

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

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Tom Lüdde

Erfassung des Therapieerfolgs und Identifikation prognostischer Parameter für den Therapieerfolg bei transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Anlage

Dissertation

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

vorgelegt von

Agathe Genoveva Vogel (geb. Pijanowski)

2021

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Bode

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Julia Reifenberger

Für meinen Papa

I Zusammenfassung (deutsch)

Die TIPS-Anlage stellt eine minimal-invasive Technik dar, über die der portalvenöse Druck effizient gesenkt werden kann und die daher bei Versagen konservativer Therapien eine wichtige Therapieoption darstellt. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, aufbauend einer vorangehenden Arbeit, die retrospektive Erfassung des Therapieerfolgs, sowie die Identifikationen potenzieller Prädiktoren für ein Therapieansprechen.

Hierzu wurden sämtliche Patienten, bei denen am Universitätsklinikum Düsseldorf von Mai 2005 bis Februar 2017 eine TIPS-Anlage erfolgte und die über mindestens drei Monate ambulant nachbetreut wurden, erfasst. Insgesamt erfolgten in diesem Zeitraum 363 Neuanlagen eines TIPS. Hiervon wurden 191 Patienten für mindestens drei Monate nachbeobachtet. Von diesen erfolgte bei 146 Patienten die Anlage zur Therapie eines refraktären Aszites, bei 45 Patienten zur Prophylaxe einer Rezidivblutung aus Varizen.

Bei der Gruppe, die über drei Monate nachbeobachtet werden konnte, kam es nach TIPS-Anlage innerhalb von drei Monaten zu einem signifikanten Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, der glomerulären Filtrationsrate, des Gesamteiweißes und des Albumins, sowie zu einem Abfall der Konzentration des Serumkreatinins, des Harnstoffs und des C reaktiven Proteins im Serum. Darüber hinaus kam es bei den Patienten, die über mehr als zwölf bzw. 24 Monate nachbeobachtet wurden zu einer signifikanten Verbesserung des *Child Pugh Scores*. Eine effektive Therapie des Aszites konnte bei 76,8% (106 von 138) der Patienten erreicht werden, bei denen die Anlage aufgrund von therapierefraktären Aszites erfolgte. Bei 96,4% der Patienten, bei denen die Anlage aufgrund von Varizenblutung durchgeführt wurde, wurde eine Re-Blutung verhindert.

Als potenzielle Prädiktoren für das Therapieansprechen bei Aszites konnte der Stentdurchmesser (p-Wert 0,001; OR 0,49), sowie die Konzentration des Harnstoffs im Serum (p-Wert 0,018; OR 0,98) ermittelt werden. Hinsichtlich des Therapieansprechens zur Prophylaxe von Varizenblutung konnte letztlich kein Prädiktor ermittelt werden. Lediglich im Hinblick auf die Reduktion der Ausprägung

von Ösophagusvarizen ergab sich ein tendenziell besseres Therapieansprechen bei Verwendung von gecoverten Stents (p-Wert 0,100; OR 4,25).

Übereinstimmend mit der Literatur belegen die Ergebnisse, dass die TIPS-Anlage ein effizientes Verfahren zur Therapie von refraktärem Aszites und zur Prophylaxe von Varizenblutungen darstellt. Hinsichtlich des Therapieansprechens bei therapierefraktären Aszites scheinen der Stentdurchmesser, sowie die Harnstoffkonzentration im Serum der Patienten vor TIPS-Anlage als prädiktive Parameter geeignet zu sein.

II Zusammenfassung (englisch)

The TIPS system is a minimally invasive technique that can efficiently reduce portal venous pressure and is therefore an important therapeutic option if conservative therapies fail. The aim of the present study was, based on a previous study, the retrospective assessment of treatment success and the identification of potential predictors of treatment response.

For this purpose, all patients who underwent TIPS at the University Hospital Düsseldorf from May 2005 to February 2017, and who were followed up on an outpatient basis for at least three months, were recorded. A total of 363 new TIPS systems were performed during this period. Of these, 191 patients were followed up for at least three months. Of these, 146 patients were treated for refractory ascites and 45 for the prevention of recurrent bleeding from varices.

In the group that was followed for three months, there was a significant increase in serum sodium concentration, glomerular filtration rate, total protein and albumin, and a decrease in serum creatinine, urea and C-reactive protein within three months after TIPS. In addition, there was a significant improvement in the Child Pugh Score in patients who were followed up for more than twelve and 24 months, respectively. Effective treatment of ascites was achieved in 76,8% (106 of 138) of patients with refractory ascites. Re-bleeding was prevented in 96,4% of patients where the procedure was performed because of variceal bleeding.

Stent diameter (p-value 0,001; OR 0,49) and serum urea concentration (p-value 0,018; OR 0,98) were identified as potential predictors of treatment response to ascites. Finally, no predictor could be determined for the response to therapy to prevent variceal bleeding. Only with regard to the reduction of the incidence of esophageal varices, a tendency towards a better therapy response was observed when using covered stents (p-value 0,100; OR 4,25).

Consistent with the literature, the results show that the TIPS system is an efficient procedure for the therapy of refractory ascites and prophylaxis of variceal bleeding. The stent diameter and the urea concentration in the serum of the patients before TIPS seems to be a suitable predictive parameter for the response to therapy of refractory ascites.

III Abkürzungen

AASLD	<i>American Association of the Study of Liver Disease</i>
Abb.	Abbildung
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
CFF	<i>Critical Flicker Frequency</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EVL	<i>Endoscopic variceal ligation</i>
GAVE	<i>Gastric Antral Vascular Ectasia</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
HVPG	<i>hepatic venous pressure gradient</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
kPa	Kilopascal
LVP	<i>large-volume paracentesis</i>
m	Meter
M	Monat
mÄq	Milliäquivalent
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
NAFLD	<i>nonalcoholic fatty liver disease</i>
NSBB	<i>Non-Selective Beta-Blockers</i>
OR	Odds Ratio
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PBC	Primär Biliäre Cholangitis
prae	vor
proBNP	<i>pro brain natriuretic Peptide</i>
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PV	Portalvenös
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SNS	sympathisches Nervensystem
TIPS	<i>Transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>

IV Inhaltsverzeichnis

I	Zusammenfassung (deutsch)	I
II	Zusammenfassung (englisch).....	III
III	Abkürzungen	IV
IV	Inhaltsverzeichnis	V
1	Einleitung.....	1
1.1	Lebererkrankungen	1
1.1.1	Epidemiologische Angaben zu chronischen Lebererkrankungen ...	1
1.1.2	Leberanatomie und deren Gefäßsituation	2
1.1.3	Leberzirrhose als mögliche Endstrecke von chronisch entzündlichen Lebererkrankungen	2
1.1.4	Portale Hypertonie.....	5
1.1.5	Komplikationen der portalen Hypertonie bei Leberzirrhose	7
1.1.5.1	Varizen und Varizenblutungen	8
1.1.5.2	Aszites	12
1.1.5.3	Hepatorenales Syndrom	14
1.1.6	Transjugulär intrahepatisch portosystemischer Shunt.....	16
2	Fragestellung.....	19
3	Patientenkollektiv und Material	20
3.1	Gesamtes Patientenkollektiv	20
3.2	Nachbetreutes Patientenkollektiv	23
3.3	Therapieerfolg.....	25
3.4	Datengewinnung und Statistik.....	26
4	Ergebnisse.....	28
4.1	Gruppeneinteilung.....	28
4.1.1	Nachbetreutes Gesamtkollektiv (G1).....	28
4.1.2	Aszites (G2).....	29
4.1.3	Reblutung (G3).....	30
4.2	Einfluss der TIPS-Anlage	31
4.2.1	Einfluss der TIPS-Anlage auf den portalvenösen-Fluss	31
4.2.2	Einfluss der TIPS-Anlage auf Elektrolyte und hepatorenenalen Reflex	32

4.2.3	Einfluss der TIPS-Anlage auf Eiweiße und einzelne Serumkomponenten	36
4.2.4	Einfluss der TIPS-Anlage auf einzelne Blutkomponenten	39
4.2.5	Einfluss der TIPS-Anlage auf die Konzentration des Bilirubins	41
4.2.6	Einfluss der TIPS-Anlage auf <i>pro brain natriuretic Peptide</i> (ProBNP)	42
4.2.7	Einfluss der TIPS-Anlage auf <i>Child Pugh</i> und <i>MELD Score</i>	43
4.2.8	Einfluss der TIPS-Anlage auf Aszites und Pleuraerguss	46
4.3	Betrachtung der prognostischen Parameter (Prädiktoren)	50
4.3.1	Reduktion von Aszites, Parazentesen, Pleuraerguss, Pleurapunktion, portalvenösen Fluss und Kreatinin-konzentration	50
4.3.2	Reduktion der Ösophagusvarizen	59
4.3.3	Reduktion der Reblutungsanzahl.....	60
4.4	Identifikation prognostischer Parameter	61
5	Diskussion	62
5.1	Erfassung des Therapieerfolgs der TIPS-Anlage.....	62
5.2	Identifikation potenzieller Prädiktoren für das Therapieansprechen....	71
5.3	Limitationen.....	74
5.4	Schlussfolgerung	77
6	Anhang	78
7	Literaturverzeichnis.....	94
	Danksagung	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispielhafte Ursachen der portalen Hypertonie	7
Tabelle 2: Kontraindikationen der TIPS-Anlage	18
Tabelle 3: Details zum Gesamtkollektiv	22
Tabelle 4: Laborparameter <i>prae</i> TIPS-Anlage	25
Tabelle 5: Übersicht Merkmale der einzelnen Gruppen	28
Tabelle 6: Übersicht der Stentarten	29
Tabelle 7: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv (G1).....	29
Tabelle 8: Übersicht Patientengruppe mit Aszites (G2).	30
Tabelle 9: Deskriptive Statistik Patientengruppe mit Aszites (G2)	30
Tabelle 10: Übersicht Patientengruppe mit Blutungen (G3)	31
Tabelle 11: Deskriptive Statistik Patientengruppe mit Blutungen (G3).....	31
Tabelle 12: Veränderungen „Aszites“ im Kollektiv mit Aszites (G2)	48
Tabelle 13: Veränderungen „Pleuraerguss“ im Kollektiv mit Aszites (G2)	49
Tabelle 14: Übersicht über Reduktion „Aszites“	50
Tabelle 15: Univariable Analyse für Reduktion „Aszites“	51
Tabelle 16: Multivariable Analyse für Reduktion „Aszites“	51
Tabelle 17: Übersicht über Reduktion „Kreatinin“	52
Tabelle 18: Univariable Analyse für Reduktion „Kreatinin“	52
Tabelle 19: Multivariable Analyse für Reduktion „Kreatinin“	53
Tabelle 20: Übersicht über Reduktion „Parazentesen“	54
Tabelle 21: Univariable Analyse für Reduktion „Parazentesen“	54
Tabelle 22: Multivariable Analyse für Reduktion „Parazentesen“	55
Tabelle 23: Übersicht Reduktion „Pleuraerguss“	55
Tabelle 24: Univariable Analyse für Reduktion „Pleuraerguss“	55
Tabelle 25: Multivariable Analyse für Reduktion „Pleuraerguss“	56
Tabelle 26: Übersicht Reduktion „Pleurapunktion“	56
Tabelle 27: Univariable Analyse für Reduktion „Pleurapunktion“	56
Tabelle 28: Multivariable Analyse für Reduktion „Pleurapunktion“	57
Tabelle 29: Übersicht Steigerung „portalvenöser Fluss“.....	58
Tabelle 30: Univariable Analyse für Steigerung „portalvenöser Fluss“	59
Tabelle 31: Multivariable Analyse für Steigerung „portalvenöser Fluss“	59
Tabelle 32: Übersicht Reduktion „Ösophagusvarizen“	60
Tabelle 33: Univariable Analyse für Reduktion „Ösophagusvarizen“	60
Tabelle 34: Multivariable Analyse für Reduktion „Ösophagusvarizen“	60
Tabelle 35: Übersicht Reduktion „Reblutungsanzahl“	61

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung der Shunt Positionierung in der Leber ...	18
Abb. 2:	Signifikante Veränderungen der PV-Flussrate im Gesamtkollektiv vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	32
Abb. 3:	Signifikante Veränderungen der Natriumkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)	34
Abb. 4:	Signifikante Veränderungen der Kreatininkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)	34
Abb. 5:	Signifikante Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3).	35
Abb. 6:	Signifikante Veränderungen der Harnstoffkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)	35
Abb. 7:	Signifikante Veränderungen der Gesamteiweißkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	37
Abb. 8:	Signifikante Veränderungen der Albuminkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	38
Abb. 9:	Signifikante Veränderungen der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	38
Abb. 10:	Signifikante Veränderungen des Quick-Wertes vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	39
Abb. 11:	Signifikante Veränderungen des INR-Wertes vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)	39
Abb. 12:	Signifikante Veränderungen der Leukozytenkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	40
Abb. 13:	Signifikante Veränderungen der Thrombozytenkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2).	41
Abb. 14:	Signifikante Veränderungen der Bilirubinkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	42
Abb. 15:	Signifikante Veränderungen der ProBNP Konzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)	43
Abb. 16:	Signifikante Veränderungen der Child-Pugh-Punkte vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)	45
Abb. 17:	Signifikante Veränderungen der Child-Pugh-Kategorie vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)	46
Abb. 18:	Signifikante Veränderungen des <i>MELD Scores</i> vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)	46

1 Einleitung

1.1 Lebererkrankungen

1.1.1 Epidemiologische Angaben zu chronischen Lebererkrankungen

Der Begriff „Chronische Lebererkrankungen“ umfasst eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen, die zu einer chronischen Lebererkrankung führen und dadurch potenzielle Verursacher für die Entwicklung einer Fibrose oder Zirrhose, sowie entsprechender Komplikationen sein können. Hierbei lässt sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland feststellen. Für das Jahr 2018 wurden in Deutschland 88.023 Fälle von Lebererkrankungen registriert, die sich in stationärer Behandlung befanden (1). Zudem konnten deutschlandweit 23.092 Fälle von Leberfibrose und Leberzirrhose registriert werden (2). Die Dunkelziffer ist vermutlich höher. 1998 wurde geschätzt, dass in Deutschland vier bis fünf Millionen Menschen an einer Lebererkrankung leiden (3). Eine häufige Ursache hierfür ist ein übermäßiger Alkoholkonsum, wodurch es zur alkoholischen Leberkrankheit kommen kann (4). Die Lebenszeit verkürzt sich dadurch im Schnitt um 23 Jahre (3). Eine andere mögliche Ursache wird als nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zusammengefasst und reicht von einer Steatosis hepatis bis zur nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) (5). Ungesunde Lebensweisen, die keinen Alkoholmissbrauch beinhalten, begünstigen diese Leberveränderungen. Adipositas und Diabetes mellitus gelten als entscheidende Risikofaktoren (6). Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch im Hinblick auf die Prävalenz der Adipositas eine Zunahme zu verzeichnen ist. So waren im Jahr 2017 gerundet 15% der Frauen und 18% der Männer mit einem BMI > 30 in Deutschland adipös (7, 8). Eine NASH wiederum kann die Entstehung einer Leberfibrose und eine maligne hepatische Entartung begünstigen (5).

Im Jahr 2018 lag die Sterblichkeitsrate an Lebererkrankungen in Deutschland bei 15.778 Personen beziehungsweise (bzw.) 19,0 Sterbefällen pro 100.000 Einwohner (9). Im Geschlechtsvergleich versterben mehr Männer als Frauen an den Folgen einer Lebererkrankung (3).

1.1.2 Leberanatomie und deren Gefäßsituation

Die Leber gilt als zentrales Organ des Stoffwechsels und der Entgiftung. Über die im mittleren Durchschnitt 3 mm durchmessende Arteria hepatica wird die Leber mit ca. 400 ml/min arteriellem Blut versorgt. Der venöse Zufluss mit ca. 1200 ml/min erfolgt aus den kapillären Gefäßen des Verdauungssystems und der Milz über die 7-16 mm durchmessende Vena portae (10, 11).

Von der Vena portae fließt das Blut über die Venae interlobulares in die Lebersinusoiden. Diese sind Teil der Glisson-Trias und verlaufen zwischen den Hepatozyten von peripher nach zentral. Während das Pfortaderblut langsam durch den Blutsinus hindurchfließt, treten die im Pfortaderblut enthaltenen gelösten Nährstoffe und Giftstoffe mit den entsprechenden Zellen in Kontakt. Anschließend münden die Lebersinusoiden in einer Vena centralis. Schlussendlich fließt das Blut über Venae hepaticae in die Vena cava inferior, von wo aus es über das Herz-Lungen-System mit Sauerstoff aufgesättigt wird (10).

1.1.3 Leberzirrhose als mögliche Endstrecke von chronisch entzündlichen Lebererkrankungen

Unter einer Leberzirrhose werden Faservermehrungen und knotige Regenerationen verstanden, die durch unterschiedliche Noxen hervorgerufen werden. Mögliche Ursachen sind angeborene Stoffwechseldefekte (z.B. Hämochromatose), toxische Einflüsse (z.B. Alkohol und Medikamente wie z.B. Methotrexat), Virusinfektionen (z.B. Hepatitis), cholestatische (z.B. Primär Biliäre Cholangitis) oder vaskuläre (z.B. Budd-Chiari-Syndrom) Erkrankungen (12). Im Verlauf des chronischen Entzündungsprozesses und dem hierdurch hervorgerufenen bindegewebigen Umbau wird die physiologische Leberlappenarchitektur verändert. Neben einer zehnfachen Zunahme des extrazellulären Anteils der Leber werden bindegewebige Brücken einerseits zwischen Portalfeldern untereinander und andererseits zwischen Portalfeldern und Zentralvenen gebildet. Im Bereich dieser Brücken sorgen Shunts zwischen portalen und systemischen Gefäßen für eine Umgehung des Leberparenchyms. Wobei bei zunehmendem fibrotischen Umbau das extrahepatische Shuntvolumen ebenfalls zunimmt. Durch die charakteristische Regenerationsfähigkeit der Leber kommt es zur Bildung von Regeneratknoten (13).

Neben der strukturellen Zerstörung der physiologischen Leberarchitektur werden die Leberfunktionen im Verlauf zunehmend eingestellt. Dies betrifft unter anderem die Synthese eines Großteils der Serumbestandteile einschließlich des Albumins und Vitamin K abhängiger Gerinnungsfaktoren, den Stoffwechsel und die Entgiftungsfunktion, wie z.B. den Ammoniakstoffwechsel. Das im Magen-Darm-Trakt anfallende Ammoniak wird physiologischer Weise einerseits über den Harnstoffzyklus, welcher sich in den periportalen Hepatozyten befindet, zu Harnstoff umgewandelt. Andererseits findet in den perivenösen Hepatozyten die Umwandlung in Glutamin mittels Glutaminsynthetase statt (14). Durch zirrhotische Veränderungen der Leber ist dieser Vorgang in den Hepatozyten nicht mehr suffizient und das Ammoniak gelangt über portosystemische Shunts in den systemischen Kreislauf. Kompensatorisch versucht der Körper das Ammoniak extrahepatisch zerebral und muskulär zu verstoffwechseln. Für die zerebrale und muskuläre Verstoffwechslung ist die oben genannte Glutaminbildung entscheidend. Die hepatischen Veränderungen bewirken eine Aktivitätsabnahme der hepatischen (p-Wert < 0,01) und zerebralen (p-Wert < 0,05) Glutaminsynthetase einerseits und eine Aktivitätssteigerung der skelettalen (p-Wert < 0,05) Glutaminsynthetase andererseits (15).

Besteht aufgrund der Anamnese oder aufgrund von typischen Leberhautzeichen wie Ikterus, Spider naevi, Lacklippe/ -zunge, Palmar-/ Plantarerythem der Verdacht auf Leberzirrhose, dann muss diesem nachgegangen werden. Eine ausführliche Anamnese kann Aufschluss über die Ätiologie und über mögliche Risikofaktoren geben. Dabei ist besonders auf einen regelmäßigen Alkoholkonsum, Infektionskrankheiten wie Hepatitis, die Einnahme von hepatotoxischen Substanzen und auf die Medikamentenanamnese zu achten. Eine Zunahme des Bauchumfanges kann ebenfalls erste Hinweise auf hepatologische Erkrankungen geben. Palpatorisch ist der Befund einer Hepatosplenomegalie als Folge der portalen Hypertonie möglich. Auffälligkeiten in der Laboruntersuchung, wie eine Thrombozytopenie, Hypoalbuminämie, Hyperbilirubinämie oder eine erhöhte *International Normalized Ratio* (INR-Wert), können auf eine inadäquat funktionierende Leber hinweisen. Dagegen lassen die im Serum des Patienten bestimmten Konzentrationen der Aspartat-Aminotransferase und der Alanin-Aminotransferase keine Aussage zu, ob eine Leberzirrhose vorliegt oder nicht.

Sie können bei Vorliegen einer Leberzirrhose verändert, aber in einem relevanten Teil der Fälle auch normwertig sein. Anschließend stehen bildgebende Verfahren zur Verfügung. Standardmäßig wird die Oberbauchsonographie durchgeführt, bei der neben der Beurteilung der Leber auch eine Splenomegalie, portale Hypertonie und Aszites diagnostiziert werden können. Bei schlechten Schallbedingungen ist eine computertomographische (CT) oder magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchung des Abdomens eine adäquate Alternative. Bedacht werden muss jedoch die hohe Strahlenbelastung bei computertomographischen Untersuchungen.

Eine Einteilung der Leberzirrhose in deren Schweregrade kann mithilfe des *Child Pugh Scores* erfolgen. Mithilfe des ursprünglichen *Child Pugh Turcotte Scores* aus dem Jahre 1964 sollte die Sterblichkeit bei Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, prognostiziert werden können. Child und Turcotte wollten somit Patienten selektieren, die von einer operativen portalen Dekompression profitieren würden und teilten diese Patienten in drei Kategorien (Kategorie: A gute Leberfunktion, B mäßig beeinträchtigte Leberfunktion, C fortgeschrittene Leberfunktionsstörungen) ein. Ursprünglich wurden das Serumbilirubin, Serumalbumin, Aszites, neurologische Störung und der klinische Ernährungsstatus betrachtet (16). Neun Jahre später wurden diese Kriterien von Pugh *et al.* so verändert, dass die Prothrombinzeit den klinischen Ernährungsstatus abgelöst hat und für die einzelnen Kriterien ein Punktesystem eingefügt wurde. Mithilfe des Punktesystems kann eine adäquate Zuordnung zu der jeweiligen Kategorie (A fünf bis sechs Punkte, B sieben bis neun Punkte, C zehn bis 15 Punkte) erfolgen (17).

