617	,070	,19	,47	0	3

**Tabelle A.64:** Test der Homogenität der Varianzen

Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
,560	1	76	,456

**Tabelle A.65:** Einfaktorielle ANOVA: Anzahl der Revisionen

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	0,000	1	0,000	0,000	1,000
Innerhalb der Gruppen	29,333	76	,386		
Gesamt	29,333	77			

**Tabelle A.66:** Kruskal-Wallis-Test

	Anzahl der Revisionen
Chi-Quadrat	,540
df	1
Asymptotische Signifikanz	,462

Gruppenvariable: Stent-Typ Kategorie



## A.8 Anschreiben

Universitätsklinikum Düsseldorf

*Heinrich Heine*  
HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT  
DUSSELDORF

### Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Liver-Center Düsseldorf  
Zentrum für Infektiologie



Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Infektiologie • Postfach 101007 • 40001 Düsseldorf

#### Direktor der Klinik

Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger  
Tel.: (0211) 81-17569/16330  
Fax: (0211) 81-18752

www.uniklinik-duesseldorf.de/  
Gastroenterologie

#### Stationen:

**ME02:** Tel.: (0211) 81-17837  
**ME03:** Tel.: (0211) 81-17839  
**MX01:** Tel.: (0211) 81-17795

#### Sprechstunden:

##### Allgemeine gastroenterologische Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17849  
Sprechstunden: Mo.-Do. 10.00-16.00 Uhr

##### Gastroenterologisch-onkologische Therapieambulanz

Tel.: (0211) 81-17838  
Sprechstunden: Di., Do. 8.00 – 14.00 Uhr

##### Tumorsprechstunde

Tel.: (0211) 81-17849  
Sprechstunden: Mi. 10.00 – 14.00 Uhr

##### TIPSS-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17849  
Sprechstunden: Mi. 8.00 – 12.00 Uhr

##### Lebertransplantambulanz

Tel.: (0211) 81-17849  
Sprechstunden: nach Vereinbarung

##### Stoffwechsel-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17847/17836  
Sprechstunden: Mo.-Fr. 8.00 – 12.00 Uhr

##### Hepatitisambulanz

Tel.: (0211) 81-16910  
Sprechstunden: Mo.-Fr. 8.00-14.00 Uhr

##### Infektionsambulanz

Tel.: (0211) 81-16151  
Sprechstunden: Mo.-Do. 8.00-14.00 Uhr

##### Tropenmedizinische Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17031

##### Privatambulanz Prof. Dr. Häussinger

Tel.: (0211) 81-17569/16330  
Sprechstunden: nach Vereinbarung

#### Funktionsbereiche:

##### Endoskopie und interventionelle Hepatologie:

Tel.: (0211) 81-17833

##### Sonografie:

Tel.: (0211) 81-17819

##### Gastrofunktionslabor:

Tel.: (0211) 81-18948

##### Ernährungsberatung:

Tel.: (0211) 81-16118

#### Webseite des SFB 575

(Experimentelle Hepatologie):  
www.uni-duesseldorf.de/sfb575



Ansprechpartner:    Durchwahl:    Fax:    e-mail:    Datum:  
**Prof. Dr. Bode**    0211-8118952    0211-8117517    Johannes.Bode@med.uni-duesseldorf.de

Sehr geehrte/r Herr/Frau XYZ,

am YY.XX.20XX haben wir bei Ihnen die Anlage eines transjugulären portocavalen Shunts (TIPS) durchgeführt. Die Anlage des TIPS erfolgte aufgrund von Folgen einer Leberzirrhose, wie chronisches Bauchwasser, Blutungen aus Krampfadern der Speiseröhre oder Nierenversagen.

Leider haben wir Sie seither nicht mehr regelmäßig weiterbetreuen können.

Wir würden uns daher freuen, wenn Sie sich im Verlauf der nächsten Wochen zu einer ambulanten Untersuchung in unserer TIPS-Ambulanz hier vorstellen könnten (Ultraschall, Blutabnahme). Zur Terminvereinbarung erreichen Sie Herrn Dr. Kircheis oder Herrn Dr. Mallach unter der Telefonnummer 0211 8117795.

Sollte Ihnen eine ambulante Vorstellung in unserer Klinik nicht möglich sein, bitten wir Sie, den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt zurückzuschicken. Wir möchten mit Hilfe des Bogens erfahren, ob die TIPS-Anlage den erhofften Erfolg für Sie hatte und damit die Qualität der Therapie für unsere Patienten verbessern. Das Ausfüllen nimmt etwa zehn Minuten Ihrer Zeit in Anspruch. Ein entsprechend vorfrankiertes und adressiertes Kuvert haben wir Ihnen beigelegt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. J. Bode  
Oberarzt der Klinik

PS: Sollte der Patient sich selbst nicht mehr dazu äußern können, wären wir sehr dankbar, wenn ein Angehöriger des Patienten dies unter Punkt 8 des Fragebogens vermerken könnte und uns den Fragebogen zurückzuschickt.

## Fragebogen zu Ihrem Krankheitsverlauf nach TIPS-Anlage am Universitätsklinikum Düsseldorf

Name:

**1) Wurde bei Ihnen die TIPS-Anlage wegen chronischen Bauchwassers durchgeführt?**

ja  nein

Das Bauchwasser ist seither

kein Problem mehr  weiterhin ein Problem für mich

Wie oft muss bei Ihnen das Bauchwasser zur Zeit noch punktiert werden:

Nicht mehr  1 x / Monat  1 x Woche  \_\_\_ x Woche

Wenn Sie weiterhin unter Bauchwasser leiden:

War das Bauchwasser seit TIPS Anlage

nie weg  zunächst weg, ist aber im Verlauf von  
\_\_\_ Monaten wieder gekommen

**2) Wurde bei Ihnen die TIPS-Anlage wegen chronischen Wassers in der Lunge durchgeführt?**

ja  nein

Das Lungenwasser ist seither

kein Problem mehr  weiterhin ein Problem für mich

Wie oft muss bei Ihnen das Lungenwasser zur Zeit noch punktiert werden:

Nicht mehr  1 x / Monat  1 x Woche  \_\_\_ x Woche

Wenn Sie weiterhin unter Lungenwasser leiden:

War das Lungenwasser seit TIPS Anlage

nie weg  zunächst weg, ist aber im Verlauf von  
\_\_\_ Monaten wieder gekommen

**3) Sind bei Ihnen Krampfadern in der Speiseröhre bekannt?**

ja  nein

Krampfadern an anderer Stelle, nämlich \_\_\_\_\_

Falls ja, kam es **vor** TIPS-Anlage zu Blutungen aus diesem Krampfadern?

ja, einmalig  ja, mehrmals  nein, nie

Falls ja, kam es **nach** TIPS-Anlage zu Blutungen aus diesem Krampfadern?

ja, einmalig  ja, mehrmals  nein, nie

**4) Mussten Sie vor TIPS-Anlage zur Dialyse (Nierenersatztherapie)?**

- ja, für kurze Zeit       ja, dauerhaft       nein, gar nicht

Mussten Sie **nach** TIPS-Anlage zur Dialyse (**Nierenersatztherapie**)?