Für die sichere Diagnosestellung ist die Leberbiopsie als Goldstandard zu nennen (18). Jedoch ist diese ein invasives Verfahren, deren Komplikationsrate laut Sporea *et al.* zwischen 0,09-2,3 % liegt (19). Ein weiterer Nachteil der Leberbiopsie ist, dass nur ein fünfzigtausendstel des Lebergewebes erfasst werden kann (18). Eine einmalige Probenentnahme kann dementsprechend laut Maharaj *et al.* zu einer Fehldiagnose führen (20). Bei 14,5 % Patienten wurde in einer Studie von Regev *et al.* die Leberzirrhose unterschätzt (21). Mittlerweile haben sich zwei nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung der Lebersteifigkeit etabliert, die als Fibroscan und akustischer Strahlungsimpuls (ARFI) bezeichnet

werden. Der Fibroscan ist eine Elastometrie, die 100-mal mehr Lebergewebe erfassen kann als die Leberbiopsie (22). Zudem ist diese Untersuchung im Gegensatz zur Leberbiopsie schmerzfrei und erfordert keine Nüchternheit (23). Im Jahr 2003 lagen die ersten klinischen Daten zum Fibroscan vor (24). Bei guten Bedingungen (wenig bis keinen Aszites) entsteht in der Leber durch transkutan zugeführte Vibrationen in geringer Frequenz eine elastische Welle. Deren Ausbreitungsgeschwindigkeit wird mittels Ultraschalles ermittelt und anschließend in Kilopascal (kPa) umgerechnet (24). Es werden Werte zwischen 2,3 kPa und 75,0 kPa erreicht. Dabei schließt ein Wert von $\leq 7,6$ kPa eine signifikante Leberfibrose aus. Der cut-off-Wert liegt bei 7,6 kPa für Leberfibrose und für das Vorliegen einer Leberzirrhose bei 13,0 kPa (25). Schwierig wird diese Untersuchung bei adipösen Patienten und bei Patienten mit engen Intercostalräumen. Unmöglich hingegen beim Vorhandensein von massivem Aszites. Stattdessen kann die ARFI durchgeführt werden. Diese Diagnostik kann mittels Ultraschallgerätes durchgeführt werden. Dabei werden akustische Impulse in die Leber ausgesandt, um dort eine lokale Mikrometer große Verschiebung des Gewebes zu erzeugen (26). Dadurch entstehen Transversalwellen, deren Scherwellengeschwindigkeit mittels Ultraschallgerät detektiert und in Meter pro Sekunde (m/s) umgerechnet werden. Dabei gilt, dass die Scherwellengeschwindigkeit proportional zur Steifigkeit des Gewebes zunimmt. Eine Scherwellengeschwindigkeit von $< 1,3$ m/s ist normwertig, bei 1,3-1,6 m/s liegt eine Fibrose vor, bei $> 1,6$ m/s eine Zirrhose (25). Bestätigt sich anhand der klinischen, laboranalytischen und bildgebenden Diagnostik der Verdacht, so ist eine Leberbiopsie nicht obligat. Ist jedoch die Ätiologie oder das Stadium der Leberzirrhose unklar, so wird die Durchführung einer Leberbiopsie empfohlen. Bei jedem Verdacht und bei jeder Erstdiagnose einer Leberzirrhose muss eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden, um den Status der Varizen und deren Blutungsrisiko abschätzen zu können (27). Während einer durchgeführten ÖGD können bestehende Varizen direkt endoskopisch therapiert werden.

1.1.4 Portale Hypertonie

Die portale Hypertonie ist definiert als pathologisch erhöhter Pfortaderdruck, der in der westlichen Welt vor allem durch die Leberzirrhose verursacht wird (28). Diese entwickelt sich unter anderem aufgrund einer Widerstandserhöhung in

den Lebergefäßen, die wiederum durch strukturelle und dynamische Elemente bestimmt wird. Unter den strukturellen Elementen werden Leberarchitekturstörungen, wie Fibrose- und Regeneratknoten verstanden. Durch die dynamischen Elemente kommt es zur Verengung der Lebersinusoiden. Dabei sind Zellen mit kontraktilen Eigenschaften, eine fehlerhafte Stickstoffmonoxid (NO) Produktion und die Bildung von endogenen Vasokonstriktoren entscheidend (29). Diese dynamischen Elemente sind für 40% des gesamten intrahepatisch erhöhten Gefäßwiderstandes verantwortlich (28).

Aufgrund der intrahepatischen Veränderungen staut sich das Blut prähepatisch und führt zusammen mit einer NO-vermittelten Vasodilatation zu einer Hyperzirkulation im Splanchnikusgebiet. Dadurch wird die portale Hypertonie verstärkt. Weiterhin wird durch die Vasodilatation das zentrale Blutvolumen vermindert, was kompensatorisch zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS), Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des antidiuretischen Hormons führt. Die angestrebte Erhöhung des Herzzeitvolumens tritt ein, wodurch eine Verstärkung der portalen Hypertonie begünstigt wird (29). Mögliche Ursachen einer portalen Hypertonie sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Die portale Hypertonie kann anhand des hepatisch venösen Druckgradienten (HVPG) objektiviert werden. Dabei handelt es sich um den Druckgradienten zwischen der Vena portae und der Vena cava inferior (30). Physiologischer Weise liegt dieser Gradient 3-5 mmHg. Bei einer portalen Hypertonie ist dieser Gradient erhöht. Der HVPG ist ein adäquates, invasives Messverfahren, um das Risiko der klinischen Dekompensation abzuschätzen. Ab einem Schwellenwert von > 10 mmHg besteht ein erhöhtes Risiko zur Dekompensation, die sich unter anderem als Aszites, Varizen, Blutungen, hepatische Enzephalopathie (HE) und Gastropathie klinisch manifestieren (31). Ripoll *et al.* konnten in einer Studie nachweisen, dass kompensierte Patienten mit einem HVPG < 10 mmHg eine 90%-ige Chance hatten, in einem medianen Follow-up von vier Jahren klinisch nicht zu dekomensieren. In den ersten 20 Nachbeobachtungsmonaten trat bei keinem dieser Patienten eine klinische Dekompensation auf. Schlussendlich führt ein Anstieg des HVPG um 1 mmHg zu einem 11%-ig höherem Risiko einer klinischen Dekompensation (32).

Die portale Hypertonie erhöht ihrerseits sowohl die Produktion von Vasodilatoren als auch den splanchnischen Kapillardruck, was letztendlich zur Entstehung von Aszites führt. Des Weiteren können sich klinisch ein Hydrothorax, Hepatorenales Syndrom (HRS), Varizen/ Varizenblutungen, Spontane bakterielle Peritonitis, Hepatopulmonales Syndrom, Gerinnungsstörungen, HE, Malnutrition und Störungen des Säure-Basen-Haushalts manifestieren (33).

Ort der portalen Hypertonie	Mögliche Ursachen
Prähepatisch	Portale Venenthrombose Splanchnische arteriovenöse Fistel Milzvenenthrombose
Intrahepatisch präsinusoidal	Bilharziose Nichtzirrhotische Portalfibrose Primär biliäre Cholangitis Sarkoidose Sklerosierende Cholangitis Leberzirrhose
sinusoidal	Akute Hepatitis Vitamin A-Toxizität Arsenvergiftung Vinylchlorid-Toxizität
postsinusoidal	Venenverschlusskrankheit Budd-Chiari-Syndrom Konstruktive Perikarditis Restriktive Kardiomyopathie
Posthepatisch	Vena cava inferior Obstruktion Kardiale Ursache z.B. restriktive Kardiomyopathie

Tabelle 1: Beispielhafte Ursachen der portalen Hypertonie

nach Treiber (34). Die portalen Hypertonie wird je nach Ort der Widerstandserhöhung in prä-, intra- oder posthepatisch eingeteilt. Der intrahepatische Ursprung kann weiter unterteilt werden in präsinusoidal, sinusoidal und postsinusoidal.

1.1.5 Komplikationen der portalen Hypertonie bei Leberzirrhose

In den nachfolgenden drei Unterkapiteln werden die für diese Arbeit relevanten Komplikationen der portalen Hypertension bei Leberzirrhose erörtert.

1.1.5.1 Varizen und Varizenblutungen

Aufgrund des erhöhten Portaldruckes bilden sich kompensatorisch portokavale Anastomosen aus, die zu Ösophagusvarizen, Fundusvarizen, anderen gastroösophageale Varizen und zu ektopen Varizen führen können. Als entscheidender Einflussfaktor für die Entstehung dieser Varizen ist ein HVPG von > 10 mmHg zu nennen (35). Steigt der portosystemische Druckgradient > 12 mmHg besteht ein erhöhtes Risiko aus diesen Varizen zu bluten, weshalb unter Therapiemaßnahmen ein Druck < 12 mmHg angestrebt wird (36). Bereits durchgeführte Studien konnten nachweisen, dass keine Varizenblutungen entstehen, wenn therapeutisch der Druck < 12 mmHg gesenkt wird. (37, 38) Die Blutungsrate pro Jahr beträgt 5-15%, wobei die Varizengröße der entscheidende Faktor für die Entstehung einer Varizenblutung ist (39).

Die Varizen können in drei Größen (klein, mittel, groß) unterteilt werden. Kleine Varizen sind definiert als minimale Erhöhung der Venen über der Oberfläche der Ösophagusschleimhaut. Mittelgroßen Varizen sind unterschiedlich ausgeprägt gewunden verlaufende Vene, die weniger als ein Drittel des Ösophaguslumens einnehmen, wohingegen große Varizen mehr als ein Drittel des Lumens einnehmen (39).

Die *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, die *Baveno VI consensus guidelines* und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfehlen die endoskopische Diagnostik im Hinblick auf den Varizenstatus im Ösophagus und Magen. (27, 39, 40) Diese soll nach Diagnosestellung „Leberzirrhose“ routinemäßig durchgeführt werden (41).

Patienten, die keine Varizen aufweisen, sind jedoch aufgrund der Leberzirrhose gefährdet, welche zu entwickeln. Dies ist laut Merli *et al.* innerhalb von einem Jahr bei 9 % der Fall (42). Um eine mögliche Entwicklung von Varizen frühzeitig zu erkennen, sollen endoskopische Kontrolluntersuchungen in festen Intervallen erfolgen. Dabei sind die Intervallabstände von einigen Faktoren (Leberschädigung, Ursachenbehebung, weitere Einflussfaktoren) abhängig. Liegt beispielsweise weiterhin eine Leberschädigung (z.B. fortlaufender Alkoholkonsum) vor, soll die Kontrollendoskopie alle zwei Jahre stattfinden. Wurde dagegen die Ur-

sachen (z.B. Alkoholabstinenz), die für die Leberzirrhose verantwortlich sind eliminiert und besteht kein weiterer Einflussfaktor (z.B. Adipositas), so verlängert sich das Intervall um ein Jahr. Aktuell gibt es keine Empfehlung zur medikamentösen Prävention von Varizen mittels nicht-selektiver Betablocker (NSBB) (27, 40).

Werden Varizen diagnostiziert, muss neben der Bestimmung der Varizengröße auch auf das Vorhandensein von „*red wales or spots*“ geachtet werden. Als „*red wale or spots*“ werden rötliche Flecken oder Streifen auf der Schleimhaut bezeichnet, die für ein erhöhtes Blutungsrisiko bzw. eine stattgefundene Blutung stehen. Diese gelten als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von Varizenblutungen (42). In der Studie von Kovalak *et al.* wurde bei 50 % der untersuchten Patienten Ösophagusvarizen festgestellt (43). Laut D’Amico *et al.* werden bei Patienten mit dekompensierten Leberzirrhosen bis zu 60 % und bei Patienten mit kompensierten Leberzirrhosen bis zu 30 % Ösophagusvarizen diagnostiziert (44).

Patienten, die kleine Varizen aufweisen und weiterhin der Leberschädigung (z.B. fortlaufender Alkoholkonsum) ausgesetzt sind, sollen jährlich endoskopiert werden. Wurde dagegen die Ursache behoben und liegen keine weiteren Einflussfaktoren (z.B. Adipositas) vor, kann die endoskopische Kontrolle alle zwei Jahre erfolgen. Besteht bei Patienten mit kleinen Varizen kein erhöhtes Blutungsrisiko, so kann eine prophylaktische medikamentöse Therapie mittels NSBB (Propranolol, Carvedilol) erwogen werden. Diese mögliche Therapieoption ist aktueller Forschungsbestand und keine klare Empfehlung (27, 40). Eine französische Studie konnte nachweisen, dass Patienten ohne bzw. mit kleinen Varizen nach einer zweijährigen Therapie mit Propranolol häufiger große Varizen entwickelt haben als die Patienten aus der Kontrollgruppe mittels Placebo (45). Deshalb soll der Fokus bei diesen Varizengrößen auf der regelmäßigen endoskopischen Kontrolluntersuchung liegen. Sind die oben beschriebenen „*red wales or spots*“ nachweisbar oder liegt eine Leberzirrhose im Child-Pugh-C-Stadium vor, besteht bei den Patienten mit kleinen Varizen eine erhöhte Blutungsgefahr. Diese Patienten profitieren von einer prophylaktischen Therapie mittels NSBB oder endoskopischer Bandligatur (EVL) (27, 40).

Bei mittelgroßen bis große Varizen wird eine deutliche Reduktion des Blutungsrisikos mithilfe der NSBB erreicht. Bestehen Kontraindikationen gegen die Einnahme von NSBB, kann anstelle dessen die EVL angewandt werden. (27, 40) Im Hinblick auf die Verhinderung der ersten Varizenblutung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mittels EVL und der Behandlung mittels NSBB nachgewiesen werden (46).

Die Mortalität aufgrund Varizenblutungen ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Grund dafür ist das verbesserte diagnostische und therapeutische Management mittels prophylaktischer Antibiotikatherapie, Verwendung von Ligaturen und die Verwendung von vasoaktiven Substanzen (47). Besteht bei der Krankenhausaufnahme der Verdacht einer akuten Varizenblutungen soll umgehend eine Therapie mittels vasoaktiver Medikamente (Terlipressin, Somatostatin, Octreotid) begonnen werden, da Studien belegen, dass es hierunter zu einer effektiven Terminierung der Blutung kommt (48-51). Der Blutverlust kann hämodynamische und portalvenöse Auswirkungen haben, sodass eine intensivmedizinische Stabilisierung des Herz-Kreislauf-Systems mittels Atemwegssicherung, Volumen und ggf. Erythrozytenkonzentrate notwendig werden (27, 40). Durch den Blutverlust sinkt der Pfortaderdruck ab und steigt nach Transfusionen von Erythrozyten an (52). Durch die Transfusion können Rezidivblutungen begünstigt werden (53). Neben der hämodynamischen Stabilisierung wird eine antibiotische Prophylaxe mittels Ceftriaxon (2 g/Tag (d) intravenös) oder Ciprofloxacin (1g/d intravenös) empfohlen, sowie die Einleitung einer Prophylaxe der Entwicklung einer HE (27). Die antibiotische Prophylaxe verringert hochsignifikant die bakterielle Infektionsrate (54). Anschließend soll innerhalb von zwölf Stunden eine ÖGD durchgeführt werden. Um die eingeschränkten Sichtverhältnisse aufgrund des Blutes zu verbessern, kann 30-120 Minuten vor der ÖGD 250 mg Erythromycin intravenös verabreicht werden (27, 40). Das Erythromycin beschleunigt die Magenentleerung (55). Während der ÖGD kann eine EVL oder Sklerotherapie durchgeführt werden, die die Blutung unterbindet und die der Entwicklung einer erneuten Varizenblutung vorbeugen soll (27, 40). Die anschließenden Kontrollendoskopien sollen wöchentlich bis alle zwei Wochen durchgeführt werden, bis eine Verödung der Varizen erreicht worden ist. Anschließend wird eine drei bis sechs monatige Kontrolle empfohlen. Bei rezidivie-

renden Blutungen soll erneut mittels EVL therapiert werden (39). In mehreren Studien konnte belegt werden, dass es bei der Therapie mittels EVL weniger zu rezidivierenden Blutungen und zu weniger Nebenwirkungen kommt als bei der Sklerotherapie (56-59). Eine Kombinationstherapie mittels NSBB kann das Risiko zusätzlich reduzieren (60). Die Schattenseite der EVL ist die erhöhte Gefahr für „postbanding ulcer“. Die Progression dieser Geschwüre kann durch die Gabe von Protonenpumpen Inhibitoren (PPI) reduziert werden, jedoch nicht deren Anzahl (61).

Haben Patienten ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen so ist die frühe transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS-) Anlage (innerhalb von 72 h, optimal innerhalb von 24 h) indiziert (40). Bei refraktären Blutungen, die sich mittels endoskopischer Verfahren nicht behandeln lassen, kann für eine Dauer von maximal 24 h der Ösophagus mittels Ballontamponade komprimiert werden. Heutzutage wird zunehmend ein selbstexpandierender bedeckter Stent aus Metall (Danis®) anstelle der Ballontamponade zur vorübergehenden Kontrolle der Blutung eingesetzt. In dieser Zeit muss über die weitere Therapie entschieden werden (27, 40). Die TIPS-Anlage stellt eine wirksame und etablierte Therapieoption dar. Lässt sich die Blutung nicht kontrollieren oder kommt es innerhalb von fünf Tagen zu erneuten Varizenblutungen, so ist die Notfall-TIPS-Anlage die Therapie der Wahl. Jedoch ist der Notfall-TIPS mit einer Mortalitätsrate von 40 % assoziiert, was auf die zunehmende Verschlechterung der Leberfunktion im Rahmen der unkontrollierten Blutung zurückzuführen ist (62). Die frühe TIPS-Anlage führt zur Reduktion akuter Varizennachblutungen und zur Reduktion der stationären Sterblichkeit und Aufenthaltsdauer der Patienten (63).

Um eine erneute Blutung zu verhindern, muss eine Sekundärprophylaxe durchgeführt werden. Grund dafür liegt in dem 60 %-igen Risiko innerhalb des ersten Jahres erneut zu bluten (64). Aktuell wird eine Kombinationstherapie aus NSBB und EVL empfohlen (27, 40).

Die Ergebnisse über den klinischen Nutzen von NSBB bei kleinen Varizen sind umstritten (65, 66). Der Wirkmechanismus der NSBB führt über eine splanchnische Vasokonstriktion zur Verringerung des Portaldruckes. Dementsprechend

ist der Einsatz der NSBB bei Patienten sinnvoll, die bereits an einer splanchnischen Vasodilatation leiden (67). Zudem können die NSBB andere leberzirrhosebedingte Komplikationen (wie Aszites und HRS) unterbinden, wenn der HVPG um mindestens 10 % gesenkt wird (68). Die früher durchgeführte endoskopische Injektionssklerotherapie wurde von der komplikationsärmeren EVL (22 %-ige Komplikationsrate nach Injektionssklerotherapie verglichen mit 2 %-iger Komplikationsrate nach EVL) als Mittel der Wahl zur Blutstillung und zur Prophylaxe von Blutungen abgelöst (69). Im Gegensatz zur NSBB Therapie wirkt die EVL nur lokal und kann somit den portalen Hypertonus nicht beeinflussen (70).

1.1.5.2 Aszites

Der Begriff Aszites bezeichnet die Ansammlung seröser Flüssigkeit in der freien Peritonealhöhle. Der Aszites ist die häufigste Komplikation im dekompensierten Stadium der Leberzirrhose und hat unter den Komplikationen die höchste Mortalitätsrate (71). Ab einer Flüssigkeitsmenge von 25 ml in der freien Bauchhöhle wird von Aszites gesprochen (72). Die periphere arterielle Vasodilatationstheorie war ein möglicher Erklärungsansatz für die Pathologie des Aszites. Dabei führt eine splanchnische Vasodilatation zur Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes und des effektiven Blutvolumens, was folglich die Entstehung einer Hypotonie begünstigt. Kompensatorisch werden vasokonstriktive neurohumorale Mechanismen (SNS, RAAS, nicht osmotische Freisetzung von antidiuretischem Hormon oder Arginin-Vasopressin) aktiviert, die gegenregulatorisch sowohl zur renalen Vasokonstriktion, erhöhter Natrium- und Wasserretention als auch zu einer hyperdynamischen Kreislauftsituation mit erhöhter Herzfrequenz und Herzzeitvolumens führen. Die renale Vasokonstriktion kann im weiteren Verlauf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beeinträchtigen und zu einem HRS führen (71). Die Vorwärtstheorie ist ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die Entstehung von Aszites. Dabei wird durch die portale Hypertonie neben der splanchnischen Vasodilatation auch der splanchnische Kapillardruck erhöht. Dies begünstigt die Lymphbildung. Übersteigt die Filtration die Drainage der Lymphflüssigkeit, so entsteht Aszites (73).

Darauf basierend wird eine gezielte Diagnostik angeschlossen (74). Zu 75 % liegt eine hepatische Ursache vor (75). Der Goldstandard in der Diagnostik des Aszites ist die Abdomensonographie, die bereits Flüssigkeitsmengen von 50 bis 100 ml nachweisen kann. Bei schlechten Schallbedingungen (z.B. Adipositas, Nicht nüchtern sein, Pneumoperitoneum) können auch andere bildgebende Verfahren, wie CT oder MRT Verfahren des Abdomens Aufschluss über das Vorhandensein von Aszites geben (76).

Zudem ist die diagnostische Parazentese obligat, die makroskopisch erste Hinweise auf die Kausalität geben kann. Hämorrhagischer Aszites kann aufgrund einer Malignität, eines Traumas, einer Pankreatitis oder einer Peritoneal-Tuberkulose entstanden sein. Trüber Aszites spricht für eine inflammatorische Ursache, wohingegen sich milchig-trüber Aszites aufgrund einer Malignität oder aufgrund bestehender portaler Hypertension entwickelt haben könnte. Anschließend wird der gewonnene Aszites mittels Laboruntersuchung und zytopathologischer Analyse untersucht (74).

Das zentrale Ziel der Aszitestherapie ist die Symptomlinderung. Der Nachweis der kompletten Aszitesfreiheit in der Bildgebung ist von untergeordneter Relevanz. Als Basistherapie gilt für jeden Patienten mit Aszites eine energiereiche und eiweißhaltige Ernährung. Zudem soll auf eine eingeschränkte Kochsalzaufnahme geachtet werden, die 5-6 g/d nicht überschreiten soll. Ob eine Monotherapie mittels Kochsalzrestriktion ausreicht oder ob eine zusätzliche Diuretikatherapie verordnet werden sollte, wird von der Natriumausscheidung abhängig gemacht. Ist der Natriumgehalt im Urin (angegeben in Millimol pro 24 h) > 80 mmol/24 h, kann eine Monotherapie durchgeführt werden. Bei einem Natriumgehalt von < 80 mmol/24 h im Urin sollte ein Diuretikum verordnet werden (74). Eine Hyponatriämie muss verhindert werden, da diese mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb von sechs Monaten assoziiert ist (77). Ist eine Diuretikatherapie notwendig, sollte diese mit Spironolacton, einem Aldosteronantagonisten, begonnen werden. Dabei verhindert Spironolacton die Natriumrückresorption am distalen Tubulus der Niere, indem es das aktivierte RAAS-System hemmt. Wird nicht ausreichend Aszites mobilisiert, kann die kombinierte Verordnung eines Schleifendiuretikums (z.B. Furosemid) notwendig sein. Kontraindikationen für die Therapie mittels Schleifendiuretika sind eine ausgeprägte Hy-

ponatriämie (Serumnatrium < 125 mmol/l), klinisch manifeste HE und eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion. Um den Therapieerfolg zu quantifizieren, wird eine tägliche Gewichtskontrolle durchgeführt. Dabei ist ein Gewichtsverlust von < 1000 g/d bei Patienten mit peripheren Ödemen und ein Verlust von < 500 g/d bei Patienten ohne periphere Ödeme anzustreben (74). Bleibt eine ausreichende Mobilisation des Aszites trotz Natriumrestriktion und maximal dosierter Diuretikatherapie aus, so ist der Aszites therapierefraktär. Andererseits kann durch die Behandlung des therapierefraktären Aszites mittels Diuretika eine HE oder eine ausgeprägten Hyponatriämie entstehen, die eine suffiziente diuretische Therapie verhindert (78). Neben der Lebertransplantation sind die wiederholten großvolumigen Parazentesen (LVP) und die TIPS-Anlage, die möglichen Therapieoptionen bei therapierefraktären Aszites (74).