- ja, für kurze Zeit       ja, dauerhaft       nein, gar nicht

**5) Sind bei Ihnen folgende Erkrankungen bekannt?**

Haben Sie eine chronische Hepatitis B?

- ja, wenn bekannt, seit ca. \_\_\_\_\_  nein

Haben Sie eine Hepatitis C?

- ja, wenn bekannt, seit ca. \_\_\_\_\_  nein

Ist bei Ihnen Leberkrebs bekannt?

- ja, wenn bekannt, seit ca. \_\_\_\_\_  nein

Ist bei Ihnen eine andere Art von Krebs bekannt?

- ja, nämlich \_\_\_\_\_  nein  
seit \_\_\_\_\_

bei mir liege eine andere hier nicht erwähnte Erkrankung vor:

---



---



---

**6) Ist bei Ihnen eine Lebertransplantation vorgenommen worden?**

- ja, Datum: \_\_\_\_\_  
 nein

**7) Hat sich durch die TIPS-Anlage Ihre Lebensqualität verbessert?**

- ja, sehr       ja, ein wenig       nein, gar nicht       weiß ich nicht

Möchten Sie uns zum Schluss noch etwas dazu mitteilen? (Wenn nötig, bitte Rückseite verwenden)

---



---



---



---

**8) Der Patient kann nicht persönlich antworten.**

- Patient ist am \_\_\_\_. \_\_\_\_.20\_\_ verstorben  
 anderer Grund:

**Herzlichen Dank!**  
**Ihr TIPS Team der Universitätsklinik Düsseldorf**

## Literaturverzeichnis

- [1] M Rössle. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J. Hepatol.*, 25(2):224–231, August 1996. ISSN 0168-8278. PMID: 8878787.
- [2] Khurram Bari and Guadalupe Garcia-Tsao. Treatment of portal hypertension. *World J. Gastroenterol.*, 18(11):1166–1175, March 2012. ISSN 1007-9327. PMID: 22468079  
PMCID: PMC3309905.
- [3] Luis Colombato. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *Journal of clinical gastroenterology*, 41: S344–S351, 2007.
- [4] Guadalupe Garcia-Tsao. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cirrhotic refractory ascites. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3 (7):380–389, July 2006. ISSN 1743-4378. PMID: 16819501.
- [5] M. D. Eyal Ashkenazi. evaluation and treatment of esophageal varices in the cirrhotic patient. April 2013.
- [6] A Ochs, M Rössle, K Haag, K H Hauenstein, P Deibert, V Siegerstetter, M Huonker, M Langer, and H E Blum. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N. Engl. J. Med.*, 332(18):1192–1197, May 1995. ISSN 0028-4793. PMID: 7700312.
- [7] P.A. McCormick and Carmel Donnelly. Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacology & Therapeutics*, 119(1):1–6, July 2008. ISSN 01637258.
- [8] G Garcia-Tsao. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 120(3):726–748, February 2001. ISSN 0016-5085. PMID: 11179247.
- [9] S K Sarin, D Lahoti, S P Saxena, N S Murthy, and U K Makwana. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568

- portal hypertension patients. *Hepatology*, 16(6):1343–1349, December 1992. ISSN 0270-9139. PMID: 1446890.
- [10] J Michael Henderson, Thomas D Boyer, Michael H Kutner, John R Galloway, Layton F Rikkens, Lennox J Jeffers, Kareem Abu-Elmagd, Jason Connor, and DIVERT Study Group. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*, 130(6):1643–1651, May 2006. ISSN 0016-5085. PMID: 16697728.
- [11] North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. a prospective multicenter study. *N. Engl. J. Med.*, 319(15):983–989, October 1988. ISSN 0028-4793. PMID: 3262200.
- [12] S K Sarin, G S Lamba, M Kumar, A Misra, and N S Murthy. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 340(13):988–993, April 1999. ISSN 0028-4793. PMID: 10099140.
- [13] Juan Carlos Garcia-Pagán and Jaime Bosch. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2(11):526–535, November 2005. ISSN 1743-4378. PMID: 16355158.
- [14] G Haddock, O J Garden, R F McKee, J R Anderson, and D C Carter. Esophageal tamponade in the management of acute variceal hemorrhage. *Dig. Dis. Sci.*, 34(6): 913–918, June 1989. ISSN 0163-2116. PMID: 2656137.
- [15] G D’Amico, L Pagliaro, and J Bosch. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin. Liver Dis.*, 19(4):475–505, 1999. ISSN 0272-8087. PMID: 10643630.
- [16] Guadalupe Garcia-Tsao, Arun J. Sanyal, Norman D. Grace, William Carey, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 46(3):922–938, September 2007. ISSN 02709139, 15273350.
- [17] S L Zacks, R S Sandler, A K Biddle, M A Mauro, and Jr Brown, R S. Decision-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus distal splenorenal shunt for portal hypertension. *Hepatology*, 29(5):1399–1405, May 1999. ISSN 0270-9139. PMID: 10216122.
- [18] Florence Wong. Management of ascites in cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 27(1): 11–20, January 2012. ISSN 1440-1746. PMID: 21916992.

- [19] Dalit May, Valentin Djonov, Gideon Zamir, Miklosh Bala, Rifaat Safadi, Miriam Sklair-Levy, and Eli Keshet. A transgenic model for conditional induction and rescue of portal hypertension reveals a role of VEGF-mediated regulation of sinusoidal fenestrations. *PLoS ONE*, 6(7):e21478, 2011. ISSN 1932-6203. PMID: 21779329.
- [20] Pere Ginès, Juan Uriz, Blas Calahorra, Guadalupe Garcia-Tsao, Patrick S Kamath, Luis Ruiz Del Arbol, Ramón Planas, Jaime Bosch, Vicente Arroyo, and Juan Rodés. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*, 123(6):1839–1847, December 2002. ISSN 0016-5085. PMID: 12454841.
- [21] Ignazio Grattagliano, Enzo Ubaldi, Leonilde Bonfrate, and Piero Portincasa. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J. Gastroenterol.*, 17(18):2273–2282, May 2011. ISSN 1007-9327. PMID: 21633593.
- [22] A L Gerbes, V Gülberg, T Sauerbruch, R Wiest, B Appenrodt, M J Bahr, M M Dollinger, M Rössle, and M Schepke. [german s 3-guideline äscites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome"]. *Z Gastroenterol*, 49(6):749–779, June 2011. ISSN 1439-7803. PMID: 21638242.
- [23] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 53(3):397–417, September 2010. ISSN 1600-0641. PMID: 20633946.
- [24] P Angeli, S Fasolato, E Mazza, L Okolicsanyi, G Maresio, E Velo, A Galioto, F Salinas, M D’Aquino, A Sticca, and A Gatta. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*, 59(1):98–104, January 2010. ISSN 1468-3288. PMID: 19570764.
- [25] Pere Ginès, Florence Wong, Hugh Watson, Slobodan Milutinovic, Luis Ruiz del Arbol, Dan Olteanu, and HypoCAT Study Investigators. Effects of satavaptan, a selective vasopressin v(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology*, 48(1):204–213, July 2008. ISSN 1527-3350. PMID: 18508290.
- [26] Bruce A. Runyon. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*, 49(6):2087–2107, June 2009. ISSN 02709139.
- [27] F D Gordon, H T Anastopoulos, W Crenshaw, B Gilchrist, N McEniff, K R Falchuk, 3rd LoCicero, J, W D Lewis, R L Jenkins, and C Trey. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosys-