Die Parazentese, sprich die Drainierung des Aszites aus dem Abdomen, ist eine invasive Therapieoption mit dem Ziel der Druckentlastung. Die häufigste Komplikation der Parazentese (5 %) ist ein protrahierter Austritt des Aszites aus dem Stichkanal (79). Diesem kann durch Patientenlagerung, schrägem Einstichwinkel, mittels Tabakbeutelnaht (74) oder dem vollständigen Ablassen des Aszites entgegengewirkt werden (80). Parazentesen können zirkulatorische Dysfunktionen bedingen und über eine verstärkte Vasokonstriktion zum HRS führen (74). Präventiv wird deshalb die Albumingabe bei Parazentesemengen von über fünf Litern empfohlen (33). Weder die Diuretikatherapie noch die wiederholenden Parazentesen können die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten verbessern. Die einzige effektive Therapie, neben der Lebertransplantation, ist die Anlage eines TIPS. Durch die Verwendung gecoverter Stents hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahren verbessert (81). Dabei kommt es über die TIPS-Anlage zur Senkung des portalen Druckes, wodurch die Aszitesbildung vermindert bzw. komplett eingestellt wird (82). Bereits einen Monat nach TIPS Implantation verbessert sich die Natriumausscheidung, die Reininaktivität, sowie der Aldosteronspiegel im Plasma (83).

1.1.5.3 Hepatorenales Syndrom

Aus der oben erwähnten renalen Vasokonstriktion kann das hepatorenale Syndrom (HRS) entstehen, welches als potenziell reversible Nierenfunktionsstörung

bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und akutem Leberversagen beobachtet wird. Bakterielle Infektionen, großvolumige Parazentese ohne Albumingabe, gastrointestinale Blutungen und die alkoholisch bedingte Hepatitis sind weitere auslösende Faktoren (84). Es werden zwei Typen unterschieden. Der erste Typ ist definiert als rasches Nierenversagen bei dem es zu einer Verdopplung der Serumkreatinin Konzentration auf $> 2,5$ mg/dl binnen zwei Wochen kommt (78). Im Gegensatz dazu handelt es sich bei HRS Typ 2 um ein moderates Nierenversagen, welches häufig mit therapierefraktären Aszites vergesellschaftet ist und Serumkreatinin Konzentrationen zwischen 1,5 bis 2,5 mg/dl aufweist. Der zweite Typ zeigt einen stabilen bis langsam progredienten Verlauf, deren Behandlung wie die Behandlungsstrategie des therapierefraktären Aszites verläuft (85). Albumin und Vasokonstriktoren sind dagegen die Mittel der Wahl beim HRS Typ 1 (74). Dabei belegte die Studie von Ortega *et al.*, dass die alleinige Gabe von Terlipressin zu keiner signifikanten Senkung der Kreatininkonzentration im Serum führt. Erst die zusätzliche Gabe von Albumin führt zum Therapieerfolg der Reduktion des Serumkreatinins. Als absoluter Therapieerfolg (bei 57 % der untersuchten Patienten) ist eine Abnahme des Serumkreatinins auf $\leq 1,5$ mg/dl definiert. Ein partieller Erfolg (bei 10 % der untersuchten Patienten) wurde erreicht, wenn das Serumkreatinin um mindestens 50 % abgenommen hat. Dagegen liegt kein Therapieerfolg (bei 33 % der untersuchten Patienten) vor, wenn das Serumkreatinin zugenommen oder weniger als 50 % abgenommen hat. Ein Rezidiv des HRS wurde als Anstieg des Serumkreatinins definiert. Obwohl bei 57 % der Patienten ein absoluter Therapieerfolg (Serumkreatinin $\leq 1,5 \pm 0,2$ mg/dl) erreicht wurde, so normalisierte sich die Nierenfunktion nicht vollständig, denn die GFR (von 10 ± 2 ml/min auf 30 ± 8 ml/min) und die Konzentration des über den Urin ausgeschiedenen Natriums in Milliäquivalent (mÄq) angegeben (von $3 \pm 0,6$ mÄq/d auf 9 ± 3 mÄq/d) sind unter den Referenzwerten geblieben (86). Neben der medikamentösen Therapie bietet auch hier die TIPS-Anlage eine adäquate und effektive Therapiemöglichkeit, die bei jedem Patienten mit HRS in Betracht gezogen werden sollte. Durch die TIPS-Anlage kann eine Besserung der Nierenfunktion nachgewiesen werden (87, 88). Eine Studie von Brensing *et al.* konnte belegen, dass sich die Konzentrationen an Serumkreatinin und Serumharnstoff signifikant, die Kreatinin-Clearance, die Natriumausscheidung über den Urin und das Urinvolumen

hochsignifikant in dem ersten Monat nach TIPS-Anlage verbessern und im weiteren Verlauf unter vorsichtiger Diuretikatherapie stabilisieren (87). Verbessert sich die Nierenfunktion nicht und wird der Patient dialysepflichtig, kann ein Nierenersatzverfahren bis zur Lebertransplantation als Überbrückung durchgeführt werden. Dabei ist diese Therapieform nur bei den Patienten mit HRS sinnvoll, die nicht mechanisch beatmet werden müssen (p-Wert < 0,001) (89). Wie auch bei allen anderen Symptomen und Komplikationen der Leberzirrhose ist die Lebertransplantation die einzige kurative Option (74). Das Überleben nach einer Transplantation kann durch die präoperative Einstellung der Nierenfunktion (Kreatininkonzentration im Serum) positiv beeinflusst werden (90). So wird durch die Gabe von Vasokonstriktoren eine Verengung der splanchnischen Gefäße verursacht, was wiederum zu einer Steigung der Nierenperfusion führt (91).

1.1.6 Transjugulär intrahepatisch portosystemischer Shunt

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt, kurz TIPS, ist ein invasives Verfahren zur aktiven Senkung des Pfortaderdruckes, das im Jahr 1969 das erste Mal experimentell (92) und in Deutschland erstmals im Jahre 1988 erfolgreich durchgeführt wurde (93). Es hat sich als Therapiemöglichkeit zur Behandlung von Komplikationen, die aufgrund einer portalen Hypertonie entstehen, durchsetzen können. Diese Intervention wird in Analgosedierung und in enger Zusammenarbeit mit der Angiographie und Sonographie durchgeführt. Eine ständige radiologische Durchleuchtung ist für eine erfolgreiche Anlage obligat. In der Regel wird als Zugangsweg die Vena jugularis interna dextra verwendet. Dabei wird in diese eine Schleuse gelegt, worüber die Vena cava inferior katheterisiert wird. Anschließend wird die rechte oder mittlere Lebervene sondiert (94). Mithilfe einer Punktionsnadel wird ein Shunt zwischen der sondierten Lebervene und einem zentralen intrahepatischen Pfortaderast geschaffen (siehe Abbildung Abb. 1). Um eine Stenosierung des neu geschaffenen Shunts zu verhindern, wird dieser aufgedehnt und mit einem Stent versehen (94). Dabei wird zwischen gecoverten (beschichteten) Stents und ungecoverten (unbeschichteten) Stents unterschieden. In der letzten Zeit wurden die ungecoverten Stents immer mehr von den gecoverten Stents abgelöst. Dies liegt daran, dass die Rate der Shunt-Dysfunktion im ersten Jahr nach TIPS-Anlage

(nach 300 Tagen) bei den ungedeckten Stents bei 44 % und bei den gedeckten Stents 13 % liegt (p-Wert < 0,001) (95). Zur Erfolgskontrolle wird der portosystemische Druckgradient bestimmt und dieser im Hinblick auf die Hämodynamik bewertet. Dabei soll mittels TIPS-Implantation ein portosystemischer Druckgradient < 12 mmHg erreicht werden, da unter diesem Schwellenwert seltener Komplikationen der portalen Hypertonie auftreten (38). Eine zu starke Senkung des portosystemischen Druckgradientens kann das Risiko einer HE erhöhen, weshalb bei einer Senkung von $\geq 25\%$ eine weitere Aufdehnung (> 6 mm) nicht empfohlen wird (96).

Die Indikationen für die Anlage eines TIPS sind die Varizenblutung, der therapierefraktäre Aszites, der hepatische Hydrothorax und das HRS (97). Die frühe TIPS-Anlage, die bis maximal 72 h nach Blutungsereignis durchgeführt wird, wies in mehreren Studien eine deutlich reduzierte Mortalität bei nicht signifikant verändertem HE-Risiko auf (98, 99). Demgegenüber stellte Thabut *et al.* eine signifikante Verringerung der HE Inzidenz fest (100). Somit kann das Therapieergebnis bei Patienten mit Child-Pugh-C-Stadium (< 14 Punkte), Child-Pugh-B-Stadium mit aktiver Varizenblutung (98) und bei Patienten mit einem HVPG > 20 mmHg innerhalb der ersten 24 h nach Varizenblutung (101), signifikant verbessert werden. Die TIPS-Anlage senkt beim therapierefraktären Aszites das Wiederauftreten von Aszites und die Anzahl an Parazentesen (102). Der therapierefraktäre Hydrothorax, der nicht adäquat auf die Diuretikatherapie und Natriumrestriktion reagiert und wiederholte Thorakozentesen notwendig macht (103), ist bei 5-12 % der Patienten mit fortgeschrittenen Leberzirrhosen zu finden (104, 105). Bei 70% der Patienten lässt sich nach TIPS-Anlage kein bzw. kein punktionswürdiger Hydrothorax mehr nachweisen, sodass folglich die Anzahl an Thorakozentesen gesenkt werden kann (97). Beim HRS Typ 2, welches häufig mit therapierefraktären Aszites assoziiert ist, führt die TIPS-Anlage zu einer deutlichen Besserung der Nierenfunktion und der Aszitesmenge (87, 106). Anders sieht die Effektivität des TIPS beim Vorliegen eines hepatopulmonalen Syndroms aus. Hier verbessert sich weder der Gasaustausch in der Lunge, noch verschlechtert sich dieser durch die TIPS-Anlage (107). Umstritten ist die Indikation der TIPS-Anlage bei Patienten mit portal Hypertonie-bedingten Magenschleimhautläsionen. Dabei handelt es sich um den Wassermelonenmagen

(sogenannte *Gastric Antral Vascular Ectasia* „GAVE-Syndrom“) und um die portalhypertensiven Gastroenteropathie. Während die TIPS-Anlage den endoskopischen Befund bei der portalhypertensiven Gastroenteropathie positiv beeinflusst, hat die TIPS-Anlage keinen Einfluss auf den endoskopischen Befund des GAVE-Syndroms (108). Neben Laboruntersuchungen muss durch weiterführende Diagnostik, wie transthorakale Echokardiographie, Duplex-Sonographie und wenn notwendig andere bildgebende Verfahren (CT/ MRT), ausgeschlossen werden, dass beim Patienten Erkrankungen vorliegen, die der Anlage eines TIPS entgegenstehen (109). Tabelle 2 zeigt die absoluten und relativen Kontraindikationen auf.

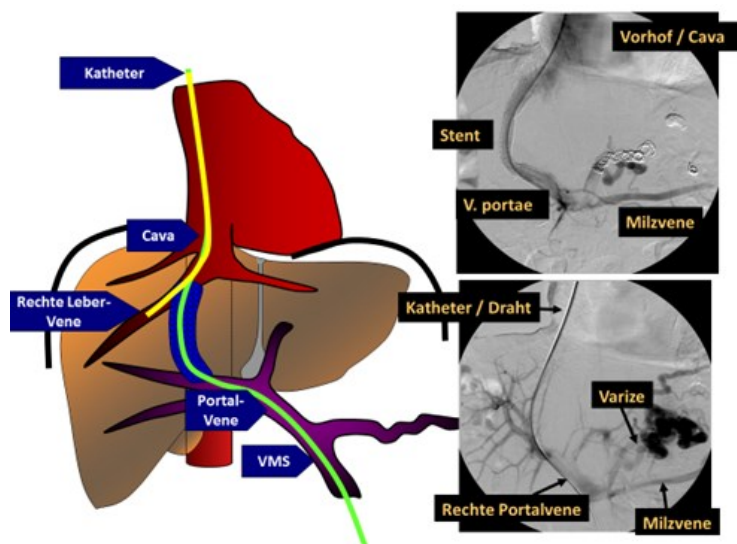


Abb. 1: Schematische Darstellung der Shunt-Positionierung in der Leber

Zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. J. Bode. Über die rechte Jugularvene wird ein Katheter bis zur rechten Lebervene vorgeschoben. Anschließend wird ein Shunt zwischen der rechten Lebervene und Portalvene geschaffen, der mittels Stents stabilisiert wird. (links: schematische Darstellung, rechts: angiographische Darstellungen).

Absolute KI	Relative KI
Primärprävention von Varizenblutungen	Hepatom
Herzinsuffizienz	Verschluss aller Lebervenen
Multiple Leberzyste	Pfortaderthrombose
unkontrollierte systemische Infektion/ Sepsis	Schwere Koagulopathie (INR > 5)
Entlastete Gallenstauung	Thrombozytopenie (< 20.000/cm ³)
Schwere pulmonale Hypertonie	Mäßige pulmonale Hypertonie

Tabelle 2: Kontraindikationen der TIPS-Anlage

nach Boyer et. al (109). Abkürzungen: INR, *International Normalized Ratio*; KI; Kontraindikationen

2 Fragestellung

Die TIPS-Anlage hat sich in den letzten Jahren immer mehr im klinischen Alltag der Gastroenterologie durchgesetzt. Mittlerweile hat die TIPS-Anlage in vielen Kliniken die Shuntoperationen abgelöst. Der TIPS ist eine adäquate Therapieoption, um die Symptome, die im Rahmen der Leberzirrhose entstehen, zu verbessern. In dieser Arbeit geht es einerseits um die Erfassung des Therapieerfolges nach TIPS-Anlage und andererseits um die Identifikation von Parametern (Prädiktoren), die vor der TIPS-Anlage eine prognostische Aussage über den Therapieerfolg treffen können.

Um dieser Frage nachzugehen, wurden alle Patienten betrachtet, die in der Zeit von Mai 2005 bis Februar 2017 eine TIPS-Anlage an dem Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben. Die Grunddaten wie Alter bei Anlage, Geschlecht, Todestag, Anzahl der Revisionen und Datum der letzten Laborabnahme wurden bei allen Patienten erfasst.

Weitere Parameter, die für die Bearbeitung der Fragestellung relevant waren, wurden nur bei selektierten Patienten erhoben, die mindestens drei Monate (M) nach TIPS-Anlage regelmäßig am Universitätsklinikum Düsseldorf nachuntersucht wurden.

3 Patientenkollektiv und Material

3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden die Patienten betrachtet, die zwischen Mai 2005 und Februar 2017 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine TIPS-Anlage erhalten haben. In dieser Zeit wurde bei 363 Patienten die Indikation zur TIPS-Anlage gestellt und bei 342 Patienten eine erfolgreiche Implantation durchgeführt (siehe Tabelle 3). Dabei stieg die Zahl der Anlagen diskontinuierlich von 15 im Jahr 2005 auf 38 im Jahr 2016 an. Das Beobachtungszeitfenster dieser Studie ist definiert als Zeit zwischen dem Anlagedatum und der letzten Laborabnahme bzw. der Tag der Lebertransplantation.

Im Jahr 2014 wurden durch Frau Dr. med. Imig im Rahmen ihrer Dissertationsarbeit die Daten von 151 Patienten erfasst, die zwischen Mai 2005 und November 2010 eine TIPS-Anlage erhalten haben. Von diesen 151 Patienten wurden 44 Patienten nach der Beobachtungszeit der Dissertationsarbeit erneut gesehen. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden diese Daten aktualisiert und mitbetrachtet.

Elektiv wurde die TIPS-Anlage bei 350 Patienten (96,4 %) durchgeführt, wohingegen diese bei 13 Patienten (3,6 %) notfallmäßig erfolgen musste. Bei 31 Patienten blieb der erste Anlageversuch erfolglos. Bei zehn Patienten gelang die Implantation beim zweiten Anlageversuch. Bei 21 Anlageversuchen (5,8 %) gestaltete sich die Implantation aufgrund von anatomischen Besonderheiten oder einem thrombotischen Verschluss der Portalvene als unmöglich bzw. nicht sinnvoll, sodass bei diesen Patienten andere Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden mussten. Von den 363 Patienten waren 227 Männer und 136 Frauen. Im Durchschnitt waren die Patienten 60,7 Jahre alt (siehe Tabelle 3). Dabei waren Frauen mit einem Schnitt von 60,7 Jahren nur unwesentlich jünger als die Männer mit 60,8 Jahren.

Der alleinige chronische Alkoholabusus stellte bei 61,7 % die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose dar. Eine zusätzliche Erkrankung erhöhte diese Inzidenz um 8,3 %. Die Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) lag bei 7,2 % der Patienten vor und gilt als zweithäufigste Ursache. In 6,1 % der Fälle war die Ursache krypto-

gen und bei 4,7 % war eine NASH ursächlich. Bei 2,5 % bzw. 0,8 % der Patienten lag eine nutritiv-bzw. medikamentös-toxische Ursache vor. Bei einem weiteren Patienten war eine Thrombose in den peripheren Pfortaderästen die Ursache der Leberzirrhose (siehe Tabelle 3).

Ein therapierefraktärer Aszites und/ oder Hydrothorax war bei 42,4 % der Patienten der führende Grund für die Indikationsstellung. Bei 19,6 % der Patienten lag zusätzlich ein HRS vor, wohingegen bei 12,4 % der Patienten kein HRS, sondern zusätzlich mindestens eine Varizenblutung dokumentiert war. Bei jedem fünften Patienten, bei dem eine TIPS Anlage durchgeführt wurde, kam es in der Vorgeschichte zu unstillbaren bzw. therapierefraktären Varizenblutungen mit erhöhter Reblutungsgefahr. Eine Kombination aus Aszites/ Hydrothorax, HRS und Varizenblutung wurde bei 5,5 % der Patienten diagnostiziert. Bei einem Patienten mit Varizenblutungen wurde zusätzlich ein HRS diagnostiziert (siehe Tabelle 3).

41,6 % der Patienten wurden nicht länger als drei Monate nach TIPS-Anlage nachbetreut. Die Gründe hierfür sind unbekannt. Zum Teil dürfte hierfür jedoch die Tatsache mitverantwortlich sein, dass die Patienten aus anderen Kliniken zur TIPS-Anlage übernommen wurden und die weitere Nachbetreuung heimatnah erfolgte. Von den 363 Patienten wurden 191 (52,6 %) mindestens drei Monate nach TIPS-Anlage nachbeobachtet und nachbetreut. Von diesen befanden sich wiederum 21,5 % nach Abschluss der Datenerhebung in der Nachbeobachtungszeit von über 24 Monaten (siehe Tabelle 3). Für zwei Patienten endete die Nachbeobachtungszeit nach sieben bzw. elf Monaten mit einer Lebertransplantation.

Für die Erfassung des Therapieerfolges und zur Identifikation prognostischer Parameter nach TIPS-Anlagen wurde eine detaillierte Datenerfassung der 191 Patienten durchgeführt, die regelmäßig nachuntersucht worden sind.

Gesamtkollektiv	Absolut	Prozent (%)
Implantationen	363	100,0
elektiv/Notfall	350/13	96,4/3,6
erfolgreiche/erfolglose Anlagen	342/21	94,2/5,8
Nachbeobachtung > 3 Monate	191	52,6
Alter in Jahren (Durchschnitt)	60,7	
Geschlecht m:w	227/136	62,5/37,5
Indikationen	Absolut	Prozent (%)
Aszites und/oder Hydrothorax	154	42,4
Aszites und/oder Hydrothorax + HRS	71	19,6
Aszites und/oder Hydrothorax + Varizenblutung	45	12,4
Aszites und/ oder Hydrothorax + HRS + Varizenblutung	20	5,5
Varizenblutung	72	19,8
HRS + Varizenblutung	1	0,3
Ursache/ Grunderkrankung	Absolut	Prozent (%)
Alkohol-bedingt	224	61,7
Alkohol-bedingt + andere Erkrankung	30	8,3
Alkohol-bedingt + HBV	5	
Alkohol-bedingt + HCV	14	
Alkohol-bedingt + NASH	3	
Alkohol-bedingt + PBC	4	
Alkohol-bedingt + Hämochromatose	2	
Alkohol-bedingt + Alpha-1-Antitrypsinmangel	1	
Alkohol-bedingt + Budd-Chiari	1	
HBV	6	1,6
HBV + HDV	4	1,1
HCV	26	7,2
Autoimmunhepatitis	6	1,6
NASH	17	4,7
kryptogen	22	6,1
Budd-Chiari-Syndrom	2	0,5
Hämochromatose	1	0,3
PBC	3	0,8
PSC	1	0,3
Alpha-1-Antitrypsinmangel	3	0,8
nutritiv-toxisch	9	2,5
Medikamentös-toxisch	3	0,8
Bilharziose	4	1,1
Pfortaderthrombose	1	0,3
ALL	1	0,3
Nachbeobachtungsdauer	Absolut	Prozent (%)
Abbruch	21	5,8
maximal 3 Monate	151	41,6
mindestens 3 Monate	191	52,6
3 Monate bis 12 Monate	69	19,0
12 bis 24 Monate	44	12,1
über 24 Monate	78	21,5

Tabelle 3: Details zum Gesamtkollektiv

Abkürzungen: m, männlich; w, weiblich; HRS, hepatorenales Syndrom; HBV, Hepatitis-B-Virus; HDV, Hepatitis-D-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; NASH, Nichtalkoholische Steatohepatitis; PBC, Primär Biliäre Cholangitis; PSC, Primär sklerosierende Cholangitis; ALL, Akute leukämische Leukämie.

3.2 Nachbetreutes Patientenkollektiv

Von den 191 Patienten waren 128 Patienten (67 %) männlich und 63 Patienten (33 %) weiblich. Das durchschnittliche Alter bei TIPS-Anlage lag bei 59,7 Jahre. Bei 40,8 % der Patienten, die über drei Monate nachbetreut wurden, war der alleinige Aszites/ Hydrothorax oder die Kombination aus beidem der Grund für die Entscheidung zur TIPS-Anlage. Zusätzlich bestand bei 35,1 % der Patienten ein HRS und/ oder Varizenblutungen, die die Indikation zur TIPS-Anlage verstärkten. Die alleinige Varizenblutung stellte bei 23,6 % der Patienten den Indikationsgrund dar. Eine seltene Indikation war die Kombination aus HRS und Varizenblutung, die bei einem Patienten (0,5 %) beobachtet wurde.