- temic shunt. *Hepatology*, 25(6):1366–1369, June 1997. ISSN 0270-9139. PMID: 9185754.
- [28] R M Strauss, L G Martin, S L Kaufman, and T D Boyer. Transjugular intrahepatic portal systemic shunt for the management of symptomatic cirrhotic hydrothorax. *Am. J. Gastroenterol.*, 89(9):1520–1522, September 1994. ISSN 0002-9270. PMID: 8079930.
- [29] V Arroyo, P Ginès, A L Gerbes, F J Dudley, P Gentilini, G Laffi, T B Reynolds, H Ring-Larsen, and J Schölmerich. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. international ascites club. *Hepatology*, 23(1):164–176, January 1996. ISSN 0270-9139. PMID: 8550036.
- [30] Florence Wong, Lavinia Pantea, and Kenneth Sniderman. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 40(1):55–64, July 2004. ISSN 0270-9139, 1527-3350.
- [31] A.R. Owen, A.J. Stanley, A. Vijayanathan, and J.G. Moss. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Clinical Radiology*, 64(7):664–674, July 2009. ISSN 00099260.
- [32] Andreas Ochs. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Digestive Diseases*, 23(1):56–64, 2005. ISSN 1421-9875, 0257-2753.
- [33] Z J Haskal, Jr Duszak, R, and E E Furth. Transjugular intrahepatic transcaval portosystemic shunt: the gun-sight approach. *J Vasc Interv Radiol*, 7(1):139–142, February 1996. ISSN 1051-0443. PMID: 8773989.
- [34] J Rösch, W N Hanafee, and H Snow. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology*, 92(5):1112–1114, April 1969. ISSN 0033-8419. PMID: 5771827.
- [35] M Rössle, K Haag, A Ochs, M Sellinger, G Nöldge, J M Perarnau, E Berger, U Blum, A Gabelmann, and K Hauenstein. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 330(3):165–171, January 1994. ISSN 0028-4793. PMID: 8264738.
- [36] G M Richter, G Noeldge, J C Palmaz, M Roessle, V Slegertetter, M Franke, W Gerok, W Wenz, and E Farthman. Transjugular intrahepatic portacaval stent shunt: preliminary clinical results. *Radiology*, 174(3 Pt 2):1027–1030, March 1990. ISSN 0033-8419. PMID: 2305084.
- [37] Philippe Otal, Tarek Smayra, Christophe Bureau, Jean Marc Peron, Valérie Chabbert, Patricia Chemla, Francis Joffre, Jean Pierre Vinel, and Hervé Rousseau. Preliminary

- results of a new expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *AJR Am J Roentgenol*, 178(1):141–147, January 2002. ISSN 0361-803X. PMID: 11756108.
- [38] R R Saxon, H A Timmermans, B T Uchida, B D Petersen, K G Benner, J Rabkin, and F S Keller. Stent-grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study. *J Vasc Interv Radiol*, 8(4):539–548, August 1997. ISSN 1051-0443. PMID: 9232568.
- [39] Christophe Bureau, Juan carlos Garcia-Pagan, Philippe Otal, Gilles Pomier-Layrargues, Valérie Chabbert, Carlos Cortez, Pierre Perreault, Jean marie Péron, Juan G. Abraldes, Louis Bouchard, José Ignacio Bilbao, Jaume Bosch, Hervé Rousseau, and Jean pierre Vinel. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology*, 126(2):469–475, February 2004. ISSN 00165085.
- [40] Vaclav Jirkovsky, Tomas Fejfar, Vaclav Safka, Petr Hulek, Antonin Krajina, Vendelin Chovanec, Jan Raupach, Miroslav Lojik, Tomas Vanasek, Ondrej Renc, and Shahzad M Ali. Influence of the secondary deployment of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent grafts on maintenance of transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency. *J Vasc Interv Radiol*, 22(1):55–60, January 2011. ISSN 1535-7732. PMID: 21106389.
- [41] Néstor Hugo Kisilevzky. TIPS para o controle das complicações da hipertensão portal: eficácia, fatores prognósticos associados e variações técnicas. *Radiologia Brasileira*, 39:385 – 395, 12 2006. ISSN 0100-3984.
- [42] A J Stanley, D N Redhead, I A Bouchier, and P C Hayes. Acute effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) procedure on renal blood flow and cardiopulmonary hemodynamics in cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 93(12):2463–2468, December 1998. ISSN 0002-9270. PMID: 9860410.
- [43] A J Sanyal, A M Freedman, V A Luketic, 3rd Purdum, P P, M L Shiffman, J DeMeo, P E Cole, and J Tisnado. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology*, 112(3):889–898, March 1997. ISSN 0016-5085. PMID: 9041251.
- [44] Thomas D Boyer. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology*, 124(6):1700–1710, May 2003. ISSN 0016-5085. PMID: 12761727.
- [45] Sarwa Darwish Murad, Aurelie Plessier, Manuel Hernandez-Guerra, Federica Fabris, Chundamannil E Eapen, Matthias J Bahr, Jonel Trebicka, Isabelle Morard, Luc



- Lasser, Joerg Heller, Antoine Hadengue, Philippe Langlet, Helena Miranda, Massimo Primignani, Elwyn Elias, Frank W Leebeek, Frits R Rosendaal, Juan-Carlos Garcia-Pagan, Dominique C Valla, Harry L A Janssen, and EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 151(3):167–175, August 2009. ISSN 1539-3704. PMID: 19652186.
- [46] George Therapondos and Florence Wong. Miscellaneous indications for transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18(11):1161–1166, November 2006. ISSN 0954-691X. PMID: 17033435.
- [47] Thomas D. Boyer and Ziv J. Haskal. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology*, 41(2): 386–400, February 2005. ISSN 0270-9139, 1527-3350.
- [48] D Azoulay, D Castaing, P Majno, F Saliba, P Ichaï, A Smail, V Delvart, M Danaoui, D Samuel, and H Bismuth. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.*, 35(5):590–597, November 2001. ISSN 0168-8278. PMID: 11690704.
- [49] Winnie Wong, Peter Liu, Laurence Blendis, and Florence Wong. Long-term renal sodium handling in patients with cirrhosis treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites. *The American journal of medicine*, 106(3):315–322, 1999.
- [50] L A Colombato, L Spahr, J P Martinet, M P Dufresne, M Lafortune, D Fenyves, and G Pomier-Layrargues. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut*, 39(4):600–604, October 1996. ISSN 0017-5749. PMID: 8944572.
- [51] M Guevara, P Ginès, J C Bandi, R Gilabert, P Sort, W Jiménez, J C Garcia-Pagan, J Bosch, V Arroyo, and J Rodés. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*, 28(2):416–422, August 1998. ISSN 0270-9139. PMID: 9696006.
- [52] K. A. Brensing, J. Textor, J. Perz, P. Schiedermaier, P. Raab, H. Strunk, H. U. Klehr, H. J. Kramer, U. Spengler, and H. Schild. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*, 47(2):288–295, 2000.
- [53] Francesco Salerno, Massimo Cazzaniga, Giovanni Pagnozzi, Ilaria Cirello, Antonio Nicolini, Daniele Meregaglia, and Larry Burdick. Humoral and cardiac effects of