Am häufigsten (72,3 %) wurde bei dem Patientenkollektiv, welches über drei Monate nachbeobachtet werden konnte (138 der Patienten), die Anlage eines TIPS aufgrund einer Alkohol-bedingten Leberzirrhose notwendig. Bei 10 % der Patienten mit Alkohol-bedingter Leberzirrhose lag zusätzlich eine weitere Grunderkrankung vor. Die Hepatitis-C-Virusinfektion stellte mit 6,3 % (zwölf Patienten) die zweithäufigste Grunderkrankung dar, gefolgt von der kryptogenen Grunderkrankung mit 5,2 % (zehn Patienten). Die Erkrankungsrate an NASH ist von 1 % aus der von Frau Imig durchgeführten Vorstudie auf 3,7 % (sieben Patienten) angestiegen. Bei 24 Patienten (12,5 %) lag eine andere Ursache (unter anderem Hepatitis-B-Virusinfektion, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, nutritiv-toxisch bedingte Leberzirrhose) vor. 53 Patienten (27,8 %) litten zusätzlich an arteriellem Hypertonus. Ein hepatozelluläres Karzinom wurde bei 18 Patienten (9,4 %) diagnostiziert. Extrahepatische Karzinome waren mit 11,5 % (22 Patienten) häufiger als lebereigene Karzinome.

Der portalvenöse (PV-) Fluss betrug im Schnitt $19,19 \text{ cm/s} \pm 6,39$ vor der TIPS-Anlage. 72 Patienten (37,7 %) hatten in der Vergangenheit eine gastrointestinale Blutung erlitten. Bei 154 Patienten (80,6 %) lagen Varizen vor, unabhängig davon, ob in der Vergangenheit bereits eine Blutung vorgelegen hat und ob das Blutungsereignis die führende Indikation für die TIPS-Anlage gewesen ist.

Bei 153 Patienten (80,1 %) lag Aszites vor, der nicht zwingend die Hauptindikation der TIPS-Anlage darstellte. Von den 80,1 % litten 56,5 % (108 Patienten) an massiven Aszites. Bei 11 % (21 Patienten) konnte ein mäßiger Aszites und

bei 12,6 % (24 Patienten) wenig Aszites nachgewiesen werden. 38 Patienten (20 %) litten an einen Hydrothorax, der bei 6,3 % (zwölf Patienten) massiv ausgeprägt war. Bei 5,8 % (elf Patienten) konnte ein mäßiger Pleuraerguss und bei 7,9 % (15 Patienten) ein leichter Pleuraerguss nachgewiesen werden.

Die Einteilung der Schwere des Aszites wurde durch den *International Ascites Club* definiert. Wenig Aszites wird sonographisch diagnostiziert und ist nicht durch eine körperliche Untersuchung erkennbar. Mäßiger Aszites verursacht eine symmetrische Vergrößerung des Abdomens, wohingegen der massive Aszites für eine ausgeprägte Umfangsvermehrung des Abdomens ursächlich ist (110). Die Volumetrie des Hydrothorax wird sonographisch nach Goecke *et al.* abgeschätzt (111). Die Einteilung in der vorliegenden Arbeit wird abhängig vom Schweregrad in „wenig/ mäßig/ massiv“ unterteilt. Vor der TIPS-Anlage bestand bei 98 % (187 Patienten) keine Dialysepflicht.

49,7 % der Patienten (95 Patienten) wurde unmittelbar vor der TIPS-Anlage in die Kategorie Child-Pugh-B eingestuft. Gefolgt von der Child-Pugh-C-Kategorie, in die 26,2 % (50 Patienten) eingestuft wurden. Bei 17,8 % (34 Patienten) lag eine Child-Pugh-A-Kategorie vor. Bei 6,3 % (zwölf Patienten) konnte keine Einstufung vor der TIPS-Anlage erfolgen.

Der Mittelwert des *Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Scores* lag vor der Anlage bei $10,76 \pm 5,96$. Der *MELD Score* ist ein mathematisches Konzept, welches entwickelt wurde, um vorherzusagen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist innerhalb von drei Monaten nach TIPS-Anlage zu versterben (112). Im Verlauf wurde das Konzept so verändert, dass es mit den ursprünglich zu bestimmenden Laborparametern (Serumkreatininkonzentration, Serumbilirubinkonzentration, INR) unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose berechnet werden kann (113). Seit 2002 wird der *MELD Score* in den Vereinigten Staaten von Amerika zur Einstufung der Notwendigkeit einer Lebertransplantation verwendet (114).

Die Details vor der TIPS-Anlage in der Laboruntersuchung sind in Tabelle 4 aufgeführt. Bezüglich der dargestellten glomerulären Filtrationsrate (GFR) handelt es sich um die geschätzte GFR, die mittels *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) Formel berechnet wird.

Laborparameter	Referenzbereich	MW ± SD
Natrium (mmol/l)	116-146	135,84 ± 4,86
Kreatinin (mg/dl)	0,4-5,7	1,22 ± 0,63
GFR (ml/min)	11-199	73,00 ± 35,72
Harnstoff (mg/dl)	11-184	49,50 ± 30,35
Bilirubin (mg/dl)	0,19-32,16	1,52 ± 2,42
Gesamteiweiß (g/dl)	3,88-9,39	6,77 ± 0,93
CRP (mg/dl)	0,1-15,5	1,63 ± 1,80
Albumin (g/dl)	1,8-4,8	3,16 ± 0,60
Leukozyten (x 1000/μl)	0,7-16,1	5,90 ± 2,68
Thrombozyten (x 1000/μl)	20-1735	151,10 ± 142,99
Quick-Wert (%)	31-108	66,6 ± 14,56
INR	0,9-4,1	1,33 ± 0,30
ProBNP (pg/ml)	< 125	529,27 ± 620,56

Tabelle 4: Laborparameter *prae* TIPS-Anlage

Referenzbereiche, sowie die MW mit SD bei dem nachbetreuten Patientenkollektiv (191 Patienten). MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; CRP, C-reaktives Protein; INR, *International Normalized Ratio*; ProBNP, *pro brain natriuretic Peptide*.

3.3 Therapieerfolg

Um die Frage zu klären, ob ein Therapieerfolg vorliegt, wurden die Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten nach TIPS-Anlage gemessen und jeweils mit dem Wert, der vor der TIPS-Anlage erhoben wurde verglichen.

Die Therapie mittels TIPS-Anlage bei Leberzirrhose mit portaler Hypertonie gilt dann als erfolgreich, wenn sich der Aszites, Pleuraerguss, die Kreatininkonzentration, die Anzahl an Parazentesen, Pleurapunktionen, Ösophagusvarizen und die Anzahl an erneuten Varizenblutungen im Vergleich zu der Situation zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage bzw. unmittelbar davor reduziert haben. Zudem liegt ein Therapieerfolg vor, wenn durch die TIPS-Anlage eine Steigerung des portalvenösen (PV-) Flusses bewirkt wurde.

Die Reduktion des Aszites gilt als erfolgreich, wenn bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung sonographisch kein bis mäßiger Aszites nachgewiesen wurde, der zudem nach TIPS-Anlage nicht mehr als fünfmal punktionspflichtig gewesen ist. Für die Reduktion des Pleuraergusses gelten dieselben Kriterien, wie für die Reduktion des Aszites. Erfolgreiche Reduktionen der Parazentesen und Pleurapunktionen wurden erreicht, wenn die Anzahl an diesen nach TIPS-Anlage im Vergleich zum Zeitpunkt vor Anlage signifikant abgenommen hat. Die

Reduktion der Kreatininkonzentration im Serum gilt als erfolgreich, wenn eine Reduktion des Laborparameters erreicht worden ist. Erfolgskriterien im Rahmen der Varizenblutungen sind zum einen die Verbesserung des Varizenstadiums, die mittels ÖGD regelmäßig kontrolliert wurden und zum anderen die Reduktion der Anzahl an Reblutungen.

3.4 Datengewinnung und Statistik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datengewinnung und Datennutzung. Diese wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf überprüft und mit der Studiennummer 5757R am 08.02.2017 bewilligt. Die Patientendaten wurden mithilfe der Softwareprogramme Medico WIWA MED und Medico WMC WINOPMED ermittelt.

Die pseudonymisierten Daten wurden mittels Microsoft Excel 2010 tabellarisch gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung und in Zusammenarbeit mit der Punkt 05 Statistikberatung Düsseldorf (Sebastian Ullrich, Dr. Dr. Martin Ostapczuk, Dr. Adrian Hoffmann).

Es erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen (G1, G2, G3). G1 beinhaltet alle Patienten, die mindestens drei Monate nach TIPS-Anlage beobachtet wurden. G2 umfasst alle nachbeobachteten Patienten, die aufgrund eines Aszites/ Hydrothorax eine TIPS-Anlage erhalten haben. In Gruppe G3 sind alle nachbeobachteten Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund einer Blutung eine TIPS-Anlage indiziert gewesen ist.

Die Statistik wurde mit Hilfe von SPSS Statistics (Version 26) erhoben und verarbeitet.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Statistik der drei Gruppen, deren Ergebnisse mittels Fallzahl (N), Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.) tabellarisch veranschaulicht wurden.

Der t-Test wurde für abhängige bzw. gepaarte Gruppen verwendet, um erhobene Parameter (portalvenöser Fluss, Laborparameter, *Critical Flicker Frequency* Analyse, Child-Pugh-Punkte, *MELD Score*) zwischen den einzelnen Zeitpunkten miteinander vergleichen zu können. Dabei wurde der sogenannte *prae-*

Wert, mit dem entsprechenden Messwert, der in der Nachbeobachtungszeit erhoben wurde, verglichen. Als *prae*-Wert wurde der letzte erhobene Wert vor der TIPS-Anlage definiert. Mithilfe des t-Tests wurde der p-Wert ermittelt, der bei einem Wert von $< 0,05$ als signifikant definiert wird. Diese wurden mittels Boxplots dargestellt. Bei der graphischen Darstellung mittels Boxplots wurde die Signifikanz nochmal eingeteilt in $* < 0,05$ und $** \leq 0,005$. Marginal signifikant sind dagegen p-Werte zwischen $0,05$ und $0,10$, die tabellarisch (Fallzahl (N), Mittelwert vor/nach TIPS-Anlage ($MW_{prae/post}$), Standardabweichung vor/nach TIPS-Anlage ($SD_{prae/post}$) und p-Wert im Anhang zusammengefasst sind.

Der Wilcoxon-Test wurde für den Vergleich von ordinalskalierten Variablen (Child-Pugh-Kategorie, Grad des Aszites und Pleuraerguss) verwendet. Anders als beim t-Test, der Mittelwerte miteinander vergleicht, werden mit dem Wilcoxon-Test Ränge miteinander verglichen.

Für die Identifikation von Prädiktoren wurden deskriptive Statistiken und binäre logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurde mittels univariabler Analysen (=einfache Regression) ermittelt, welcher Parameter ein potenzieller Prädiktor sein könnte. Die Ergebnisse der univariablen Analyse sind im Anhang mittels Fallzahl (N), Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.), Perzentile (25/ 50/ 75) tabellarisch veranschaulicht. Im nächsten Schritt wurden alle Parameter weiter analysiert, die zuvor in der univariablen Analyse eine Signifikanz von $\leq 0,10$ aufgewiesen haben. Diese Parameter wurden in einer multivariablen Analyse (multiple Regression) weiter untersucht. Wie signifikant die Ergebnisse der multivariablen Analyse sind, wurden mittels Omnibus-Test und Nagelkerkes R-Quadrat untersucht. Dabei weist ein Nagelkerkes R-Quadrat von $> 0,1$ auf ein suffizientes Modell hin. Die mittels multivariabler Analyse erhobenen Werte (p-Wert; Odds-Ratio (OR); 95 % Konfidenzintervall) wurden tabellarisch veranschaulicht. Liegt die OR $< 1,0$, so besteht eine verminderte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe. Liegt die OR hingegen $> 1,0$, so besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten im Vergleich zur Referenzgruppe.

4 Ergebnisse

4.1 Gruppeneinteilung

Die Patienten, die mindestens drei Monate nach TIPS-Anlage nachbetreut wurden, wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe, hier mit G1 abgekürzt, dient als Übersichtsgruppe und umfasst alle 191 Patienten. Die zweite Gruppe (G2) enthält nur die Patienten, die als führende Indikation einen Aszites vorzuweisen hatten. Die dritte Gruppe (G3) umfasst die Patienten, die primär aufgrund von Blutungen eine TIPS-Anlage erhalten haben.

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse bezüglich Alter bei Anlage, Stentdurchmesser, Aufdehnung des Traktes und portalvenöse Drucksenkung (= Differenz zwischen portalvenösem und zentralvenösem Druck) für alle drei Gruppen zusammen.

	G1	G2	G3
Alter bei Anlage (Jahre)	59,7/19,1/89,2	60,2/33,7/85,4	58,1/19,1/89,2
Stentdurchmesser (mm)	10,6/8,0/12,0	10,6/8,0/12,0	10,5/10,0/12,0
Traktaufdehnung (mm)	8,3/0/10,0	8,4/0/10,0	8,3/7,0/10,0
Drucksenkung (%)	48,6/-20/86,7	47,5/-20/86,7	52,3/23,5/75,0

Tabelle 5: Übersicht Merkmale der einzelnen Gruppen

Die Ergebnisse sind als Mittelwert/ Minimum/ Maximum dargestellt.

4.1.1 Nachbetreutes Gesamtkollektiv (G1)

Die 191 Patienten waren bei der Anlage des TIPS zwischen 19,1 und 89,2 Jahre alt. 138 der 191 Patienten gaben in ihrer Anamnese einen Alkohol-Abusus an. Somit war die Alkohol-bedingte Grunderkrankung mit über 70 % als häufigste Ursache für die Indikation einer TIPS-Anlage am Universitätsklinikum Düsseldorf zu verzeichnen.

Als Stentmaterial stehen sowohl ungedeckte als auch gedeckte Stents zur Verfügung. Zu den ungedeckten Stents gehören unter anderem Protege[®], Smart[®], Luminexx[®] und Epic[®]. Bei 110 Patienten (57,6 %) wurde ein ungedeckter Stent verwendet, wohingegen bei 80 Patienten (41,9 %) ein

gecoverter Stent zum Einsatz gekommen ist (siehe Tabelle 6). Der verwendete Stentdurchmesser betrug im Mittel 10,6 mm. Der Trakt wurde im Mittel auf 8,3 mm gedehnt. Die portalvenöse Drucksenkung erfolgte im Schnitt um 48,6 %. Maximal konnten Senkungen von 86,7 % erzielt werden. Vier Revisionen waren die höchste Rate, die nach TIPS-Anlage notwendig gewesen sind (siehe Tabelle 7).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Protege®	53	28
Smart®	11	6
Luminexx®	29	15
Epic®	16	8
Viator®	80	42
Optimed®	1	0,5
unbekannt	1	0,5
Gesamt	191	100

Tabelle 6: Übersicht der Stentarten

Bei 1 von 191 Patienten liegen keine Details bezüglich der Stentmerkmale vor.

	N	Ø	SD	Minimum	Maximum
Alter bei Anlage	191	59,7	11,8	19,1	89,2
Revisionen (Anzahl)	191	0,5	0,8	0	4,0
Stentdurchmesser (mm)	191	10,6	1,0	8,0	12,0
Aufdehnung des Traktes (mm)	191	8,3	1,1	0	10,0
Drucksenkung (%)	189	48,6	14,8	-20,0	86,7

Tabelle 7: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv (G1)

Abkürzungen: N, Fallzahl; Ø, Mittelwert; SD, Standardabweichung (standard deviation). Bei 2 von 191 Patienten erfolgte keine Messung der Drucksenkung.

4.1.2 Aszites (G2)

Bei 146 der 191 Patienten galt der Aszites bzw. Hydrothorax als führende Indikation für eine TIPS-Anlage. Bei 34 Patienten (23,3 %) konnte ein Pleuraerguss vor der TIPS-Anlage nachgewiesen werden. Bei 13 Patienten war dieser mehrmals vor TIPS-Anlage punktiert worden. Bei drei Patienten, bei denen innerhalb von zwölf Monaten vor Anlage mindestens einmal der Pleuraerguss punktiert wurden, konnte kurz vor der TIPS-Anlage kein Pleuraerguss mehr nachgewiesen werden.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Anlage zwischen 33,7 und 85,4 Jahre alt. Als Ursache wurde bei 117 der 146 Patienten (80,1 %) ein chronischer Alkohol-Abusus festgestellt. Bei der Mehrheit der Patienten wurde ein ungecoverter Stent verwendet. Der Stentdurchmesser lag im Mittel bei 10,6 mm und die Aufdehnung des Traktes betrug durchschnittlich 8,4 mm. Es konnte in dieser Gruppe eine portalvenöse Drucksenkung von durchschnittlich 47,5 % erzielt werden (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	146	100
unbekannt	1	0,7
ungecoverter Stent	87	59,6
gecoverter Stent	58	39,7

Tabelle 8: Übersicht Patientengruppe mit Aszites (G2).

Bei 1 von 146 Patienten liegen keine Details bezüglich der Stentmerkmale vor.

	N	Ø	SD	Minimum	Maximum
Alter bei Anlage (Jahre)	146	60,2	10,7	33,7	85,4
Revisionen (Anzahl)	146	0,4	0,7	0	4,0
Stentdurchmesser (mm)	146	10,6	1,0	8,0	12,0
Aufdehnung des Traktes (mm)	146	8,4	1,2	0	10,0
Drucksenkung (%)	145	47,5	15,2	-20,0	86,7

Tabelle 9: Deskriptive Statistik Patientengruppe mit Aszites (G2)

Abkürzungen: N, Fallzahl; Ø, Mittelwert; SD, Standardabweichung (*standard deviation*). Bei 1 von 146 Patienten erfolgte keine Messung der Drucksenkung.

4.1.3 Reblutung (G3)

Aufgrund von Blutungen wurde bei 45 der 191 Patienten die Indikation zur TIPS-Anlage gestellt. Bei 21 (46,7 %) der betroffenen Patienten war der chronische Alkoholabusus die führende Grunderkrankung. Vor TIPS-Anlage konnten bei 40 Patienten (88,9 %) Ösophagusvarizen nachgewiesen werden. 28 Patienten (62,2 %) erlitten mindestens eine Blutung vor TIPS-Anlage.

Der ungecoverte Stent wurde bei den Patienten etwas häufiger als der gecoverte Stent verwendet (siehe Tabelle 10). Es wurde ein Stentdurchmesser zwischen 10 und 12 mm gewählt. Im Mittel wurde der Trakt auf 8,3 mm gedehnt.

Mit diesen Stents konnte eine portalvenöse Drucksenkung von durchschnittlich 52,3 % erzielt werden (siehe Tabelle 11).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	45	100
ungecoverter Stent	23	51
gecoverter Stent	22	49

Tabelle 10: Übersicht Patientengruppe mit Blutungen (G3)

	N	Ø	SD	Minimum	Maximum
Alter bei Anlage	45	58,1	14,8	19,1	89,2
Revisionen (Anzahl)	45	0,5	0,8	0	4,0
Stentdurchmesser (mm)	45	10,5	0,9	10,0	12,0
Aufdehnung des Traktes (mm)	45	8,3	0,7	7,0	10,0
Drucksenkung (%)	44	52,3	13,1	23,5	75,0

Tabelle 11: Deskriptive Statistik Patientengruppe mit Blutungen (G3)

Abkürzungen: N, Fallzahl; Ø, Mittelwert; SD, Standardabweichung (*standard deviation*).

4.2 Einfluss der TIPS-Anlage

4.2.1 Einfluss der TIPS-Anlage auf den portalvenösen-Fluss

Wie in Abb. 2 ersichtlich, führte die Anlage des TIPS beim gesamten Patientenkollektiv (G1) zu den erhobenen Zeitpunkten zu einer signifikanten Erhöhung/Steigerung der portalvenösen Flussrate. Ebenfalls nachgewiesen werden konnte dies für die Patientengruppe mit Aszites (G2, siehe Anhang Abb. A1a) und für die Patientengruppe mit Blutungen (G3, siehe Anhang Abb. A2a).

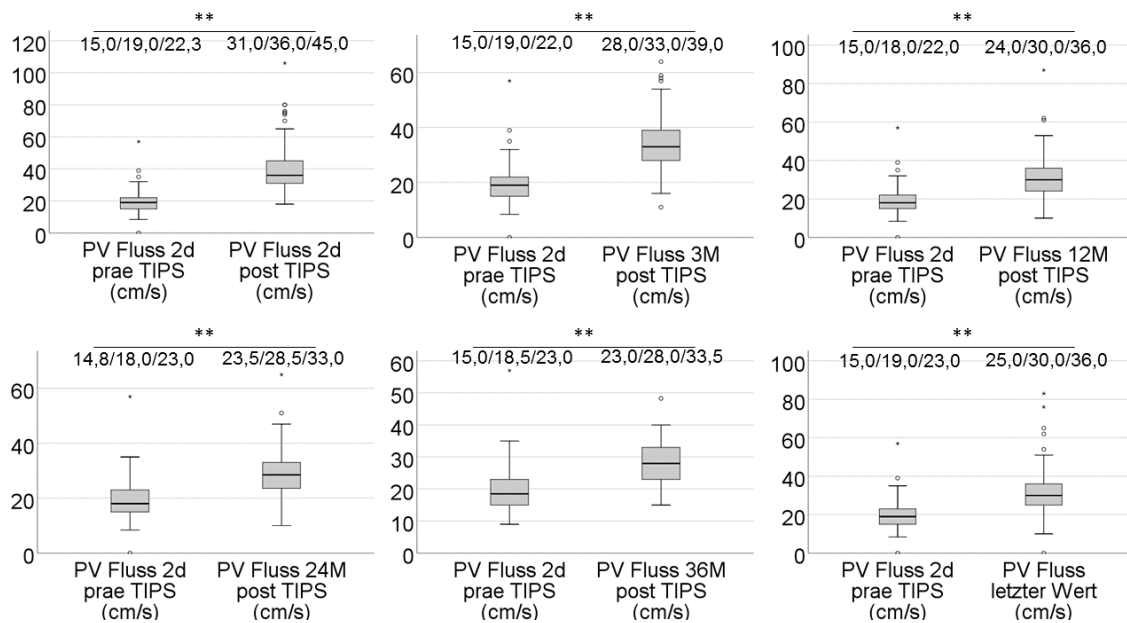


Abb. 2: Signifikante Veränderungen der PV-Flussrate im Gesamtkollektiv vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Die portalvenöse (PV) Flussrate (cm/s) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (=post TIPS: 2d; 3, 12, 24 und 36 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung= letzter Wert) gemessen und jeweils mit dem Wert, der 2d vor der TIPS-Anlage (=prae TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde (siehe Kapitel 3.4.) der Box-Blot gewählt, inklusive Darstellung des Medians und der Ausreißer (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$.