- TIPS in cirrhotic patients with different effective blood volume. *Hepatology*, 38(6): 1370–1377, December 2003. ISSN 02709139.
- [54] Fernando Membreno, Arturo L Baez, Reka Pandula, Eric Walser, and Daryl T-Y Lau. Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 20(3):474–481, March 2005. ISSN 0815-9319. PMID: 15740494.
- [55] Chris Corbett, Nick Murphy, Simon Olliff, Kamarjit S. Mangat, and Dhiraj Tripathi. A case–control study of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts for patients admitted to intensive care following variceal bleeding. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(3):344–351, March 2013. ISSN 0954-691X.
- [56] R Jalan, R A Elton, D N Redhead, N D Finlayson, and P C Hayes. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J. Hepatol.*, 23(2):123–128, August 1995. ISSN 0168-8278. PMID: 7499782.
- [57] A J Sanyal, A M Freedman, M L Shiffman, 3rd Purdum, P P, V A Luketic, and A K Cheatham. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology*, 20(1 Pt 1):46–55, July 1994. ISSN 0270-9139. PMID: 8020904.
- [58] A K Burroughs and D Patch. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin. Liver Dis.*, 19(4):457–473, 1999. ISSN 0272-8087. PMID: 10643629.
- [59] V Gülberg, M Schepke, G Geigenberger, J Holl, K A Brensing, T Wiggershauser, M Reiser, H H Schild, T Sauerbruch, and A L Gerbes. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.*, 37(3):338–343, March 2002. ISSN 0036-5521. PMID: 11916197.
- [60] M Rössle, A Ochs, V Gülberg, V Siegerstetter, J Holl, P Deibert, M Olschewski, M Reiser, and A L Gerbes. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N. Engl. J. Med.*, 342(23):1701–1707, June 2000. ISSN 0028-4793. PMID: 10841872.
- [61] Gerald Kircheis, Johannes G. Bode, Norbert Hilger, Thomas Kramer, Alfons Schnitzler, and Dieter Häussinger. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients

- undergoing TIPS implantation. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 21(12):1383–1394, December 2009. ISSN 0954-691X.
- [62] F Wong, K Sniderman, P Liu, Y Allidina, M Sherman, and L Blendis. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann. Intern. Med.*, 122(11):816–822, June 1995. ISSN 0003-4819. PMID: 7741365.
- [63] D Azoulay, D Castaing, A Dennison, W Martino, D Eyraud, and H Bismuth. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology*, 19(1):129–132, January 1994. ISSN 0270-9139. PMID: 8276348.
- [64] E Lotterer, A Wengert, and W E Fleig. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 29(3):632–639, March 1999. ISSN 0270-9139. PMID: 10051460.
- [65] A Baron, V Gulberg, G Sauter, T Waggershauer, M Reiser, and A L Gerbes. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on quantitative liver function tests. *Hepatogastroenterology*, 45(24):2315–2321, December 1998. ISSN 0172-6390. PMID: 9951915.
- [66] J M LaBerge, K A Somberg, J R Lake, R L Gordon, Jr Kerlan, R K, N L Ascher, J P Roberts, M M Simor, C A Doherty, and J Hahn. Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients. *Gastroenterology*, 108(4):1143–1151, April 1995. ISSN 0016-5085. PMID: 7698582.
- [67] H Ducoin, J El-Khoury, H Rousseau, K Barange, J M Peron, M T Pierragi, J L Rumeau, J P Pascal, J P Vinel, and F Joffre. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 25(5):1064–1069, May 1997. ISSN 0270-9139. PMID: 9141418.
- [68] J Zizka, P Eliás, A Krajina, A Michl, M Lojík, P Ryska, J Masková, P Hůlek, V Safka, T Vanásek, and J Bukac. Value of doppler sonography in revealing transjugular intrahepatic portosystemic shunt malfunction: a 5-year experience in 216 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 175(1):141–148, July 2000. ISSN 0361-803X. PMID: 10882264.
- [69] Jaime Bosch, Juan G Abraldes, and Roberto Groszmann. Current management of portal hypertension. *J. Hepatol.*, 38 Suppl 1:S54–68, 2003. ISSN 0168-8278. PMID: 12591186.

- [70] Michael Darcy. Evaluation and management of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *American Journal of Roentgenology*, 199(4):730–736, October 2012. ISSN 0361-803X, 1546-3141.
- [71] A Luca, G D’Amico, R La Galla, M Midiri, A Morabito, and L Pagliaro. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology*, 212(2):411–421, August 1999. ISSN 0033-8419. PMID: 10429698.
- [72] George V. Papatheodoridis, John Goulis, Gioacchino Leandro, David Patch, and Andrew K. Burroughs. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology*, 30(3):612–622, 1999.
- [73] Minghua Zheng, Yongping Chen, Jianling Bai, Qiqiang Zeng, Jie You, Rong Jin, Xiaosa Zhou, Hong Shen, Yi Zheng, and Zhou Du. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. *Journal of clinical gastroenterology*, 42(5):507–516, 2008.
- [74] J Cabrera, M Maynar, R Granados, E Gorriz, R Reyes, J M Pulido-Duque, J L Rodriguez SanRoman, C Guerra, and D Kravetz. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 110(3):832–839, March 1996. ISSN 0016-5085. PMID: 8608893.
- [75] J P Cello, E J Ring, E W Olcott, J Koch, R Gordon, J Sandhu, D R Morgan, J W Ostroff, D C Rockey, P Bacchetti, J LaBerge, J R Lake, K Somberg, C Doherty, M Davila, K McQuaid, and S D Wall. Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 126(11): 858–865, June 1997. ISSN 0003-4819. PMID: 9163286.
- [76] R Jalan, E H Forrest, A J Stanley, D N Redhead, J Forbes, J F Dillon, A J MacGilchrist, N D Finlayson, and P C Hayes. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology*, 26(5):1115–1122, November 1997. ISSN 0270-9139. PMID: 9362350.
- [77] P Sauer, L Theilmann, W Stremmel, C Benz, G M Richter, and A Stiehl. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for

- variceal rebleeding. *Gastroenterology*, 113(5):1623–1631, November 1997. ISSN 0016-5085. PMID: 9352865.
- [78] M Merli, F Salerno, O Riggio, R de Franchis, F Fiaccadori, P Meddi, M Primignani, G Pedretti, A Maggi, L Capocaccia, A Lovaria, U Ugolotti, F Salvatori, M Bezzi, and P Rossi. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. *gruppo italiano studio TIPS (G.I.S.T.) Hepatology*, 27(1):48–53, January 1998. ISSN 0270-9139. PMID: 9425916.
- [79] Yoshiyuki Narahara, Hidenori Kanazawa, Hiroshi Kawamata, Norihiko Tada, Hitoshi Saitoh, Satoshi Matsuzaka, Yuji Osada, Yasutaka Mamiya, Katsuhisa Nakatsuka, Hitoshi Yoshimoto, Nobuhito Koizumi, Choitsu Sakamoto, and Masafumi Kobayashi. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage. *Hepatol. Res.*, 21(3):189–198, November 2001. ISSN 1386-6346. PMID: 11673103.
- [80] G Pomier-Layrargues, J P Villeneuve, M Deschênes, B Bui, P Perreault, D Fenyves, B Willems, D Marleau, M Bilodeau, M Lafortune, and M P Dufresne. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut*, 48(3):390–396, March 2001. ISSN 0017-5749. PMID: 11171831.
- [81] P Sauer, J Hansmann, G M Richter, W Stremmel, and A Stiehl. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy*, 34(9):690–697, September 2002. ISSN 0013-726X. PMID: 12195325.
- [82] L García-Villarreal, F Martínez-Lagares, A Sierra, C Guevara, J M Marrero, E Jiménez, A Monescillo, T Hernández-Cabrero, J M Alonso, and R Fuentes. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. *Hepatology*, 29(1):27–32, January 1999. ISSN 0270-9139. PMID: 9862845.
- [83] M Rössle, P Deibert, K Haag, A Ochs, M Olschewski, V Siegerstetter, K H Hauenstein, R Geiger, C Stiepak, W Keller, and H E Blum. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet*, 349(9058):1043–1049, April 1997. ISSN 0140-6736. PMID: 9107241.

- [84] Angels Escorsell, Rafael Bañares, Juan Carlos García-Pagán, Rosa Gilabert, Eduardo Moitinho, Belén Piqueras, Concepció Bru, Antonio Echenagusia, Alicia Granados, and Jaume Bosch. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 35(2):385–392, February 2002. ISSN 0270-9139. PMID: 11826413.
- [85] Yoshiyuki Narahara, Hidenori Kanazawa, Takeshi Fukuda, Yoko Matsushita, Hiroto Harimoto, Hideko Kidokoro, Tamaki Katakura, Masanori Atsukawa, Yasuhiko Taki, Yuu Kimura, Katsuhisa Nakatsuka, and Choitsu Sakamoto. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *Journal of Gastroenterology*, 46(1):78–85, July 2010. ISSN 0944-1174, 1435-5922.
- [86] G V Papatheodoridis, J Goulis, G Leandro, D Patch, and A K Burroughs. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology*, 30(3):612–622, September 1999. ISSN 0270-9139. PMID: 10462365.
- [87] I Kaare Tesdal, Thomas Filser, Christel Weiss, Eggert Holm, Christoph Dueber, and Werner Jaschke. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: adjunctive embolotherapy of gastroesophageal collateral vessels in the prevention of variceal rebleeding. *Radiology*, 236(1):360–367, July 2005. ISSN 0033-8419. PMID: 15955858.
- [88] Shuang Chen, Xiao Li, Bo Wei, Huan Tong, Ming-Guang Zhang, Zhi-Yin Huang, Jia-Wei Cao, and Cheng-Wei Tang. Recurrent variceal bleeding and shunt patency: Prospective randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone or combined with coronary vein embolization. *Radiology*, May 2013. ISSN 1527-1315. PMID: 23657891.
- [89] Jeanne M LaBerge. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt—role in treating intractable variceal bleeding, ascites, and hepatic hydrothorax. *Clin Liver Dis*, 10(3): 583–598, ix, August 2006. ISSN 1089-3261. PMID: 17162229.
- [90] Thomas D. Boyer and Ziv J. Haskal. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: Update 2009. *Hepatology*, 51(1):306–306, January 2010. ISSN 02709139.
- [91] Juan Carlos García-Pagán, Karel Caca, Christophe Bureau, Wim Laleman, Beate Appenrodt, Angelo Luca, Juan G. Abraldes, Frederik Nevens, Jean Pierre Vinel, and

- Joachim Mössner. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *New England Journal of Medicine*, 362(25):2370–2379, 2010.
- [92] Alberto Monescillo, Francisco Martínez-Lagares, Luis Ruiz-del Arbol, Angel Sierra, Clemencia Guevara, Elena Jiménez, José Miguel Marrero, Enrique Buceta, Juan Sánchez, Ana Castellot, Mónica Peñate, Ana Cruz, and Elena Peña. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*, 40(4):793–801, October 2004. ISSN 0270-9139. PMID: 15382120.
- [93] D Lebrech, N Giuily, A Hadengue, V Vilgrain, R Moreau, T Poynard, A Gadano, C Lassen, J P Benhamou, and S Erlinger. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. french group of clinicians and a group of biologists. *J. Hepatol.*, 25(2):135–144, August 1996. ISSN 0168-8278. PMID: 8878773.
- [94] Arun J Sanyal, Chris Genning, K Rajender Reddy, Florence Wong, Kris V Kowdley, Kent Benner, and Timothy McCashland. The north american study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology*, 124(3):634–641, March 2003. ISSN 0016-5085. PMID: 12612902.
- [95] Francesco Salerno, Manuela Merli, Oliviero Riggio, Massimo Cazzaniga, Valentina Valeriano, Massimo Pozzi, Antonio Nicolini, and Filippo Salvatori. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology*, 40(3):629–635, September 2004. ISSN 0270-9139. PMID: 15349901.
- [96] Alexander S. Rosemurgy, Emmanuel E. Zervos, Whalen C. Clark, Donald P. Thometz, Thomas J. Black, Bruce R. Zwiebel, Bruce T. Kudryk, L Shane Grundy, and Larry C. Carey. TIPS versus peritoneovenous shunt in the treatment of medically intractable ascites. *Annals of Surgery*, 239(6):883–891, June 2004. ISSN 0003-4932.
- [97] Agustín Albillos, Rafael Bañares, Mónica González, María-Vega Catalina, and Luis-Miguel Molinero. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *Journal of Hepatology*, 43(6):990–996, December 2005. ISSN 01688278.
- [98] Gennaro D’Amico, Angelo Luca, Alberto Morabito, Roberto Miraglia, and Mario D’amico. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 129(4):1282–1293, October 2005. ISSN 00165085.