4.2.2 Einfluss der TIPS-Anlage auf Elektrolyte und hepatorena- len Reflex

Die Anlage eines TIPS führte sowohl im Gesamtkollektiv (G1, siehe Anhang Abb. A1b) als auch im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2, siehe Abb. 3) zu einer Steigerung der Serumnatriumkonzentration. Bis zu zwei Tage nach TIPS-Anlage konnte im Gesamtkollektiv (G1) eine marginal signifikante Steigerung nachgewiesen werden (siehe Anhang Tabelle B1). Wie in den Abbildungen dargestellt, führte die TIPS-Anlage ab dem Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten und mehr zu einer hochsignifikanten Erhöhung (p -Wert $< 0,005$) der Natriumkonzentration im Serum.

Signifikante Verminderungen der im Serum der Patienten gemessenen Kreatininkonzentration wurden sowohl im Kollektiv G1 (siehe Anhang Abb. A1c) als auch im Kollektiv G2 (siehe Abb. 4) bereits ab den frühen Nachbeobachtungszeitpunkten (zwei Tage post TIPS), verglichen mit den Konzentrationen, die vor

der TIPS-Anlage bestimmt wurden, dokumentiert. Zudem konnte im weiteren Verlauf im Kollektiv G1 (zwölf und 24 Monate *post* TIPS-Anlage) tendenzielle Verminderungen der Kreatininkonzentration im Serum ermittelt werden (siehe Anhang Tabelle B1).

Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) konnten in allen drei Patientengruppen nachgewiesen werden. An den frühen Nachbeobachtungszeitpunkten konnten in G1 (siehe Anhang Abb. A1d: zwei Tage bzw. drei Monate *post* TIPS-Anlage) und G2 (siehe Anhang Abb. A2d: zwei Tage bzw. drei und zwölf Monate *post* TIPS-Anlage) signifikante Steigerungen der glomerulären Filtrationsrate nachgewiesen werden. Im Kollektiv der Patienten mit Blutungen (G3) kam es hingegen zu einer Verminderung der geschätzten GFR, für die zum Beobachtungszeitpunkt zwölf Monate *post* TIPS-Anlage ein Signifikanzwert von $p < 0,05$ errechnet werden konnte (siehe Abb. 5). Eine tendenzielle Steigerung der geschätzten GFR konnte im Kollektiv G2 nach 24 und 36 Monaten nach TIPS-Anlage, sowie bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) ermittelt werden (siehe Anhang Tabelle B2). Bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) konnte zudem im Kollektiv G3 eine tendenzielle Reduktion der geschätzten GFR nachgewiesen werden (siehe Anhang Tabelle B3).

Sowohl in G1 (siehe Anhang Abb. A1e: zwei Tage bzw. drei Monate und 36 Monate *post* TIPS-Anlage) als auch im Kollektiv G2 konnten in den Nachbeobachtungszeiten zwei Tage, drei Monate und 36 Monate *post* TIPS-Anlage eine signifikante Reduktion der im Serum der Patienten gemessenen Harnstoffkonzentration nachgewiesen werden (siehe Abb. 6).

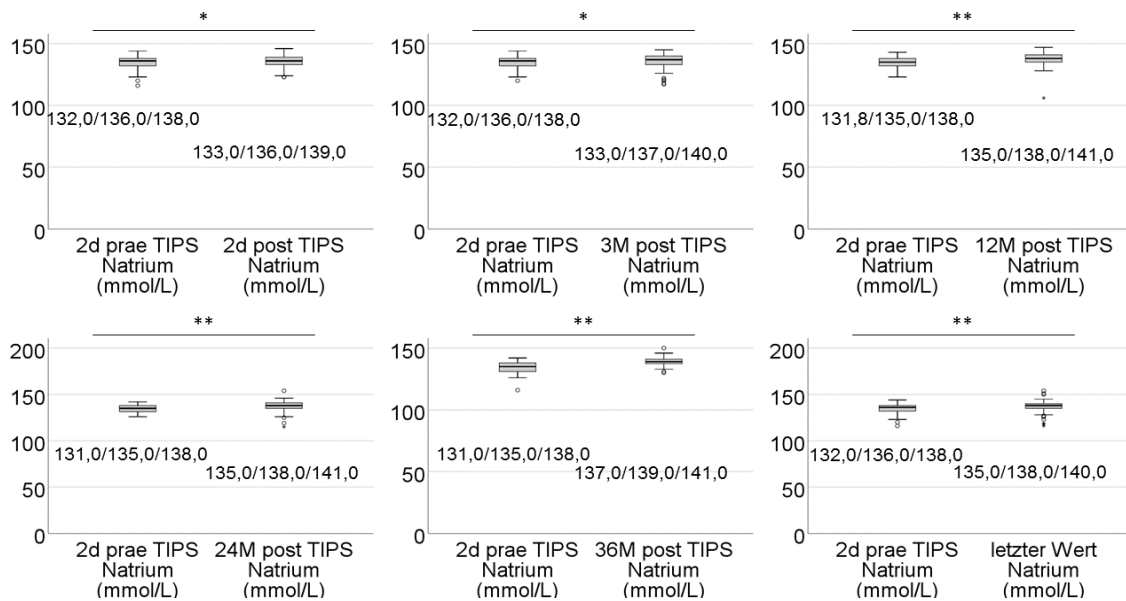


Abb. 3: Signifikante Veränderungen der Natriumkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

Die Stoffmengenkonzentration (mmol/l) an Natrium wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2 d; 3, 12, 24 und 36 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie in Abbildung 2 bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht:

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,005$.

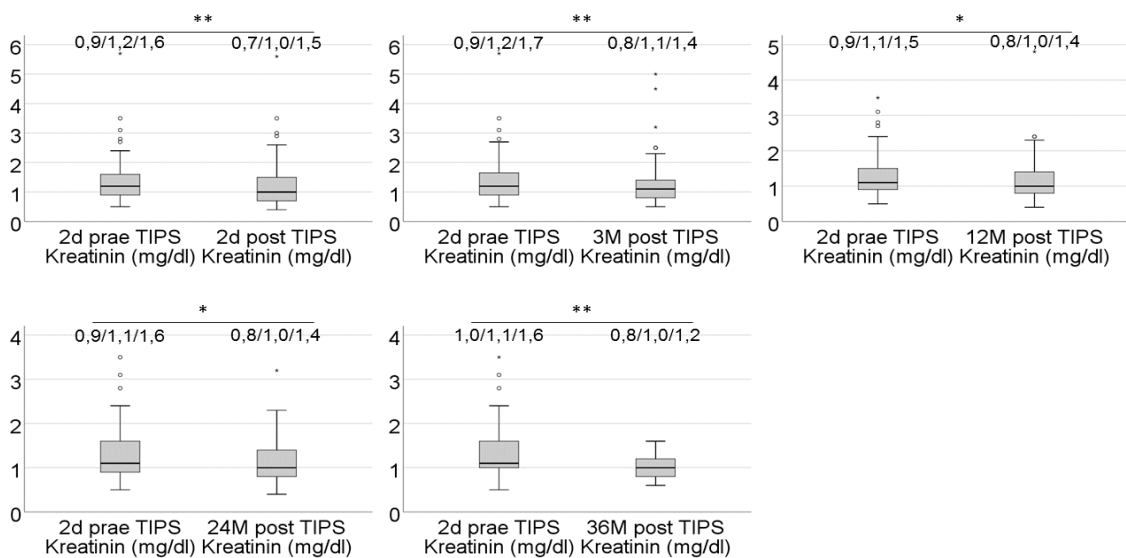


Abb. 4: Signifikante Veränderungen der Kreatininkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

Die Kreatininkonzentration (mg/dl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2 d; 3, 12, 24 und 36 Monate) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht:

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,005$.

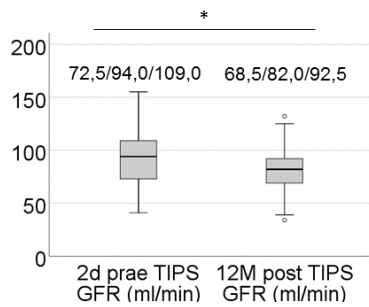


Abb. 5: Signifikante Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) wurde zum Zeitpunkt 12 Monate nach der TIPS-Anlage bestimmt, und mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanz ist wie folgt kenntlich gemacht: * = $p < 0,05$.

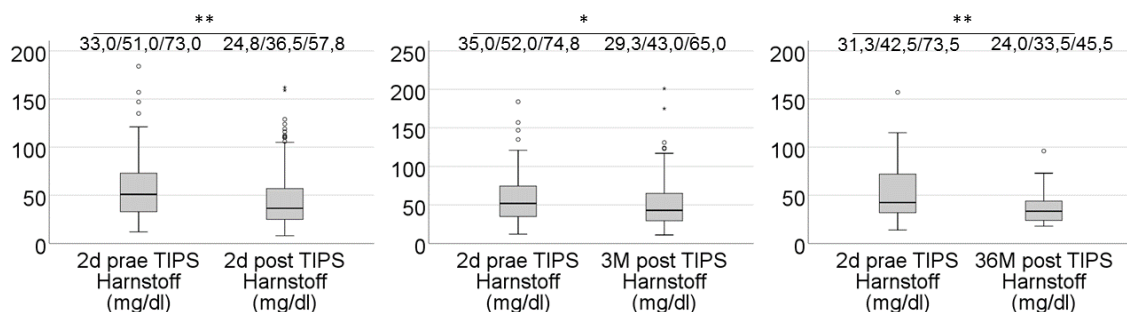


Abb. 6: Signifikante Veränderungen der Harnstoffkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

Die Harnstoffkonzentration (mg/dl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2 d; 3 und 36 Monate) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanz sind wie folgt kenntlich gemacht:

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,005$.

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass es besonders im nachbetreuten Gesamtkollektiv (G1) und im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2) nach der TIPS-Anlage zu signifikanten Veränderungen der Serumkonzentration von Kreatinin, Harnstoff und Natrium und der geschätzten GFR kommt. Dies legt nahe, dass es insbesondere bei den Patienten mit therapierefraktären Aszites zu signifikanten Veränderungen im RAAS-System kommt. Im Kollektiv G3, Patienten mit Blutungen, war der Einfluss der TIPS-Anlage bezüglich der erhobenen Daten nicht signifikant. Lediglich zum Beobachtungszeitpunkt zwölf Monate *post* TIPS-Anlage konnte in dieser Patientengruppe eine signifikante Verminderung der geschätzten GFR belegt werden.

4.2.3 Einfluss der TIPS-Anlage auf Eiweiße und einzelne Serumkomponenten

Im Folgenden sollte untersucht werden, in wie weit die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts einzelne Serumkomponenten, wie die Konzentration von Gesamteiweiß, Albumin und C-reaktivem Protein (CRP) der Patienten beeinflusst. Darüber hinaus wurden zur Einschätzung der Funktionsfähigkeit des Blutgerinnungssystems der Quick-Wert und der INR-Wert ermittelt.

Bei Betrachtung der gemessenen Konzentrationen an Gesamteiweiß konnten aufschlussreiche Beobachtungen gemacht werden. An den frühen Nachbeobachtungszeitpunkten (zwei Tage *post* TIPS-Anlage) sank sowohl im Patientenkollektiv G1 (siehe Abb. 7) als auch in G2 (siehe Anhang Abb. A1f) die Konzentration zunächst signifikant ab, stieg im weiteren Zeitverlauf (drei Monate nach TIPS-Anlage) dann jedoch signifikant an. Zudem erhöhte sich tendenziell auch nach einem Jahr die Konzentration des Gesamteiweiß im Patientenkollektiv G2 (siehe Anhang Tabelle B2). Im Gegensatz dazu, konnte im Kollektiv der Patienten mit Blutungen (G3) bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert, siehe Anhang Abb. A2f) eine signifikante Verminderung der Gesamteiweißkonzentration nachgewiesen werden.

Für die Patienten des Kollektivs G1 und G2 konnte im Nachbeobachtungszeitraum drei, zwölf, 24 und 36 Monate nach der TIPS-Anlage, sowie bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) eine signifikante Erhöhung der im Serum gemessenen Albuminkonzentration nachgewiesen werden (siehe Abb. 8 und Anhang Abb. A1g). Im Kollektiv G3 konnte dagegen bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) eine tendenzielle Reduktion der Albuminkonzentration im Serum ermittelt werden (siehe Anhang Tabelle B3).

Unmittelbar postinterventionell (zwei Tage *post* TIPS-Anlage) stieg die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) in allen drei Gruppen signifikant an (siehe Abb. 9 und Anhang Abb. A1h und Abb. A2h). Im weiteren Beobachtungszeitraum (drei, zwölf und 36 Monate nach TIPS-Anlage) wurde im Patientenkollektiv G1 und G2 ein signifikanter Rückgang der CRP Konzentrationen, verglichen mit den CRP Konzentrationen, die zwei Tage vor der Intervention bestimmt

wurden, nachgewiesen (siehe Abb. 9 und Anhang Abb. A1h). Am letzten ermittelten Beobachtungszeitpunkt wurde in G1 und G3 eine marginal signifikante Steigerung der CRP Konzentration ermittelt (siehe Anhang, Tabelle B1 und Tabelle B3).

Der Quick-Wert wies in allen drei Patientengruppen sowohl unmittelbar postinterventionell als auch am letzten Beobachtungszeitpunkt signifikante Reduktionen auf (siehe Abb. 10 und Anhang Abb. A1i und Abb. A2i). Ein Trend zur Verminderung des Quick-Werts konnte auch in dem dazwischenliegenden Beobachtungszeitraum drei Monate *post* TIPS-Anlage für das Gesamtkollektiv (G1) und das Patientenkollektiv mit Aszites (G2) nachgewiesen werden (siehe Anhang Tabelle B1 und Tabelle B2).

Entsprechend dem Quick-Wert müsste der INR-Wert eine ähnliche Dynamik aufweisen. Jedoch konnte hier ein Unterschied dokumentiert werden. Für die Patienten des Kollektivs G1 (siehe Abb. 10 und Anhang Tabelle B1) und G2 (siehe Anhang Abb. A1i) konnte im Nachbeobachtungszeitraum von zwei Tagen nach TIPS-Anlage keine signifikanten Anstiege des INR-Wertes erfasst werden. Ein Anstieg des INR-Wertes wurde zwei Tage postinterventionell im Kollektiv G3 nachgewiesen (siehe Anhang Abb. A2j). Hingegen passend zum Quick-Wert stieg der INR-Wert am letzten Beobachtungszeitpunkt (= letzter Wert) in allen drei Gruppen signifikant an (siehe Abb. 10 und Abb. 11, Anhang Abb. A1i, Abb. A2i, Abb. A1j und Abb. A2j).

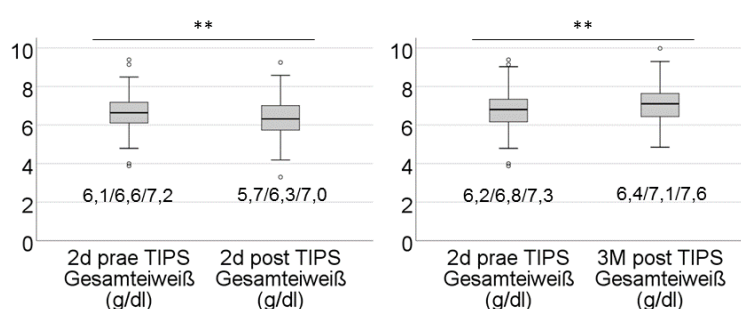


Abb. 7: Signifikante Veränderungen der Gesamteiweißkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Die Gesamteiweißkonzentration (g/dl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2 d und 3 Monate) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht:
 ** = $p < 0,005$.

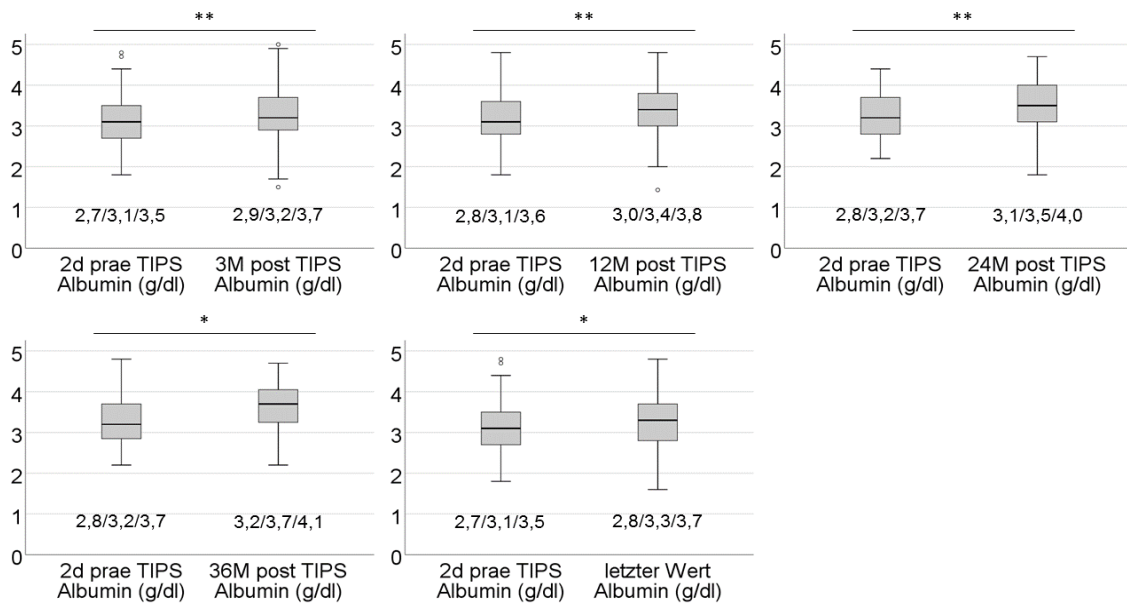


Abb. 8: Signifikante Veränderungen der Albuminkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Die Albuminkonzentration (g/dl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 3, 12, 24 und 36 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: * = $p < 0,05$; ** = $p \leq 0,005$.

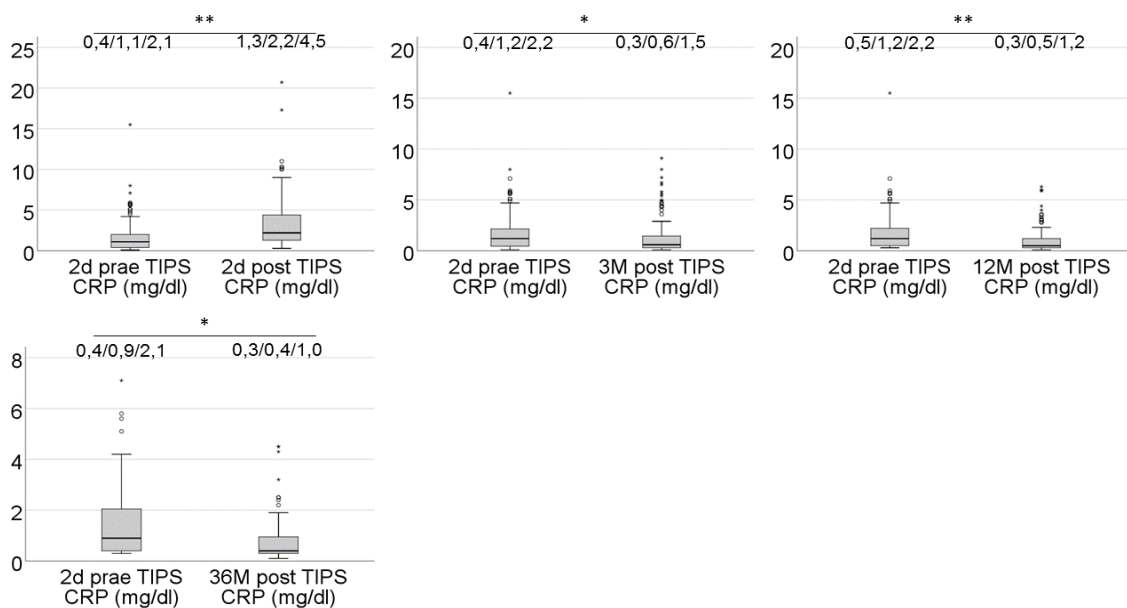


Abb. 9: Signifikante Veränderungen der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins (mg/dl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d; 3, 12 und 36 Monate) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,005$.

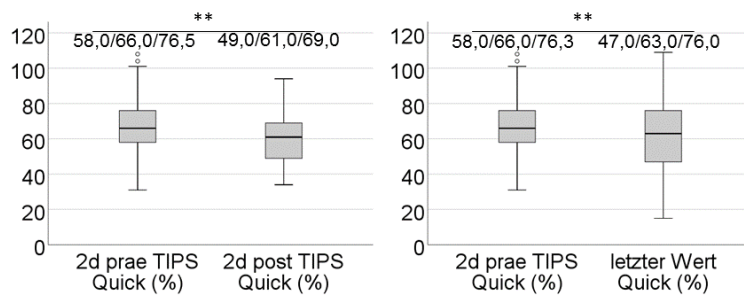


Abb. 10: Signifikante Veränderungen des Quick-Wertes vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Der Quick-Wert (%) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d und letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht:

** = $p < 0,005$.

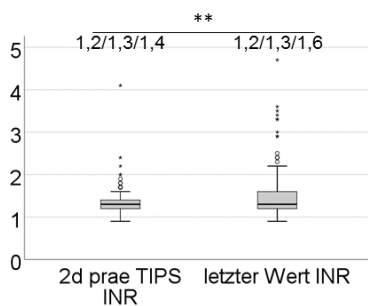


Abb. 11: Signifikante Veränderungen des INR-Wertes vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

Der INR-Wert wurde an einem Zeitpunkt nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) im Serum der Patienten gemessen, und mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanz ist wie folgt kenntlich gemacht: ** = $p < 0,005$.

4.2.4 Einfluss der TIPS-Anlage auf einzelne Blutkomponenten

Um erfassen zu können, ob die Anlage des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts einen Einfluss auf die Anzahl der zellulären Bestandteile des Blutes der Patienten ausübt, wurde die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten vor, und zu verschiedenen Zeitpunkten nach TIPS-Anlage bestimmt.

Unmittelbar nach TIPS-Anlage (zwei Tage *post* TIPS) stieg die Anzahl der Leukozyten in allen drei untersuchten Patientengruppen signifikant an (siehe Abb.

12 und Anhang Abb. A1k und Abb. A2k). Wie in der Abb. 12 und Abb. A1k ersichtlich, konnte bezüglich der Leukozyten für das Gesamtkollektiv (G1) und die Gruppe der Patienten mit Aszites (G2) auch zum Zeitpunkt der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) eine signifikante Erhöhung der Anzahl nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten mit Blutung (G3) war zu diesem Zeitpunkt allerdings nur tendenziell ein Anstieg der Leukozytenanzahl (siehe Anhang Tabelle B3) messbar.

Die Anzahl der Thrombozyten verminderte sich in den Patientengruppen G1 und G2 an mehreren Beobachtungszeiträumen *post* TIPS-Anlage. In G2 war die Verminderung der Zellzahl zu den Zeitpunkten zwei Tage, zwölf, 24 und 36 Monate, sowie zur letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) signifikant (siehe Abb. 13). In der Patientengruppe G1 (siehe Anhang Abb. A1I), war die Thrombozytenanzahl zum Zeitpunkt zwölf Monate *post* TIPS, sowie zur Abschlussuntersuchung (= letzter Wert) signifikant vermindert. An den Nachbeobachtungszeiten zwei Tage, 24 und 36 Monate *post* TIPS wurde ein Trend zur Senkung der Zellzahl errechnet (siehe Anhang Tabelle B1).