- [99] Francesco Salerno, Calogero Cammà, Marco Enea, Martin Rössle, and Florence Wong. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: A meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 133(3):825–834, September 2007. ISSN 00165085.
- [100] K P Moore and G P Aithal. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 55 Suppl 6:vi1–12, October 2006. ISSN 1468-3288. PMID: 16966752.
- [101] A. L. Gerbes, T. Sauerbruch, and K. Dathe. S3-leitlinie» aszites, spontan bakterielle peritonitis, hepatorenales syndrom «. *Z Gastroenterol*, 49:780–7, 2011.
- [102] Renumathy Dhanasekaran, Jonathan K West, Patrick C Gonzales, Ram Subramanian, Samir Parekh, James R Spivey, Louis G Martin, and Hyun S Kim. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 105(3):635–641, March 2010. ISSN 1572-0241. PMID: 19904245.
- [103] V Siegerstetter, P Deibert, A Ochs, M Olschewski, H E Blum, and M Rössle. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13(5):529–534, May 2001. ISSN 0954-691X. PMID: 11396532.
- [104] V. Gulberg, I. Liss, M. Bilzer, T. Waggershauer, M. Reiser, and A. L. Gerbes. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion*, 66(2):127–130, 2002.
- [105] Z J Haskal and J Zuckerman. Resolution of hepatic hydrothorax after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. *Chest*, 106(4):1293–1295, October 1994. ISSN 0012-3692. PMID: 7924523.
- [106] Carlo Alessandria, Wilma Debernardi Venon, Alfredo Marzano, Claudio Barletti, Maurizio Fadda, and Mario Rizzetto. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14(12):1363–1368, December 2002. ISSN 0954-691X. PMID: 12468959.
- [107] J M Rodríguez-Laiz, R Bañares, A Echenagusia, M Casado, F Camuñez, F Pérez-Roldán, A de Diego, E Cos, and G Clemente. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on splanchnic and systemic hemodynamics, and hepatic function in patients with portal hypertension. preliminary results. *Dig. Dis. Sci.*, 40(10):2121–2127, October 1995. ISSN 0163-2116. PMID: 7587778.



- [108] F Wong, K Sniderman, P Liu, and L Blendis. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology*, 112(3):899–907, March 1997. ISSN 0016-5085. PMID: 9041252.
- [109] A Ginès, G Fernández-Esparrach, A Monescillo, C Vila, E Domènech, R Abecasis, P Angeli, L Ruiz-Del-Arbol, R Planas, R Solà, P Ginès, R Terg, L Inglada, P Vaqué, F Salerno, V Vargas, G Clemente, J C Quer, W Jiménez, V Arroyo, and J Rodés. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*, 111(4):1002–1010, October 1996. ISSN 0016-5085. PMID: 8831595.
- [110] Paolo Angeli, Florence Wong, Hugh Watson, and Pere Ginès. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*, 44(6):1535–1542, December 2006. ISSN 0270-9139. PMID: 17133458.
- [111] Elwaleed A Elhassan and Robert W Schrier. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including v2 receptor antagonists. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 20(2):161–168, March 2011. ISSN 1473-6543. PMID: 21252664.
- [112] P Ginés, T Berl, M Bernardi, D G Bichet, G Hamon, W Jiménez, J F Liard, P Y Martin, and R W Schrier. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*, 28(3):851–864, September 1998. ISSN 0270-9139. PMID: 9731583.
- [113] Maria-Carlota Londoño, Mónica Guevara, Antoni Rimola, Miquel Navasa, Pilar Taurà, Antoni Mas, Juan-Carlos García-Valdecasas, Vicente Arroyo, and Pere Ginès. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*, 130(4):1135–1143, April 2006. ISSN 0016-5085. PMID: 16618408.
- [114] J Graf and D Häussinger. Ion transport in hepatocytes: mechanisms and correlations to cell volume, hormone actions and metabolism. *J. Hepatol.*, 24 Suppl 1:53–77, 1996. ISSN 0168-8278. PMID: 8926370.
- [115] D. Haussinger, G. Kircheis, R. Fischer, F. Schliess, and S. vom Dahl. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J. Hepatol.*, 32(6):1035–1038, Jun 2000.
- [116] D. Haussinger. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*, 43(6):1187–1190, Jun 2006.
- [117] D. Haussinger and F. Schliess. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*, 57(8):1156–1165, Aug 2008.

- [118] Muhammad F Dawwas, James D Lewsey, James M Neuberger, and Alexander E Gimson. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl.*, 13(8):1115–1124, August 2007. ISSN 1527-6465. PMID: 17663412.
- [119] Byung Cheol Yun, W Ray Kim, Joanne T Benson, Scott W Biggins, Terry M Therneau, Walter K Kremers, Charles B Rosen, and Goran B Klintmalm. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology*, 49(5):1610–1615, May 2009. ISSN 1527-3350. PMID: 19402063.
- [120] W Ray Kim, Scott W Biggins, Walter K Kremers, Russell H Wiesner, Patrick S Kamath, Joanne T Benson, Erick Edwards, and Terry M Therneau. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N. Engl. J. Med.*, 359(10):1018–1026, September 2008. ISSN 1533-4406. PMID: 18768945.
- [121] Angelo Luca, Bernhard Angermayr, Guido Bertolini, Franz Koenig, Giovanni Vizzini, Martin Ploner, Markus Peck-Radosavljevic, Bruno Gridelli, and Jaime Bosch. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.*, 13(8):1174–1180, August 2007. ISSN 1527-6465. PMID: 17663415.
- [122] M Navasa, J Fernández, and J Rodés. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 31(7):616–625, October 1999. ISSN 1125-8055. PMID: 10604106.
- [123] R. Sola, M. Andreu, S. Coll, M. C. Vila, M. I. Oliver, and V. Arroyo. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. *Hepatology*, 21(2):340–344, Feb 1995.
- [124] O S Lin, S S Wu, Y Y Chen, and M S Soon. Bacterial peritonitis after elective endoscopic variceal ligation: a prospective study. *Am. J. Gastroenterol.*, 95(1):214–217, January 2000. ISSN 0002-9270. PMID: 10638586.
- [125] J Llach, J I Elizalde, J M Bordas, A Gines, M Almela, M Sans, F Mondelo, and J M Pique. Prospective assessment of the risk of bacteremia in cirrhotic patients undergoing lower intestinal endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 49(2):214–217, February 1999. ISSN 0016-5107. PMID: 9925701.
- [126] Jr Brown, R S, L Brumage, Jr Yee, H F, J R Lake, J P Roberts, and K A Somberg. Enterococcal bacteremia after transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS). *Am. J. Gastroenterol.*, 93(4):636–639, April 1998. ISSN 0002-9270. PMID: 9576462.

- [127] P Deibert, S Schwarz, M Olschewski, V Siegerstetter, H E Blum, and M Rössle. Risk factors and prevention of early infection after implantation or revision of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a randomized study. *Dig. Dis. Sci.*, 43(8): 1708–1713, August 1998. ISSN 0163-2116. PMID: 9724157.
- [128] M. Cohnen, R. L&#x000FC;then, W. D&#x000E4;ubener, A. Saleh, J. Bode, D. H&#x000E4;ussinger, and U. M&#x000F6;dder. Prädiktive parameter infektiologischer komplikationen bei patienten nach TIPSS-Anlage. *Der Radiologe*, 43(2): 155–160, February 2003. ISSN 0033-832X, 1432-2102.
- [129] M Malinchoc, P S Kamath, F D Gordon, C J Peine, J Rank, and P C ter Borg. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4):864–871, April 2000. ISSN 0270-9139. PMID: 10733541.
- [130] P S Kamath, R H Wiesner, M Malinchoc, W Kremers, T M Therneau, C L Kosberg, G D’Amico, E R Dickson, and W R Kim. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2):464–470, February 2001. ISSN 0270-9139. PMID: 11172350.
- [131] Aaron Montgomery, Hector Ferral, Rajiv Vasani, and Darren W Postoak. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 28(3):307–312, June 2005. ISSN 0174-1551. PMID: 15886944.
- [132] Hector Ferral, Rajiv Vasani, Kermit V Speeg, Samuel Serna, Carmen Young, Darren W Postoak, Michael H Wholey, and C Alex McMahan. Evaluation of a model to predict poor survival in patients undergoing elective TIPS procedures. *J Vasc Interv Radiol*, 13(11):1103–1108, November 2002. ISSN 1051-0443. PMID: 12427809.
- [133] Francesco Salerno, Manuela Merli, Massimo Cazzaniga, Valentina Valeriano, Plinio Rossi, Andrea Lovaria, Daniele Meregaglia, Antonio Nicolini, Lorenzo Lubatti, and Oliviero Riggio. MELD score is better than child-pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J. Hepatol.*, 36(4):494–500, April 2002. ISSN 0168-8278. PMID: 11943420.
- [134] Michael Schepke, Felix Roth, Rolf Fimmers, Karl August Brensing, Thomas Sudhop, Hans H Schild, and Tilman Sauerbruch. Comparison of MELD, child-pugh, and emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am. J. Gastroenterol.*, 98(5):1167–1174, May 2003. ISSN 0002-9270. PMID: 12809844.