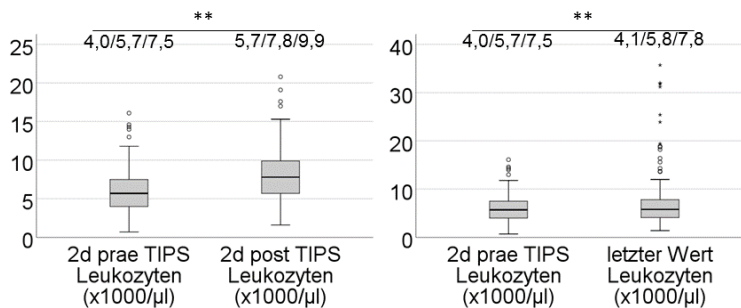


Abb. 12: Signifikante Veränderungen der Leukozytenkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Die Leukozytenkonzentration (x1000/µl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: ** = $p < 0,005$.

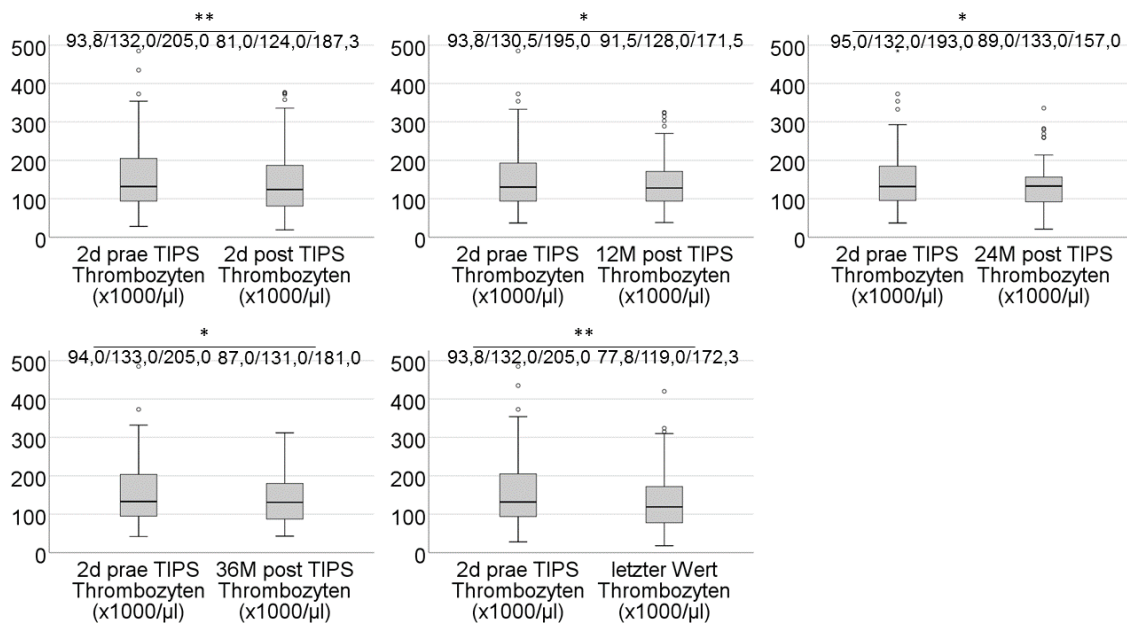


Abb. 13: Signifikante Veränderungen der Thrombozytenkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

Die Thrombozytenkonzentration (x1000/µl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d; 12, 24 und 36 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,005$.

4.2.5 Einfluss der TIPS-Anlage auf die Konzentration des Bilirubins

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die TIPS-Anlage einen Einfluss auf das Bilirubin hat. Dazu wurde die Bilirubinkonzentration vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach TIPS-Anlage ermittelt.

Die Bilirubinkonzentration stieg in allen drei untersuchten Patientengruppen an allen Beobachtungszeiträumen *post* TIPS-Anlage an (siehe Abb. 14, Anhang Abb. A1m und Abb. A1m). Marginal signifikante Anstiege der Bilirubinkonzentration konnten 36 Monate nach TIPS-Anlage in G2 und am letzten ermittelten Beobachtungszeitpunkt (=letzter Wert) in G3 ermittelt werden. (siehe Anhang Tabelle B2 und Tabelle B3). Zu allen anderen Beobachtungszeiträumen lag die Signifikanz $< 0,05$.

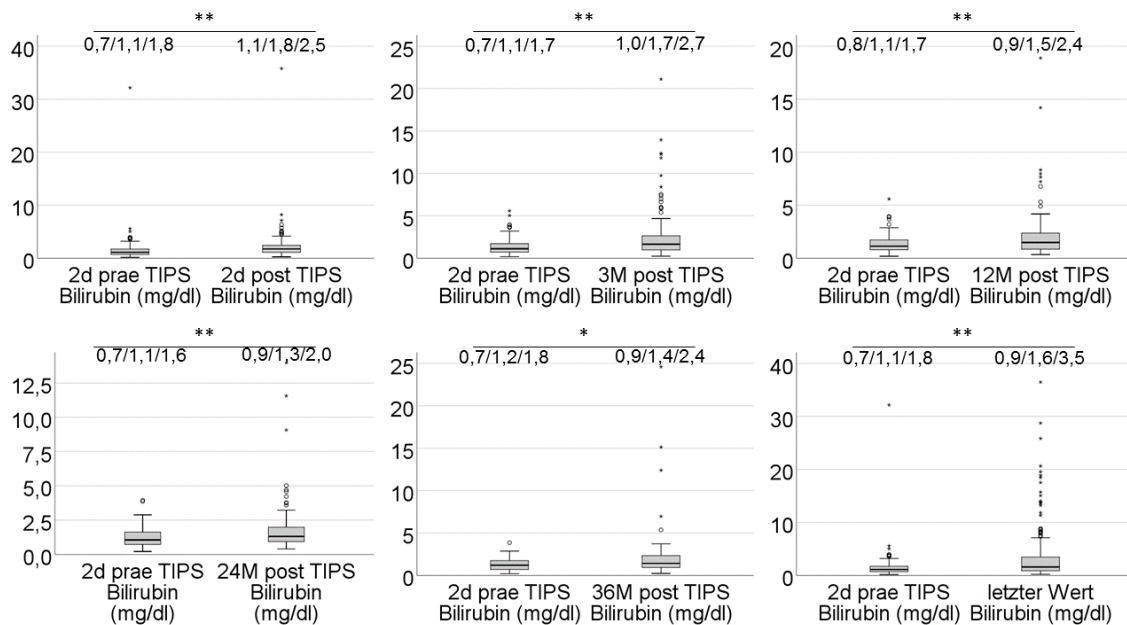


Abb. 14: Signifikante Veränderungen der Bilirubinkonzentration vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Die Bilirubinkonzentration (mg/dl) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d;3, 12, 24 und 36 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) im Serum der Patienten gemessen, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,005$.

4.2.6 Einfluss der TIPS-Anlage auf *pro brain natriuretic Peptide* (ProBNP)

Tendenzielle Anstiege der Konzentration an *pro brain natriuretic Peptide* (ProBNP) konnten direkt postinterventionell für das Patientenkollektiv G1 (siehe Anhang Tabelle B1) und für das Patientenkollektiv G2 (siehe Anhang Tabelle B2) erfasst werden. Im Patientenkollektiv G3, der Patienten mit Blutung, wurden zwei Tage nach TIPS-Anlage ein signifikanter Anstieg der ProBNP Konzentration gemessen (siehe Abb. 15).

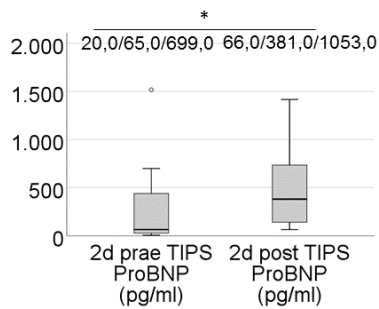


Abb. 15: Signifikante Veränderungen der ProBNP Konzentration vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

Die ProBNP Konzentration (pg/ml) wurde an einem Zeitpunkt nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d) im Serum der Patienten gemessen, und mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: * = $p < 0,05$.

4.2.7 Einfluss der TIPS-Anlage auf *Child Pugh* und *MELD Score*

Im Rahmen dieser Arbeit sollte erhoben werden, ob und in welchem Ausmaß die Anlage des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts zu einer Veränderung der Stadieneinteilung der Leberzirrhose bei dem untersuchten Patientenkollektiv führte. Aus diesem Grund wurden über die verschiedenen Nachbeobachtungszeiten der *Child Pugh Score* und der *MELD Score* errechnet.

Bezüglich des *Child Pugh Scores* konnte in der Patientengruppe G1 und G2 eine durchschnittliche Reduktion der Punkte nach Anlage des TIPS festgestellt werden. Bei den Patienten mit Aszites (G2) waren diese Veränderungen zu allen Beobachtungszeitpunkten signifikant (siehe Anhang Abb. A1n), wohingegen bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs (G1) lediglich für die Zeitpunkte zwölf und 24 Monate *post* TIPS eine signifikante Verminderung der Punkte berechnet werden konnte (siehe Abb. 16). Für die letzte erfolgte Nachuntersuchung (= letzter Wert) konnte für G1 die Verminderung der Child-Pugh-Punkte nur als Trend ermittelt werden (siehe Anhang Tabelle B1). Bei dem Vergleich zwischen *prae* TIPS und maximal 24 Monate *post* TIPS-Anlage konnte in beiden Gruppen eine Besserung der Child-Pugh-Kategorie (von B zu A) festgestellt werden (siehe Abb. 17 und Anhang Abb. A1o). Im Gegensatz dazu kam es im Patientenkollektiv mit Blutungen (G3) zu einer Steigerung der Child-Pugh-Punkte 24 Monate nach Anlagedatum (siehe Anhang Abb. A2n). Der Vergleich zwischen *prae*

TIPS-Anlage und dem letzten beobachteten Wert weist in G3 auf eine tendenzielle Verschlechterung des *Child Pugh Scores* um eine Kategorie hin (von A zu B) (siehe Anhang Tabelle B3).

Unter Verwendung des Wilcoxon-Tests wurde die Einteilung in die drei Stadien der Leberzirrhose nach Child Pugh eingehender analysiert. Dabei deutet eine höhere Kategorie auf ein schlechteres Ansprechen der Therapie mittels TIPS hin. In G1 wurde nach zwölf Monaten bei 43,6 % der Patienten eine höhere Kategorie vor als nach der TIPS-Anlage festgestellt. 15,4 % der Patienten mussten nach der TIPS-Anlage in ein höheres Child-Pugh-Stadium eingeteilt werden, wohingegen bei 41 % der Patienten im besagten Nachbeobachtungszeitraum keine Veränderung der Stadieneinteilung festgestellt werden konnte. Zusammenfassend kann für den Beobachtungszeitraum bis zwölf Monate nach TIPS-Anlage festgestellt werden, dass 43,6 % der Patienten des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Verbesserung der Stadieneinteilung der Leberzirrhose von der Intervention profitiert haben. Nach über 24 Monaten Nachbeobachtungszeit konnte bei 45,3 % der Patienten des Gesamtkollektivs (G1) ein höheres Child-Pugh-Stadium vor als nach der Anlage des Shunts ermittelt werden, 10,9 % der Patienten mussten in diesem Zeitraum in ein höheres Stadium eingestuft werden. Bei 43,8 % der Patienten war hinsichtlich des Stadiums keine Veränderung zu vermerken. Am letzten ermittelten Beobachtungszeitpunkt konnte bei 36,6 % vor und bei 18,3 % nach der TIPS-Anlage eine höhere Kategorie nachgewiesen werden. Bei 45,1 % der Patienten hingegen veränderte sich die Stadieneinteilung durch die TIPS-Anlage nicht.

Im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2) konnte nach über zwölf Monaten Beobachtungszeit nach TIPS-Anlage bei 51,7 % vor und bei 13,5 % nach der Intervention ein höheres Child-Pugh-Stadium ermittelt werden. Bei 34,8 % wurden keine Änderungen dokumentiert. Nach über 24 Monaten wurde bei 59,6 % der Patienten dieses Kollektivs vor und bei 4,2 % nach der TIPS-Anlage eine höhere Stadieneinteilung festgestellt. Keine Veränderungen konnten bei 36,2 % vermerkt werden. Am letzten ermittelten Nachbeobachtungszeitpunkt wurde bei 42,3 % vor und bei 16,3 % nach der TIPS-Anlage eine höhere Stadieneinteilung nachgewiesen. Bei weiteren 41,4 % der Patienten konnten keine Änderungen nachgewiesen werden. Im Patientenkollektiv mit Blutungen (G3) konnte nach

über 24 Monaten bei 64,7 % der Patienten kein Unterschied der Child-Pugh-Kategorie eruiert werden. Eine höhere Kategorie nach TIPS-Anlage konnte bei 29,4 % der Patienten nachgewiesen werden, wohingegen bei 5,9% der Patienten vor TIPS-Anlage eine höhere Kategorie nachgewiesen werden konnten als nach TIPS-Anlage.

Bezüglich des *MELD Scores* konnten für die Zeiträume über zwölf Monate, über 24 Monate und zum Zeitpunkt der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) signifikante Anstiege der Anzahl der MELD-Punkte im Patientenkollektiv mit Blutungen (G3) festgestellt werden (siehe Abb. 18). Hohe MELD-Score-Punkte gehen mit einem erhöhten Risiko einher, innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben. Im Gesamtkollektiv (G1) und in der Gruppe der Patienten mit Aszites (G2) konnte bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung (= letzter Wert) eine signifikante Erhöhung der MELD-Punkte ermittelt werden (siehe Anhang Abb. A1p und Abb. A2p). Bei allen übrigen Bedingungen konnten im Vergleich der verschiedenen Gruppe keine signifikanten Veränderungen eruiert werden.

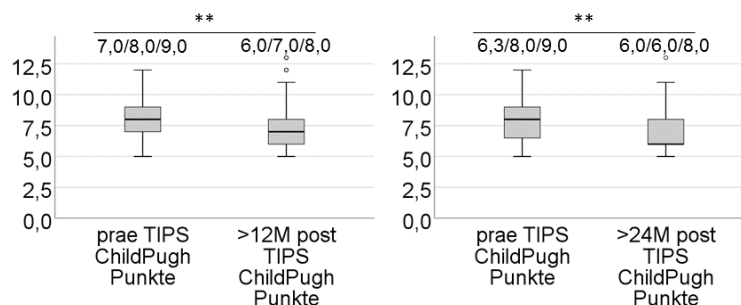


Abb. 16: Signifikante Veränderungen der Child-Pugh-Punkte vor und nach TIPS-Anlage im Gesamtkollektiv (G1)

Die Child-Pugh-Punkte wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: > 12 Monate und > 24 Monate) berechnet, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanz ist wie folgt kenntlich gemacht: ** = $p < 0,005$.

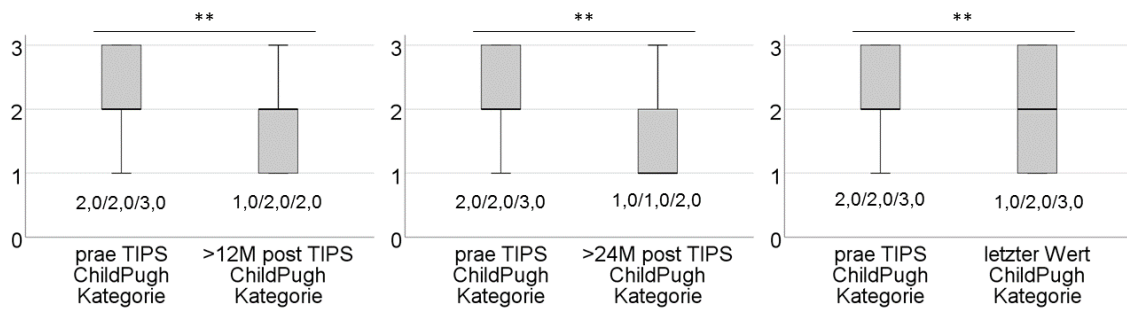


Abb. 17: Signifikante Veränderungen der Child-Pugh-Kategorie vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

Die Child-Pugh-Kategorie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: > 12 Monate und > 24 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) berechnet, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: ** = $p < 0,005$.

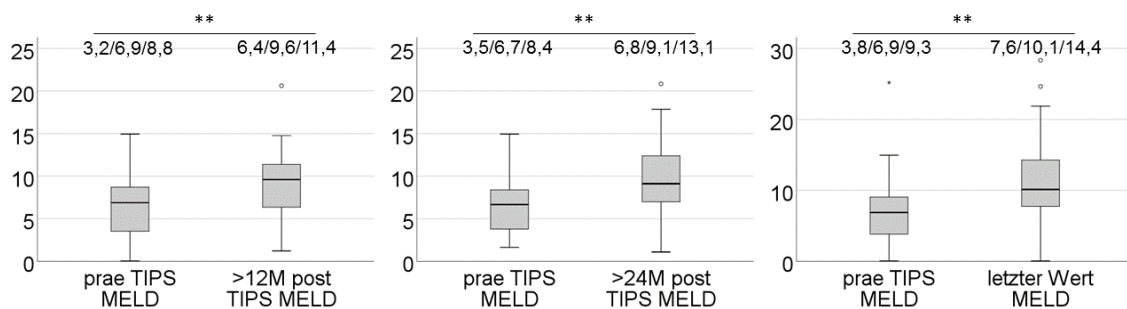


Abb. 18: Signifikante Veränderungen des MELD Scores vor und nach TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

Der MELD Score wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: > 12 Monate und > 24 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) berechnet, und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, verglichen. Für die graphische Darstellung der Daten wurde, wie bereits beschrieben, der Box-Plot gewählt (die angegebenen Zahlen geben unteres Quartil/ Median/ oberes Quartil wieder). Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels t-Test, die Signifikanzen sind wie folgt kenntlich gemacht: ** = $p < 0,005$.

4.2.8 Einfluss der TIPS-Anlage auf Aszites und Pleuraerguss

Welche Auswirkungen die TIPS-Anlage auf die Entwicklung des Aszites und Pleuraerguss hat, wurde mittels Wilcoxon-Tests für die Patientengruppen mit Aszites (G2) und Reblutungen (G3) überprüft.

In der Patientengruppe mit Aszites (G2) konnte direkt postinterventionell bei 65,5 % sonographisch kein Unterschied im Hinblick auf den Schweregrad des Aszites im Vergleich zum Zeitpunkt vor TIPS-Anlage nachgewiesen werden. Ab

der Nachbeobachtungszeit von drei Monaten konnte bei der Mehrzahl der Patienten sonographisch signifikant weniger Aszites nachgewiesen werden als vor der TIPS-Anlage (siehe Tabelle 12). In der Patientengruppe mit Reblutungen (G3) konnte bei der Mehrzahl der Patienten nachgewiesen werden, dass es zu keinen Veränderungen des Aszites kommt (siehe Anhang Tabelle A1).

Bezüglich der sonographischen Veränderungen des Pleuraergusses konnte in der Patientengruppe mit Aszites (G2) signifikante Ergebnisse erhoben werden. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte nach der TIPS-Anlage (=post TIPS) im Vergleich zum Zeitpunkt vor TIPS-Anlage (=prae TIPS) weniger Pleuraerguss nachgewiesen werden (siehe Tabelle 13). In der Patientengruppe mit Reblutungen (G3) konnten dagegen keine signifikanten Veränderungen ermittelt werden.

	Fallzahl (N)	Prozent (%)	p-Wert
2d <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	37	26,6	
2d <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	11	7,9	
2d <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	91	65,5	
Total	139	100,0	< 0,001
3M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	97	68,8	
3M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	10	7,1	
3M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	34	24,1	
Total	141	100,0	< 0,001
12M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	80	79,2	
12M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	2	2,0	
12M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	19	18,8	
Total	101	100,0	< 0,001
24M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	49	87,5	
24M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	1	1,8	
24M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	6	10,7	
Total	56	100,0	< 0,001
36M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	27	75,0	
36M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	2	5,6	
36M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	7	19,4	
Total	36	100,0	< 0,001
letzter Wert <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	106	73,6	
letzter Wert <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	8	5,6	
letzter Wert <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Aszites	30	20,8	
Total	144	100,0	< 0,001

Tabelle 12: Veränderungen „Aszites“ im Kollektiv mit Aszites (G2)

Der Aszites wurde im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2) zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d;3, 12, 24 und 36 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) sonographisch beurteilt und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, mittels Wilcoxon-Test verglichen. Die Ergebnisse (Fallzahl, Prozent, p-Wert) wurden tabellarisch dargestellt.

	Fallzahl (N)	Prozent (%)	p-Wert
2d <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	22	68,7	
2d <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	3	9,4	
2d <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	7	21,9	
Total	32	100,0	< 0,001
3M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	26	81,2	
3M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	0	0	
3M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	6	18,8	
Total	32	100,0	< 0,001
12M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	18	78,3	
12M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	1	4,3	
12M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	4	17,4	
Total	23	100,0	< 0,001
24M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	12	92,3	
24M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	1	7,7	
24M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	0	0	
Total	13	100,0	0,003
36M <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	10	100,0	
36M <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	0	0	
36M <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	0	0	
Total	10	100,0	0,005
letzter Wert <i>post</i> TIPS < 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	28	82,3	
letzter Wert <i>post</i> TIPS > 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	2	5,9	
letzter Wert <i>post</i> TIPS = 2d <i>prae</i> TIPS Pleuraerguss	4	11,8	
Total	34	100,0	< 0,001

Tabelle 13: Veränderungen „Pleuraerguss“ im Kollektiv mit Aszites (G2)

Der Pleuraerguss wurde im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2) zu verschiedenen Zeitpunkten nach der TIPS-Anlage (= *post* TIPS: 2d;3, 12, 24 und 36 Monate; letzte erfolgte Nachuntersuchung = letzter Wert) sonographisch beurteilt und jeweils mit dem Wert, der 2 d vor der TIPS-Anlage (= *prae* TIPS) erhoben wurde, mittels Wilcoxon-Test verglichen. Die Ergebnisse (Fallzahl, Prozent, p-Wert) wurden tabellarisch dargestellt.