- [135] Karl August Brensing, Peter Raab, Jochen Textor, Johannes Görich, Peter Schiedermaier, Holger Strunk, Dieter Paar, Michael Schepke, Thomas Sudhop, Ulrich Spengler, Hans Schild, and Tilman Sauerbruch. Prospective evaluation of a clinical score for 60-day mortality after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: Bonn TIPSS early mortality analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14(7):723–731, July 2002. ISSN 0954-691X. PMID: 12169980.
- [136] N Chalasani, W S Clark, L G Martin, J Kamean, M A Khan, N H Patel, and T D Boyer. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology*, 118(1):138–144, January 2000. ISSN 0016-5085. PMID: 10611162.
- [137] Dheeraj K Rajan, Ziv J Haskal, and Timothy W I Clark. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 13(2 Pt 1):155–161, February 2002. ISSN 1051-0443. PMID: 11830621.
- [138] D Patch, V Nikolopoulou, A McCormick, R Dick, A Armonis, G Wannamethee, and A Burroughs. Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. *J. Hepatol.*, 28(3):454–460, March 1998. ISSN 0168-8278. PMID: 9551684.
- [139] Bernhard Angermayr, Manfred Cejna, Franz Koenig, Franz Karnel, Franz Hackl, Alfred Gangl, and Markus Peck-Radosavljevic. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology*, 38(4):1043–1050, October 2003. ISSN 0270-9139. PMID: 14512892.
- [140] José Barrio, Cristina Ripoll, Rafael Bañares, Antonio Echenagusia, María-Vega Catalina, Fernando Camúñez, Gonzalo Simó, and Leandro Santos. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol*, 55(1):120–124, July 2005. ISSN 0720-048X. PMID: 15950109.
- [141] M. Cazzaniga, F. Salerno, G. Pagnozzi, E. Dionigi, S. Visentin, I. Cirello, D. Meregaglia, and A. Nicolini. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, 56(6):869–875, June 2007. ISSN 0017-5749.
- [142] Erwin Biecker, Iris Hausdörfer, Frank Grünhage, Holger Strunk, and Tilman Sauerbruch. Critical flicker frequency as a marker of hepatic encephalopathy in patients

- before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Digestion*, 83(1-2): 24–31, 2011. ISSN 1421-9867, 0012-2823.
- [143] O Riggio, M Merlli, G Pedretti, R Servi, P Meddi, R Lionetti, P Rossi, M Bezzi, F Salvatori, U Ugolotti, F Fiaccadori, and L Capocaccia. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. incidence and risk factors. *Dig. Dis. Sci.*, 41(3):578–584, March 1996. ISSN 0163-2116. PMID: 8617139.
- [144] Z Hassoun, M Deschênes, M Lafortune, M P Dufresne, P Perreault, L Lepanto, D Gianfelice, B Bui, and G Pomier-Layrargues. Relationship between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.*, 96(4):1205–1209, April 2001. ISSN 0002-9270. PMID: 11316171.
- [145] Oliviero Riggio, Stefania Angeloni, Filippo Maria Salvatori, Adriano De Santis, Federica Cerini, Alessio Farcomeni, Adolfo Francesco Attili, and Manuela Merli. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am. J. Gastroenterol.*, 103(11):2738–2746, November 2008. ISSN 1572-0241. PMID: 18775022.
- [146] K A Somberg, J L Riegler, J M LaBerge, M M Doherty-Simor, P Bachetti, J P Roberts, and J R Lake. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am. J. Gastroenterol.*, 90(4):549–555, April 1995. ISSN 0002-9270. PMID: 7717309.
- [147] Plinio Rossi, Filippo M Salvatori, Fabrizio Fanelli, Mario Bezzi, Michele Rossi, Giulia Marcelli, Daniela Pepino, Oliviero Riggio, and Roberto Passariello. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology*, 231(3):820–830, June 2004. ISSN 0033-8419. PMID: 15118117.
- [148] Ming Bai, Guo-hong Han, Shan-shan Yuan, Zhan-xin Yin, Chuang-ye He, Jian-hong Wang, Xing-shun Qi, Jing Niu, Wen-gang Guo, Kai-Chun Wu, and Dai-Ming Fan. [early hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: the risk factors and long-time survival]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 19(7):498–501, July 2011. ISSN 1007-3418. PMID: 22152239.
- [149] Oliviero Riggio, Silvia Nardelli, Federica Moscucci, Chiara Pasquale, Lorenzo Ridola, and Manuela Merli. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosyste-

- mic shunt. *Clin Liver Dis*, 16(1):133–146, February 2012. ISSN 1557-8224. PMID: 22321469.
- [150] S. Masson, H. A. Mardini, J. D. Rose, and C. O. Record. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM*, 101(6):493–501, Jun 2008.
- [151] Zhiping Yang, Guohong Han, Qiong Wu, Xiaofei Ye, Zhichao Jin, Zhanxin Yin, Xingshun Qi, Ming Bai, Kaichun Wu, and Daiming Fan. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: A meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(11):1718–1725, November 2010. ISSN 08159319.
- [152] Claudio Vignali, Irene Bargellini, Maurizio Grosso, Giovanni Passalacqua, Franco Maglione, Fulvio Pedrazzini, Pietro Filauri, Raffaella Niola, Roberto Cioni, and Pasquale Petruzzi. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: results of an italian multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*, 185(2):472–480, August 2005. ISSN 0361-803X. PMID: 16037523.
- [153] Dhiraj Tripathi, James Ferguson, Holly Barkell, Kim Macbeth, Hamish Ireland, Doris N Redhead, and Peter C Hayes. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18(3):225–232, March 2006. ISSN 0954-691X. PMID: 16462534.
- [154] O Riggio, A Masini, C Efrati, F Nicolao, S Angeloni, Filippo M Salvatori, M Bezzi, Adolfo F Attili, and M Merli. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J. Hepatol.*, 42(5):674–679, May 2005. ISSN 0168-8278. PMID: 15826716.
- [155] N Kochar, D Tripathi, H Ireland, D N Redhead, and P C Hayes. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) modification in the management of post-TIPSS refractory hepatic encephalopathy. *Gut*, 55(11):1617–1623, November 2006. ISSN 0017-5749. PMID: 16571635.
- [156] Z J Haskal, C Cope, M C Soulen, R D Shlansky-Goldberg, R A Baum, and D C Redd. Intentional reversible thrombosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiology*, 195(2):485–488, May 1995. ISSN 0033-8419. PMID: 7724771.
- [157] Jr Kerlan, R K, J M LaBerge, E L Baker, J P Wack, M Marx, K A Somberg, R L Gordon, and E J Ring. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional

- occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol*, 6(6): 917–921, December 1995. ISSN 1051-0443. PMID: 8850669.
- [158] D Tripathi, H F Lui, A Helmy, K Dabos, E Forrest, A J Stanley, R Jalan, D N Redhead, and P C Hayes. Randomised controlled trial of long term portographic follow up versus variceal band ligation following transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for preventing oesophageal variceal rebleeding. *Gut*, 53(3):431–437, March 2004. ISSN 0017-5749. PMID: 14960530.
- [159] P Sauer, L Theilmann, S Herrmann, T Bruckner, T Roeren, G Richter, W Stremmel, and A Stiehl. Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a randomized trial. *Hepatology*, 24(6):1433–1436, December 1996. ISSN 0270-9139. PMID: 8938176.
- [160] Z J Haskal, J W Carroll, J E Jacobs, P H Arger, D Yin, B G Coleman, J E Langer, S E Rowling, and H L Nisenbaum. Sonography of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: detection of elevated portosystemic gradients and loss of shunt function. *J Vasc Interv Radiol*, 8(4):549–556, August 1997. ISSN 1051-0443. PMID: 9232569.
- [161] R Y Kanterman, M D Darcy, W D Middleton, K M Sterling, S A Teefey, and T K Pilgram. Doppler sonography findings associated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt malfunction. *AJR Am J Roentgenol*, 168(2):467–472, February 1997. ISSN 0361-803X. PMID: 9016228.
- [162] Caitlin E Carr, Catherine M Tuite, Michael C Soulen, Richard D Shlansky-Goldberg, Timothy W I Clark, Jeffrey I Mondschein, Andrew Kwak, Aalpen A Patel, Beverly G Coleman, and Scott O Trerotola. Role of ultrasound surveillance of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the covered stent era. *J Vasc Interv Radiol*, 17(8): 1297–1305, August 2006. ISSN 1051-0443. PMID: 16923976.
- [163] Douglas Lake, Marcelo Guimaraes, Susan Ackerman, Christopher Hannegan, Claudio Schonholz, J Bayne Selby, and Renan Uflacker. Comparative results of doppler sonography after TIPS using covered and bare stents. *AJR Am J Roentgenol*, 186(4):1138–1143, April 2006. ISSN 0361-803X. PMID: 16554593.
- [164] Bjorn I. Engstrom, Jeffrey J. Horvath, Paul V. Suhocki, Alastair D. Smith, Barbara S. Hertzberg, Tony P. Smith, and Charles Y. Kim. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Accuracy of ultrasound in detecting shunt malfunction. *American Journal of Roentgenology*, 200(4):904–908, April 2013. ISSN 0361-803X, 1546-3141.
- [165] H O Conn, N D Grace, J Bosch, R J Groszmann, J Rodés, S C Wright, D S Matloff, G Garcia-Tsao, R L Fisher, and M Navasa. Propranolol in the prevention of the first

- hemorrhage from esophagogastric varices: A multicenter, randomized clinical trial. the boston-new haven-barcelona portal hypertension study group. *Hepatology*, 13(5): 902–912, May 1991. ISSN 0270-9139. PMID: 2029994.
- [166] P A McCormick, R Dick, E B Panagou, J K Chin, L Greenslade, N McIntyre, and A K Burroughs. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting as salvage treatment for uncontrolled variceal bleeding. *Br J Surg*, 81(9):1324–1327, September 1994. ISSN 0007-1323. PMID: 7953401.
- [167] A J Sanyal, A M Freedman, P P Purdum, M L Shiffman, and V A Luketic. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 23(1):32–39, January 1996. ISSN 0270-9139. PMID: 8550045.
- [168] Hwan-Hoon Chung, Mahmood K Razavi, Daniel Y Sze, Joan K Frisoli, Stephen T Kee, Michael D Dake, Jeffrey C Hellinger, and Byung-Chul Kang. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 23(1):95–101, January 2008. ISSN 1440-1746. PMID: 18171347.
- [169] Roberto de Franchis. Evolving consensus in portal hypertension. report of the baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.*, 43(1):167–176, July 2005. ISSN 0168-8278. PMID: 15925423.
- [170] B Petersen, B T Uchida, H Timmermans, F S Keller, and J Rosch. Intravascular US-guided direct intrahepatic portacaval shunt with a PTFE-covered stent-graft: feasibility study in swine and initial clinical results. *J Vasc Interv Radiol*, 12(4):475–486, April 2001. ISSN 1051-0443. PMID: 11287535.
- [171] S Hirota, S Matsumoto, M Tomita, M Sako, and M Kono. Retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Radiology*, 211(2):349–356, May 1999. ISSN 0033-8419. PMID: 10228513.
- [172] Yoshitaka Takuma, Kazuhiro Nouse, Yasuhiro Makino, Syunsuke Saito, and Yasushi Shiratori. Prophylactic balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices in compensated cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 3(12):1245–1252, December 2005. ISSN 1542-3565. PMID: 16361051.



## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. D. Häussinger für die Unterstützung und Möglichkeit zur Promotion in seiner Klinik. Besonderer Dank geht an Prof. Dr. Johannes G. Bode für die großzügige, herzliche und außergewöhnliche Betreuung. Ebenso danke ich Dr. Mark Foede und Dr. Sebastian Mallach für Hilfe bei der Einarbeitung in die Thematik und für die Bereitstellung der Zugangsdaten in die elektronische Patientenverwaltungssoftware und Herrn Dr. Lanzman für die Arbeit als Korreferent. Dem gesamten Team des radiologischen Instituts der Uniklinik Düsseldorf danke ich, auch den MTRAs und besonders Herrn Dr. Blondin, da sie mich mehrfach an TIPS Implantationen haben teilhaben lassen und mir dabei bereitwillig Auskunft gaben. Zudem danke ich Herrn Dr. Kircheis und Herrn Plate, die mir bei der Sammlung der CFF-Werte geholfen haben. Dem Team im MNR-Archiv und Zentralarchiv danke ich für geduldige Erklärungen und Hilfe bei der Akteneinsicht. Für die Beratung in statistischen Fragen geht mein Dank an Dr. Martin Ostapczuk und Sebastian Ullrich und für Unterstützung bei der Formatierung an Dr. Daniel Pozzi. Zudem bedanke ich mich bei meinem Partner Jan Steffen Adlunger und meiner gesamten Familie.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist. Die hier vorgelegte Dissertation ist nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden.

Svenja Imig