4.3 Betrachtung der prognostischen Parameter (Prädiktoren)

4.3.1 Reduktion von Aszites, Parazentesen, Pleuraerguss, Pleurapunktion, portalvenösen Fluss und Kreatininkonzentration

Ein Ziel der TIPS-Anlage ist die Reduktion des Aszites, die bei 106 von 138 Patienten (76,8 %) erreicht worden ist (siehe Tabelle 14). Als signifikanter Parameter für die Prognose der Reduktion des Aszites nach TIPS-Anlage konnten der Durchmesser des eingesetzten Stents (p-Wert 0,003; OR 0,53) und die Harnstoffkonzentration im Serum der Patienten (p-Wert 0,036; OR 0,99) vor TIPS-Anlage ermittelt werden (siehe Tabelle 15). Im Hinblick auf den Stentdurchmesser bedeutet dies, dass die Wahrscheinlichkeit der Reduktion des Aszites mit dem Einsatz eines größeren Stentsdurchmessers (10 mm versus 11 mm) abnimmt (siehe Anhang Tabelle C1a). Bezüglich der Harnstoffkonzentration konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Konzentration *prae* TIPS-Anlage (durchschnittlich 67 mg/dl), verglichen mit einer durchschnittlichen Harnstoffkonzentration von 53 mg/dl, die Wahrscheinlichkeit der Reduktion des Aszites vermindert (siehe Anhang Tabelle C1b). Bei der multivariablen Analyse konnte der Stentdurchmesser (p-Wert 0,001; OR 0,49) und die *prae* Harnstoffkonzentration (p-Wert 0,018; OR 0,98) als signifikante Prädiktoren identifiziert werden, bei denen die Wahrscheinlichkeit auf eine Reduktion des Aszites abnimmt, je höher diese beiden Prädiktoren sind (siehe Tabelle 16).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	138	100
unbekannt	1	0,7
Reduktion des Aszites	106	76,8
Keine Reduktion des Aszites erreicht	31	22,5

Tabelle 14: Übersicht über Reduktion „Aszites“

Bei 1 von 138 Patienten liegen keine Daten über eine Reduktion des Aszites vor.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Stent-Durchmesser (mm)	0,003	0,53	0,35-0,80
<i>prae</i> Harnstoff (mg/dl)	0,036	0,99	0,97-1,00

Tabelle 15: Univariable Analyse für Reduktion „Aszites“

Analyse des Stentdurchmessers und der *prae* Harnstoffkonzentration mittels logistischer Regressionsanalyse. Abkürzungen: Sig= Signifikanz (p -Wert $\leq 0,1$); Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz $< 0,05$; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Stentdurchmesser (mm)	0,001	0,49	0,32-0,76
<i>prae</i> TIPS Harnstoff (mg/dl)	0,018	0,98	0,97-1,00

Tabelle 16: Multivariable Analyse für Reduktion „Aszites“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Dabei wurden die Parameter, die zuvor in der univariablen Analyse signifikant waren (siehe Tabelle 15), in einer multivariablen Analyse erneut untersucht. Abkürzungen: Sig. = Signifikanz (p -Wert $\leq 0,1$). Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz $< 0,05$ auf; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe. Nagelkerkes R-Quadrat = 0,16; Chi-Quadrat (Freiheitsgrad 2) = 15,21, $p < 0,001$.

Zur prognostischen Aussage über den Therapieerfolg bezüglich der Verminderung der Konzentration des Kreatinins im Serum der Patienten nach TIPS-Anlage konnten als signifikanten Prädiktoren die portalvenöse Drucksenkung, die *prae* Kreatininkonzentration, die geschätzte *prae* GFR, die *prae* Harnstoffkonzentration und der *prae* MELD Score identifiziert werden (siehe Tabelle 18). Diese postinterventionelle Reduktion konnte bei 79 von 146 Patienten (54,1 %) festgestellt werden (siehe Tabelle 17). Mit steigender marginal signifikanter Senkung des portalvenösen Drucks (p -Wert 0,062; OR 0,98) nahm die Wahrscheinlichkeit auf Reduktion der Kreatininkonzentration nach TIPS-Anlage ab. Eine Drucksenkung von durchschnittlich 45 % verglichen mit einer durchschnittlichen Drucksenkung von 50 % wies eine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine Reduktion der Kreatininkonzentration zu erreichen (siehe Anhang Tabelle C2a). Zudem konnte beobachtet werden, dass eine höhere *prae* Kreatininkonzentration (p -Wert 0,003; OR 2,74) von durchschnittlich 1,5 mg/dl verglichen mit einer durchschnittlichen Kreatininkonzentration von 1,2 mg/dl die Wahrscheinlichkeit einer Reduktion der Kreatininkonzentration nach TIPS-Anlage erhöht (siehe Anhang Tabelle C2b). Bei einer niedrigeren geschätzten *prae* GFR Konzentration (p -Wert $< 0,001$; OR 0,98) von durchschnittlich 55 ml/min ist die Wahr-

scheinlichkeit einer Reduktion der Kreatininkonzentration verglichen mit einer geschätzten *prae* GFR Konzentration von durchschnittlich 79 ml/min höher durch die TIPS-Anlage (siehe Anhang Tabelle C2c). Im Hinblick auf die *prae* Harnstoffkonzentration (p-Wert 0,012; OR 1,02) konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Konzentration (durchschnittlich 61 mg/dl) *prae* TIPS-Anlage verglichen mit einer durchschnittlichen Harnstoffkonzentration von 48 mg/dl, die Wahrscheinlichkeit der Reduktion des Kreatinins zunimmt (siehe Anhang Tabelle C2d). Im Rahmen des *prae* MELD Scores (p-Wert 0,001; OR 1,11) wurden Reduktionen des Kreatinins besonders bei Patienten mit einem höheren Ausgangs-MELD-Score beobachtet. Dabei konnte ermittelt werden, dass ein höherer MELD Score vor TIPS-Anlage (durchschnittlich 13 Punkte), verglichen mit einem durchschnittlichen *prae* MELD Score von zehn Punkten, die Wahrscheinlichkeit der Reduktion des Kreatinins erhöht (siehe Anhang Tabelle C2e). Bei der multivariablen Analyse konnten die Drucksenkung (p-Wert 0,082; OR 0,97) und die geschätzte *prae* GFR (p-Wert 0,065; OR 0,98) als marginal signifikante Prädiktoren identifiziert werden. Dabei bedeuten steigende Werte eine verminderte Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion des Kreatinins zu erreichen (siehe Tabelle 19).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	146	100
Reduktion des Kreatinins	79	54,1
Keine Reduktion des Kreatinins erreicht	67	45,9

Tabelle 17: Übersicht über Reduktion „Kreatinin“

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Drucksenkung (%)	0,062	0,98	0,96-1,00
<i>prae</i> Kreatinin (mg/dl)	0,003	2,74	1,40-5,39
<i>prae</i> GFR (ml/min)	< 0,001	0,98	0,96-0,99
<i>prae</i> Harnstoff (mg/dl)	0,012	1,02	1,00-1,03
<i>prae</i> MELD Score	0,001	1,11	1,04-1,18

Tabelle 18: Univariable Analyse für Reduktion „Kreatinin“

Analyse der Drucksenkung, *prae* Konzentrationen von Kreatinin, geschätzte glomerulären Filtrationsrate (GFR), Harnstoff und des MELD Scores mittels logistischer Regressionsanalyse. Abkürzungen: Sig= Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz $< 0,05$ auf; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Drucksenkung (%)	0,082	0,97	0,95-1,00
<i>prae</i> Kreatinin (mg/dl)	0,775	1,20	0,34-4,29
<i>prae</i> GFR (ml/min)	0,065	0,98	0,96-1,00
<i>prae</i> Harnstoff (mg/dl)	0,789	1,00	0,98-1,02
<i>prae</i> MELD Score	0,503	1,04	0,94-1,15

Tabelle 19: Multivariable Analyse für Reduktion „Kreatinin“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Dabei wurden die Parameter, die zuvor in der univariablen Analyse signifikant waren (siehe Tabelle 18), in einer multivariablen Analyse erneut untersucht. Abkürzungen: GFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Sig. = Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe. Nagelkerkes R-Quadrat = 0,22; Chi-Quadrat (Freiheitsgrad 5) = 21,30, $p < 0,001$.

Ein weiteres Ziel der TIPS-Anlage ist die Reduktion der Parazentesen, welches in dieser Studie bei 83 von 133 Patienten (62,4 %) erreicht wurde (siehe Tabelle 20). Als mögliche Prädiktoren wurden die Anzahl an Parazentesen und Revisionen, sowie die Konzentrationen von Harnstoff und Thrombozyten ermittelt (siehe Tabelle 21). Bezüglich der Anzahl der Revisionen (p-Wert 0,036; OR 0,55) konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Anzahl an Revisionen (durchschnittlich 0,6) verglichen mit einer durchschnittlichen Anzahl an Revisionen von 0,3, die Wahrscheinlichkeit der Reduktion von Parazentesen vermindert (siehe Anhang Tabelle C3a). Zudem steigt die Wahrscheinlichkeit auf eine Reduktion mit steigender Anzahl der Parazentesen vor TIPS-Anlage (p-Wert 0,001; OR 1,32). Eine Reduktion der Parazentesen wurden häufiger beobachtet, bei Patienten, die sich vor TIPS-Anlage durchschnittlich sechs Parazentesen, verglichen mit Patienten, die sich drei Parazentesen unterzogen haben (siehe Anhang Tabelle C3b). Bei den Laborparametern konnten signifikante Veränderungen bei der *prae* Harnstoffkonzentration (p-Wert 0,004; OR 0,98) und marginal signifikante Veränderungen bei der *prae* Thrombozytenkonzentration (p-Wert 0,071; OR 1,00) ermittelt werden. Bezüglich der Harnstoffkonzentration konnte nachgewiesen werden, dass eine niedrigere Konzentration *prae* TIPS-Anlage (durchschnittlich 49 mg/dl), verglichen mit einer durchschnittlichen Harnstoffkonzentration von durchschnittlich 66 mg/dl, die Wahrscheinlichkeit der Reduktion der Parazentesen erhöht (siehe Anhang Tabelle C3c). Mit steigender *prae* Thrombozytenzahl (p-Wert 0,072; OR 1,00) verändert sich die Wahrscheinlichkeit auf Reduktion der Parazentesen nicht bei einem Odds Ratio

von 1,00. Dementsprechend ist die Wahrscheinlichkeit auf Reduktion der Parazentesen unabhängig von der *prae* Thrombozytenzahl, wenn zusätzlich die *prae* Harnstoffkonzentration und die Anzahl der Parazentesen *prae* TIPS-Anlage mitberücksichtigt werden. Dabei bedeutet eine erhöhte *prae* Harnstoffkonzentration (p-Wert 0,001; OR 0,97), dass die Wahrscheinlichkeit auf Reduktion der Parazentesen abnimmt. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben die Patienten, bei denen vermehrt Parazentesen *prae* TIPS-Anlage (p-Wert < 0,001; OR 1,49) durchgeführt wurden. Somit wurden im Hinblick auf die Reduktion der Parazentesen die *prae* Harnstoffkonzentration, die Anzahl der Parazentesen *prae* TIPS-Anlage, sowie die Anzahl an Revisionen als signifikante Prädiktoren identifiziert (siehe Tabelle 22).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	133	100
Reduktion der Parazentesen	83	62,4
Keine Reduktion der Parazentesen erreicht	50	37,6

Tabelle 20: Übersicht über Reduktion „Parazentesen“

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Revisionen (Anzahl)	0,036	0,55	0,32-0,96
<i>prae</i> Harnstoff (mg/dl)	0,004	0,98	0,97-0,99
<i>prae</i> Thrombozyten (x1000/ μ l)	0,071	1,00	1,00-1,01
<i>prae</i> Parazentesen (Anzahl)	0,001	1,32	1,12-1,56

Tabelle 21: Univariable Analyse für Reduktion „Parazentesen“

Analyse der Anzahl an Revisionen und Parazentesen und *prae* Konzentrationen von Harnstoff und Thrombozyten mittels logistischer Regressionsanalyse. Abkürzungen: Sig= Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz < 0,05 auf; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR < 1,0 besteht eine verminderte bzw. bei OR > 1,0 eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Revisionen (Anzahl)	0,002	0,34	0,17-0,67
<i>prae</i> Harnstoff (mg/dl)	0,001	0,97	0,96-0,99
<i>prae</i> Thrombozyten (x1000/ μ l)	0,072	1,00	1,00-1,01
<i>prae</i> Parazentesen (Anzahl)	< 0,001	1,49	1,21-1,84

Tabelle 22: Multivariable Analyse für Reduktion „Parazentesen“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Dabei wurden die Parameter, die zuvor in der univariablen Analyse signifikant waren (siehe Tabelle 21), in einer multivariablen Analyse erneut untersucht. Abkürzungen: Sig. = Signifikanz (p -Wert $\leq 0,1$). Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz $< 0,05$ auf; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe, bei OR = 1,0 besteht kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit. Nagelkerkes R-Quadrat = 0,41; Chi-Quadrat (Freiheitsgrad 4) = 47,61, $p < 0,001$.

Eine Reduktion des Pleuraergusses wurde bei 28 von 34 Patienten (82,4 %) erreicht (siehe Tabelle 23). Dabei konnte eine tendenzielle Signifikanz beim Patientenalter (p -Wert 0,072; OR 0,90) zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage dokumentiert werden (siehe Tabelle 24). Es konnte nachgewiesen werden, dass bei einem jüngeren Patientenalter (durchschnittlich 61 Jahre), verglichen mit einem höheren Patientenalter von 71 Jahren, die Wahrscheinlichkeit für die Reduktion des Pleuraergusses erhöht ist (siehe Anhang Tabelle C4a). Im Rahmen der Reduktion des Pleuraergusses kann das Alter als marginal signifikanter Prädiktor deklariert werden (siehe Tabelle 25).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	34	100
Reduktion des Pleuraergusses	28	82,4
Keine Reduktion des Pleuraergusses erreicht	6	17,6

Tabelle 23: Übersicht Reduktion „Pleuraerguss“

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Alter bei Anlage (Jahre)	0,072	0,90	0,81-1,01

Tabelle 24: Univariable Analyse für Reduktion „Pleuraerguss“

Analyse des Alters bei Anlage mittels logistischer Regressionsanalyse. Abkürzungen: Sig= Signifikanz (p -Wert $\leq 0,1$); Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)
Alter bei Anlage (Jahre)	0,072	0,90	0,81-1,01

Tabelle 25: Multivariable Analyse für Reduktion „Pleuraerguss“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Dabei wurden die Parameter, die zuvor in der univariablen Analyse signifikant waren (siehe Tabelle 24), in einer multivariablen Analyse erneut untersucht. Abkürzungen: Sig. = Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe. Nagelkerkes R-Quadrat = 0,18; Chi-Quadrat (Freiheitsgrad 1) = 4,03, p = 0,045.

Die Anzahl der Pleurapunktionen konnte bei neun von 16 Patienten (56,2 %) Patienten reduziert werden (siehe Tabelle 26). Dabei war zum einen das Alter der Patienten (p-Wert 0,046; OR 0,81), zum anderen die *prae* TIPS Gesamteiweißkonzentration (p-Wert 0,027; OR 26,34) signifikant verändert (siehe Tabelle 27). Die Wahrscheinlichkeit der Reduktion der Anzahl der Pleurapunktionen nimmt mit höherem Patientenalter (durchschnittlich 71 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patientenalter (durchschnittlich 58 Jahren) ab (siehe Anhang Tabelle C5a). Bezüglich der Gesamteiweißkonzentration konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Konzentration (durchschnittlich 6,8 g/dl) *prae* TIPS-Anlage, verglichen mit einer durchschnittlichen Gesamteiweißkonzentration von 5,6 g/dl, die Wahrscheinlichkeit der Reduktion der Anzahl von Pleurapunktionen erhöht (siehe Anhang Tabelle C5b). Bei der multivariablen Analyse des Alters und des *prae* Gesamteiweißes konnte kein Prädiktor ermittelt werden (siehe Tabelle 28).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	16	100
Reduktion der Pleurapunktion	9	56,2
Keine Reduktion der Pleurapunktion erreicht	7	43,8

Tabelle 26: Übersicht Reduktion „Pleurapunktion“

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Alter bei Anlage (Jahre)	0,046	0,81	0,65-1,00
<i>prae</i> Gesamteiweiß (g/dl)	0,027	26,34	1,45-478,91

Tabelle 27: Univariable Analyse für Reduktion „Pleurapunktion“

Analyse des Alters bei Anlage und *prae* Gesamteiweißkonzentration mittels logistischer Regressionsanalyse. Abkürzungen: Sig= Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz $< 0,05$ auf; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)
Alter bei Anlage (Jahre)	0,998	0,009	0
<i>prae</i> Gesamteiweiß (g/dl)	0,998	n.a.	0

Tabelle 28: Multivariable Analyse für Reduktion „Pleurapunktion“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Dabei wurden die Parameter, die zuvor in der univariablen Analyse signifikant waren (siehe Tabelle 27), in einer multivariablen Analyse erneut untersucht. Abkürzungen: Sig. = Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe; n.a. = nicht auswertbar. Nagelkerkes R-Quadrat = 1,0; Chi-Quadrat (Freiheitsgrad 2) = 20,19, $p < 0,001$.

Eine Steigerung des portalvenösen Flusses konnte bei 123 von 146 Patienten (84,3 %) erreicht werden (siehe Tabelle 29). Als mögliche Prädiktoren wurden die Stentart, die portalvenöse Drucksenkung, der PV-Fluss, die Konzentrationen an Bilirubin, Gesamteiweiß und INR, sowie die Anzahl an Revisionen ermittelt (siehe Tabelle 30). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit eine Steigerung des PV-Flusses zu erreichen mit dem Einsatz eines gecoverten Stents (p-Wert 0,060; OR 3,47) marginal signifikant 3,47-mal höher ist, verglichen mit einem ungecoverten Stent (siehe Anhang Tabelle C6a). Als weitere marginal signifikante Parameter konnten die Anzahl an Revisionen und die portalvenöse Drucksenkung erfasst werden. Bezüglich der Anzahl an Revisionen (p-Wert 0,095; OR 0,61) konnte beobachtet werden, dass die Wahrscheinlichkeit auf Steigerung des PV-Flusses mit vermehrten Revisionen (durchschnittlich 0,7) im Vergleich zu weniger Revisionen (durchschnittlich 0,4) abnimmt (siehe Anhang Tabelle C6b). Im Rahmen der Drucksenkung (p-Wert 0,095; OR 1,03) konnte ermittelt werden, dass die Wahrscheinlichkeit auf eine Steigerung des PV-Flusses zunimmt, je größer die Drucksenkung (durchschnittlich 49%) verglichen mit einer durchschnittlichen Drucksenkung von 42% ist (siehe Anhang Tabelle C6c). Dagegen konnte der PV-Fluss selbst als signifikanter Parameter (p-Wert $< 0,001$; OR 0,83) ermittelt werden, bei dem die Wahrscheinlichkeit auf eine weitere Steigerung mit steigendem Wert (durchschnittlich 24 cm/s verglichen mit durchschnittlich 18 cm/s) abnimmt (siehe Anhang Tabelle C6d). Mittels Laboranalyse konnte dokumentiert werden, dass mit steigender *prae* Bilirubinkonzentration (durchschnittlich 1,9 mg/dl verglichen mit 1,3 mg/dl) die Wahrscheinlichkeit auf eine Steigerung des PV-Flusses abnimmt (siehe Anhang, Tabelle C6e). Bezüglich der *prae* Gesamteiweißkonzentration

(p-Wert 0,036; OR 0,54) konnte nachgewiesen werden, dass eine niedrigere Konzentration (durchschnittlich 6,6 g/dl) *prae* TIPS-Anlage verglichen mit einer durchschnittlichen Gesamteiweißkonzentration von 7,1 g/dl, die Wahrscheinlichkeit der Steigerung des PV-Flusses zunimmt (siehe Anhang Tabelle C6f). Zudem nimmt die Wahrscheinlichkeit auf eine Steigerung des PV-Flusses mit steigendem *prae* INR-Wert (p-Wert 0,037; OR 0,20) ab. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei einem durchschnittlichen *prae* INR-Wert von 1,3 die Wahrscheinlichkeit auf Steigerung des PV-Flusses, verglichen mit einem durchschnittlichen INR-Wert von 1,6 zunimmt (siehe Anhang Tabelle C6g). Bei der multivariablen Analyse konnten der *prae* portalvenöse Fluss, die *prae* Konzentrationen des Bilirubins und des Gesamteiweißes, sowie die Anzahl an Revisionen als signifikante prognostische Parameter identifiziert werden. Dabei bedeutet ein höherer PV-Fluss, eine höhere Konzentration an Bilirubin und Gesamteiweiß vor der TIPS-Anlage, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg abnimmt. Auch die Anzahl an Revisionen hat Einfluss auf den Therapieerfolg. Vermehrte Revisionen reduzieren die Wahrscheinlichkeit auf die Reduktion des PV-Flusses (siehe Tabelle 31).

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
Gesamt	146	100
unbekannt	6	4,1
Steigerung des portalvenösen Flusses	123	84,3
Keine Reduktion des portalvenösen Flusses erreicht	17	11,6

Tabelle 29: Übersicht Steigerung „portalvenöser Fluss“

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Revisionen (Anzahl)	0,095	0,61	0,35-1,09
Stentart (gecovert/ungecovert)	0,060	3,47	0,95-12,69
Drucksenkung (%)	0,095	1,03	1,00-1,06
<i>prae</i> PV-Fluss (cm/s)	< 0,001	0,83	0,75-0,92
<i>prae</i> Bilirubin (mg/dl)	0,020	0,59	0,38-0,92
<i>prae</i> Gesamteiweiß (g/dl)	0,036	0,54	0,31-0,96
<i>prae</i> INR-Wert	0,037	0,20	0,04-0,91

Tabelle 30: Univariable Analyse für Steigerung „portalvenöser Fluss“

Analyse der Stentart, Drucksenkung, portalvenöser Fluss (PV-Fluss) und *prae* Konzentrationen von Bilirubin, Gesamteiweiß und INR mittels logistischer Regressionsanalyse. Abkürzungen: Sig= Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz $< 0,05$ auf; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Revisionen (Anzahl)	0,034	0,46	0,22-0,94
gecovert/ ungecovert	0,238	2,50	0,55-11,39
Drucksenkung (%)	0,448	1,01	0,98-1,05
<i>prae</i> PV-Fluss (cm/s)	0,007	0,85	0,76-0,96
<i>prae</i> Bilirubin (mg/dl)	0,036	0,50	0,26-0,96
<i>prae</i> Gesamteiweiß (g/dl)	0,020	0,40	0,19-0,87
<i>prae</i> INR-Wert	0,439	0,45	0,06-3,38

Tabelle 31: Multivariable Analyse für Steigerung „portalvenöser Fluss“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Dabei wurden die Parameter, die zuvor in der univariablen Analyse signifikant waren (siehe Tabelle 30), in einer multivariablen Analyse erneut untersucht. Abkürzungen: Sig. = Signifikanz (p-Wert $\leq 0,1$); Hervorgehobene Parameter (Fettdruck) weisen eine Signifikanz $< 0,05$ auf; Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei OR $< 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei OR $> 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe. Nagelkerkes R-Quadrat = 0,39; Chi-Quadrat (Freiheitsgrad 7) = 31,04, p $< 0,001$.

4.3.2 Reduktion der Ösophagusvarizen

Bei 77,5 % konnte eine Reduktion der Ösophagusvarizen erreicht werden (siehe Tabelle 32). Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist bei Patienten mit gecovertem Stent marginal signifikant 4,25-mal höher als bei Patienten mit ungecoverten Stents (siehe Tabelle 33 und Anhang Tabelle C7a). In der multivariablen Analyse konnte die Stentart als marginal signifikanter Prädiktor eingestuft werden (siehe Tabelle 34). Ob das Vorhandensein von ektopen Varizen wie Rectumvarizen oder Duodenalvarizen im Zusammenhang mit der Reduktion von Ösophagusvarizen steht, kann nicht beurteilt werden.

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
nein	9	22,5
ja	31	77,5
Gesamt	40	100

Tabelle 32: Übersicht Reduktion „Ösophagusvarizen“

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
gecoverte /ungecoverte	0,100	4,25	0,76-23,81

Tabelle 33: Univariable Analyse für Reduktion „Ösophagusvarizen“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Abkürzungen: Sig. = Signifikanz ($p\text{-Wert} \leq 0,1$); Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei $OR < 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei $OR > 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe.

	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)
Gecoverte /ungecoverte	0,100	4,25	0,76-23,81

Tabelle 34: Multivariable Analyse für Reduktion „Ösophagusvarizen“

Die Identifikation der Prädiktoren konnte mithilfe der logistischen Regressionsanalyse erfolgen. Dabei wurden die Parameter, die zuvor in der univariablen Analyse signifikant waren (siehe Tabelle 33), in einer multivariablen Analyse erneut untersucht. Abkürzungen: Sig. = Signifikanz ($p\text{-Wert} \leq 0,1$). Exp(B) = Odds Ratio (OR). Bei $OR < 1,0$ besteht eine verminderte bzw. bei $OR > 1,0$ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums im Vergleich zur Referenzgruppe. Nagelkerkes R-Quadrat = 0,11; Chi-Quadrat (Freiheitsgrad 1) = 3,13, $p = 0,077$.

4.3.3 Reduktion der Reblutungsanzahl

Zusätzlich konnte bei über 96% eine Reduktion der Reblutungsanzahl erzielt werden (siehe Tabelle 35). Ein signifikanter Zusammenhang zur alkoholisch-toxischen bzw. nicht-alkoholisch toxischen Grunderkrankung konnte nicht eruiert werden. Deskriptiv gesehen kam es zu keiner vermehrten Reduktion der Reblutungsanzahl in einer der beiden Grunderkrankungsgruppen. Dieser Zusammenhang erwies sich als nicht signifikant. Signifikante Prädiktoren wurden nicht identifiziert.

	Fallzahl (N)	Prozent (%)
nein	1	3,6
ja	27	96,4
Gesamt	28	100

Tabelle 35: Übersicht Reduktion „Reblutungsanzahl“

4.4 Identifikation prognostischer Parameter

Der Therapieerfolg der TIPS-Anlage wurde anhand der Reduktion des Aszites, der Kreatininkonzentration im Serum, der Anzahl der Parazentese, Pleuraergusses, Pleurapunktionen, Ösophagusvarizen, Reblutungsanzahl, sowie anhand der Steigerung des PV-Flusses nachgewiesen.

Dabei konnten für die Reduktion des Aszites der Stentdurchmesser und die Harnstoffkonzentration vor der Intervention („*prae* Harnstoff“) als signifikante Prädiktoren identifiziert werden. Um eine Reduktion der Kreatininkonzentration im Serum zu erreichen, wurden die portalvenöse Drucksenkung und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („*prae* GFR“) als marginal signifikante Prädiktoren ermittelt. Eine prognostische Aussage über die Reduktion der Parazentese ist über die Anzahl der Parazentese und die Harnstoffkonzentration im Serum der Patienten vor Anlage des TIPS („*prae* Harnstoff“), sowie über die Anzahl an Revisionen möglich. Im Rahmen der Reduktion des Pleuraergusses wurde das Patientenalter zum Anlagezeitpunkt als marginal signifikanter Prädiktor ermittelt. In Bezug auf die Reduktion von Pleurapunktionen konnten keine prognostischen Parameter identifiziert werden. Die Stentart stellte sich im Rahmen der Reduktion der Anzahl von Ösophagusvarizen als marginal signifikanter Prädiktor heraus. Bezüglich der Reduktion der Reblutungsanzahl konnten keine Prädiktoren identifiziert werden. Für die Steigerung des PV-Flusses konnten signifikante Prädiktoren ermittelt werden. Die portalvenöse Flussrate („*prae* PV-Fluss“), die Konzentrationen an Bilirubin („*prae* Bilirubin“) und Gesamteiweiß im Serum vor TIPS-Anlage („*prae* Gesamteiweiß“), sowie die Anzahl an Revisionen wurden als signifikante prognostische Parameter identifiziert.

5 Diskussion

5.1 Erfassung des Therapieerfolgs der TIPS-Anlage

Die Erfassung des Therapieerfolges nach TIPS-Anlage war ein Schwerpunkt dieser Arbeit. Wie bereits durch mehrere randomisiert kontrollierte Studien belegt wurde, ist eine Behandlung von refraktären Aszites mittels TIPS-Anlage der finanziell günstigeren Therapiekombination aus großvolumiger Parazentese (LVP) und Albumingabe überlegen (81, 102, 115-117). Dabei stellten Gines *et al.* in ihrer Studie Stärken und Schwächen der TIPS-Anlage gegenüber der LVP dar. Dabei konnte die Reduktion des Wiederauftretens des Aszites, sowie die geringere Wahrscheinlichkeit, ein HRS zu entwickeln, als Stärken des TIPS identifiziert werden (115). Die vermeintlich fehlende Überlegenheit im Hinblick auf die Überlebensrate war eine nicht unerhebliche Schwäche der TIPS-Anlage, die schon in einer früheren Studie durch Lebrec *et al.* angenommen wurde (118). Demgegenüber konnte Rössle *et al.* mit einer Studie aus dem Jahr 2000 eine signifikante Verbesserung des transplantatfreien Überlebens im Vergleich zur LVP nachweisen (117). Diese Aussage konnte inzwischen durch eine Vielzahl weiterer Studien untermauert werden (81, 102, 116). So hat sich die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose und rezidivierenden Aszites vor allem durch die Verwendung von gecoverten Stents verbessert (81). In der vorliegenden Arbeit wurde der Therapieerfolg der TIPS-Anlage an der Reduktion des Aszites (76,8 %), Pleuraerguss (82,4 %), der Kreatininkonzentration (54,1 %), der Anzahl an Parazentesen (62,4 %), der Anzahl an Pleurapunktionen (56,2 %), der Ösophagusvarizen (77,5 %), der Blutungsanzahl (96,4 %) und anhand der Steigerung des portalvenösen Flusses (84,3 %) belegt.

Zudem konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit innerhalb der Gesamtkollektiv- (G1), Aszites- (G2) und Reblutungs- (G3) Patientengruppe signifikante Veränderungen nachgewiesen werden.

Das Alter der Patienten war in allen drei Gruppen im Mittel um die 60 Jahre. Das mediane Alter der Patienten dieser Studie ist mit einigen bereits publizierten Studien vergleichbar (102, 108), wobei in anderen Studien ein jüngeres Patientenkollektiv untersucht wurde (66, 98, 118).

Die Druckdifferenz (= Drucksenkung) ist definiert als Differenz zwischen portalvenösem und zentralvenösem Druck sowohl vor als auch nach Anlage des TIPS. Mittels der TIPS-Anlage konnte eine Senkung der mittleren Druckdifferenz von 48,6 % erreicht werden. In der Gruppe der Patienten mit Varizen-Rezidivblutung (G3) konnte sogar eine Reduktion von durchschnittlich 52,3 % erreicht werden. Bezüglich der HE, die als mögliche Komplikation nach TIPS-Anlage gilt, konnten Thalheimer *et al.* in ihrer Studie von 2009 belegen, dass Patienten mit einer Senkung der mittleren prozentualen Druckdifferenz um 41,7 % eine HE entwickelten. Dagegen konnte bei Patienten mit einer Senkung der mittleren prozentualen Druckdifferenz um 40 % keine HE nachgewiesen werden (96). Eine aktuelle multizentrische Studie von über 671 Patienten mit akuten Varizenblutungen legt nahe, dass es unter TIPS-Anlage zu keiner signifikanten Veränderung der HE kommt bei gleichzeitiger signifikanter Besserung des Aszites, der Mortalität, sowie dem Einfluss auf erneute Blutungen (119). In wie fern die Druckdifferenz vor und nach TIPS-Anlage Auswirkungen auf die Entwicklung einer HE hat, wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Um den Schweregrad und den Verlauf der HE einschätzen zu können, wurde die *Critical Flicker Frequency Analyse* (CFF) entwickelt. Kircheis *et al.* zur Folge kann der CFF Wert vor TIPS-Anlage als prognostischer Parameter herangezogen werden, um die Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Anlage vorherzusagen (120). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung der CFF Werte nicht systematisch untersucht, da nur bei einem Teil der Patienten die CFF vor TIPS-Anlage und im Verlauf danach untersucht wurde. Soweit erhoben lag der CFF Wert vor TIPS-Anlage in allen drei untersuchten Gruppen (G1-G3) durchschnittlich > 37 Hz. Den Daten von Kircheis *et al.* ist zu entnehmen, dass ein Wert oberhalb dieser Schwelle zu einem signifikant längerem Langzeitüberleben nach TIPS-Anlage führt, verglichen mit Werten < 37 Hz. Die Patienten, die einen CFF Wert von < 37 Hz vor TIPS-Anlage haben, profitieren mehr von einer Lebertransplantation als von einer TIPS-Anlage, wenn zusätzlich die Albuminkonzentration < 3,2 g/dl liegt und die alkalische Phosphatase erhöht ist (120). Ob die Ergebnisse von Kircheis *et al.* durch die vorliegende Studie bestätigt werden, wurde nicht untersucht.

Die Ergebnisse aus den drei untersuchten Gruppen (G1-G3), die im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden, weisen viele Übereinstimmungen mit schon publizierten Daten auf: So belegen zum einen die vorliegenden Untersuchungen einen signifikanten Anstieg der portalvenösen Flussrate zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten in allen drei Gruppen (118, 121, 122) und zum anderen konnte eine signifikante Erhöhung der Serumnatriumkonzentration im gesamten Patientenkollektiv (G1) und im Patientenkollektiv mit Aszites (G2) nach Anlage des TIPS nachgewiesen werden (81).

Die signifikanten Verbesserungen des Serumkreatinins sowie des Serumharnstoffs im gesamten Patientenkollektiv (G1) und im Patientenkollektiv mit Aszites (G2) stehen ebenfalls in Übereinstimmung mit den Befunden in der Literatur (87). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte zudem in den frühen Nachbeobachtungszeiten in den beiden Gruppen (G1 und G2) eine Verbesserung der geschätzten GFR ermittelt werden, wohingegen im Patientenkollektiv mit Blutungen (G3) nach einem Jahr eine Verminderung der geschätzten GFR nachgewiesen werden konnte. Eine prospektive Studie von Wong *et al.* konnte bezüglich der geschätzten GFR im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung direkt postinterventionell (ein Tag *post* TIPS-Anlage) eine Reduktion nachweisen, die nach einem Monat *post* TIPS-Anlage wieder auf den Ausgangswert angestiegen ist (83). Dabei muss bedacht werden, dass die Studien zu diesen Themen überwiegend vor der Einführung von Polytetrafluorethylen (PTFE-) beschichteten Stents durchgeführt wurden. Diese Stentart reduziert die Rate an Shuntobstruktionen. Dieser Faktor könnte das Ergebnis bzw. die Vergleichbarkeit der Daten beeinflussen (123). Die Veränderungen der GFR wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 276 Patienten anhand der geschätzten GFR untersucht. Dabei veränderte sich in der Gruppe der Patienten, die einen TIPS erhalten hatten, die geschätzte GFR signifikant von *prae* interventionell 53 ml/min/1,73 m² über direkt *post* interventionell 64 ml/min/1,73 m² auf 75 ml/min/1,73 m². Dagegen waren keine Signifikanzen in der Gruppe der Patienten mit LVP nachzuweisen. Eine weitere Erkenntnis aus dieser Studie ist, dass Patienten mit einer *prae*-interventionellen geschätzten GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m² am Studienende keine signifikante Verbesserung der geschätzten GFR nach TIPS-Anlage im Vergleich zur Behandlung mittels LVP vor-

weisen konnten (124). Zudem belegen zwei weitere Studien, dass die TIPS-Anlage die Aktivierung des RAAS-Systems soweit reduziert und die Kreatinin-Clearance soweit verbessert, dass diese sich innerhalb eines Jahres nach TIPS-Anlage wieder im Referenzbereich befinden können (125, 126).

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen konnte im gesamten Patientenkollektiv (G1) und in der Patientengruppe mit Aszites (G2), die über drei Monate nach TIPS-Anlage nachbeobachtet wurde, eine Erhöhung der Albuminkonzentration im Serum nachgewiesen werden. Malinchoc *et al.* konnten belegen, dass ein Anstieg der Albuminkonzentration im Serum mit einer signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten korreliert (112). Die Studienlage hierzu ist allerdings uneinheitlich. So wurde in einer kleineren Studie mit zwölf Patienten vier Wochen nach TIPS-Anlage eine Verminderung der Albuminkonzentration nachgewiesen (127). Im Hinblick auf die Gesamteiweißkonzentration im Serum konnte in der eigenen Untersuchung zunächst unmittelbar nach TIPS-Anlage eine Senkung im gesamten Patientenkollektiv (G1) und in der Patientengruppe mit Aszites (G2) ermittelt werden, welche sich im weiteren Verlauf signifikant erhöhte. In der Patientengruppe mit Blutungen (G3) konnte dagegen am letzten ermittelten Nachbeobachtungszeitpunkt eine Reduktion der Gesamteiweißkonzentration nachgewiesen werden.

Zur Beurteilung der Leberfunktion wurde im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse neben der Konzentration an Gesamteiweiß und Albumin der INR-Wert und Quick-Wert vor und nach der TIPS-Intervention erhoben. Es ist belegt, dass ein Fortschreiten der Leberzirrhose mit einem Anstieg des INR-Werts bzw. Abfall des Quick-Wertes korreliert (128). Die hier ausgeführten Daten legen nahe, dass es bei einem Teil der untersuchten Patienten aus allen drei Gruppen (G1-G3) ebenfalls zu einem Abfall des Quick-Wertes kommt, wobei dies insbesondere die Zeitpunkte betrifft, die kurze Zeit nach TIPS-Anlage erfasst wurden. Hingegen kommt es bei den Patienten, die über mehr als drei Monate nachbeobachtet wurden zu einem Teil wieder zu einer Erholung des Quick-Wertes, so dass im Vergleich zur *prae* TIPS-Situation keine signifikanten Differenzen mehr bestehen. Jedoch kommt es mit zunehmender Beobachtungsdauer wieder zu einer Verschlechterung der Gerinnungssituation und hiermit übereinstimmend zu einem Anstieg des INR-Wertes.

In einer aktuellen Studie von Jansen *et al.* wurden 83 Patienten im Hinblick auf die Veränderung der Lebersteifigkeit vor und nach TIPS-Anlage untersucht. Dabei konnte bei Patienten, bei denen sich die Lebersteifigkeit aufgrund der TIPS-Anlage gar nicht oder nur minimal verändert hat, keine signifikanten Veränderungen des CRP-Wertes und der Leukozytenzahl nachgewiesen werden. Signifikante Veränderungen, die mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (postinterventioneller CRP Anstieg in G1-G3 mit abfallender Tendenz im Verlauf in G1 und G2, Leukozyten Anstieg direkt postinterventionell in G1-G3 und bei der letzten erfolgten Nachuntersuchung in G1 und G2) übereinstimmen, konnten hingegen bei Patienten mit erhöhter Lebersteifigkeit nachgewiesen werden. Sowohl das CRP als auch die Leukozyten stiegen signifikant im Zeitraum sieben Tage nach TIPS-Anlage an (129). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Lebersteifigkeit weder untersucht noch mit den Laborparametern verglichen.

Bei der vorliegenden retrospektiven Erfassung des Therapieerfolgs der TIPS-Anlage wurde auch die Anzahl der Thrombozyten erfasst und die Veränderung über die Zeit analysiert. Der entscheidende Regler für die Anzahl der Thrombozyten ist neben dem Abbau durch einen Hypersplenismus das Thrombopoietin (130). Thrombopoietin wird hauptsächlich in der Niere und in der Leber produziert und zudem in geringen Mengen auch in der Milz und im Knochenmark (131). Eine Studie von Peck-Radosavljevic *et al.* konnte belegen, dass die TIPS-Anlage zu keiner Erhöhung des Thrombopoietinspiegels im Plasma führt. Zudem hatte die TIPS-Anlage keinen relevanten Einfluss auf die Anzahl an Thrombozyten nach 14 Tagen und einem Jahr (132). Abschließend lässt sich festhalten, dass die TIPS-Anlage allenfalls bedingten Einfluss auf die Synthesefunktion der Leber hat. In der vorliegenden Arbeit dagegen konnte eine signifikante Verminderung der Thrombozyten nachgewiesen werden: Die Thrombozytenzahl lag im Mittel nach TIPS-Anlage sowohl im untersuchten Gesamtkollektiv (G1) als auch in der Gruppe der Patienten mit Aszites (G2) dauerhaft < 150.000 Zellen/ μl ($\cong 150 \times 10^9/\text{l}$: Vorliegen einer Thrombozytopenie). Eine niedrige Thrombozytenzahl kann als Marker für eine portale Hypertonie bei Leberzirrhose herangezogen werden, wobei mehrere Studien nachgewiesen haben, dass

die Anzahl an Thrombozyten kein signifikanter Prädiktor für eine portale Hypertonie ist (133, 134).

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Bilirubinkonzentrationen stiegen in allen drei Gruppen zu fast allen Nachbeobachtungszeiten signifikant an. Auch in mehreren kleinen Studien konnte ein Anstieg der Bilirubinkonzentration dokumentiert werden (118, 127, 135). Genauer betrachtet steigt vor allem das indirekte Bilirubin an, welches in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden ist. Die Bilirubinkonzentration im Serum stagniert meistens auf einem Plateau von $< 68 \mu\text{mol/l}$ ($\triangleq < 4 \text{ mg/dl}$), welches selten überschritten wird. Der Grund hierfür ist unklar, ist jedoch am ehesten auf eine mechanische Hämolyse durch den gecoverten Teil des Stents zurückzuführen. Somit ist der Anstieg der Bilirubinkonzentration nach TIPS-Anlage kein Ausdruck einer Funktionsstörung der Leber, sondern stellt sich gleichsam als Nebenwirkung der TIPS-Anlage dar (136).

Eine Studie von Bureau *et al.*, die im Jahre 2011 veröffentlicht wurde, legt nahe, dass die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (73,1%) bei den Patienten signifikant höher ist, bei denen eine Thrombozytenzahl von $> 75 \times 10^9 /\text{l}$ und eine Bilirubinkonzentration von $< 50 \mu\text{mol/l}$ nachgewiesen wird (137). In der vorliegenden Studie war die Anzahl an Thrombozyten sowohl im gesamten Kollektiv (G1), als auch im Patientenkollektiv mit Aszites (G2) signifikant $> 75 \times 10^9 /\text{l}$ erhöht an allen Nachbeobachtungszeiten. Die Bilirubinkonzentration im Serum lag dagegen nicht an allen Nachbeobachtungszeiten $< 50 \mu\text{mol/l}$. Dies betrifft zum einen die letzten erfolgten Nachuntersuchungen (= letzter Wert) im Gesamtkollektiv (G1) ($3,6 \text{ mg/dl} \triangleq 61,2 \mu\text{mol/l}$) und im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2) ($3,5 \text{ mg/dl} \triangleq 59,5 \mu\text{mol/l}$) und zum anderen die Nachuntersuchung nach drei Monaten *post* TIPS-Anlage im Kollektiv der Patienten mit Blutungen (G3) ($5,6 \text{ mg/dl} \triangleq 95,2 \mu\text{mol/l}$). Drei Jahre später wurden die Ergebnisse aus der Studie von Bureau *et al.* durch eine weitere Studie ergänzt, indem die Autoren hier den cut-off Wert für die Thrombozyten auf $125 \times 10^9 /\text{l}$ festsetzten. Darüber hinaus entwickelten Hamel *et al.* eine neue Klassifikation für Patienten, bei denen aufgrund eines refraktären Aszites eine TIPS-Anlage indiziert gewesen ist. Diese Patienten werden in drei Gruppen („gute Prognose“, „mittlere Prognose“ und „schlechte Prognose“ Gruppe) unterteilt.

Dabei wird für die Klassifikation die Thrombozyten Anzahl und die geschätzte GFR (mittels *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) Formel ermittelt (138)) betrachtet. Die Patienten mit der besten Prognose für ein transplantatfreies Überleben haben mit einer Thrombozyten Anzahl von $> 125 \times 10^9/l$ und einer geschätzten GFR von $> 90 \text{ ml/min}$ eine Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 92 %. Dagegen sinkt die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit der „mittleren Prognose“ auf 58,2 %, wenn sie im Labor eine Thrombozyten Anzahl von $> 125 \times 10^9/l$ und einer geschätzten GFR von $< 90 \text{ ml/min}$ oder eine Thrombozyten Anzahl von $< 125 \times 10^9/l$ und einer geschätzten GFR von $> 90 \text{ ml/min}$ aufweisen konnten. Für die Patienten mit der „schlechten Prognose“ sinkt die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 34,8 % ab, wenn bei denen eine Thrombozyten Anzahl von $< 125 \times 10^9/l$ und eine geschätzte GFR von $< 90 \text{ ml/min}$ nachgewiesen wird (139). In der vorliegenden Studie konnten nach TIPS-Anlage sowohl im gesamten Kollektiv (G1) als auch im Patientenkollektiv mit Aszites (G2) Thrombozytenzahlen von $> 125 \times 10^9/l$ nachgewiesen werden. Bezüglich der geschätzten GFR konnte nach TIPS-Anlage in allen drei untersuchten Gruppen (G1 bis G3) Raten von $< 90 \text{ ml/min}$ nachgewiesen werden. Diese Kombination entspricht laut der Klassifikation von Hamel *et al.* der Gruppe mit der „mittleren Prognose“ (Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 58,2 %) (139). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das transplantatfreie Überleben nicht untersucht.

In dieser Studie sollte neben den bereits diskutierten Laborparametern und zellulären Parametern auch ein herzspezifischer Marker miteinbezogen werden. Basierend auf Ergebnissen älterer Studien wurde anstelle des biologisch aktiven Peptids BNP das biologisch inaktive Peptid ProBNP untersucht. Grund dafür ist die bessere Fähigkeit des ProBNP, die frühe kardiale Dysfunktion zu demaskieren (140). Ein weiterer Vorteil des ProBNP ist die längere Halbwertszeit im Plasma und die dementsprechend längere Nachweisbarkeit des Proteins (141). Die im Rahmen dieser Arbeit identifizierte signifikante Steigerung der ProBNP Konzentration im Patientenkollektiv mit Blutungen (G3) muss jedoch aufgrund der zu geringen Fallzahl in dieser Arbeit kritisch betrachtet werden. Um eine sichere Aussage über das ProBNP als potenziellen Prädiktor treffen zu

können, müsste dieser Parameter in Zukunft bei allen Patienten, die eine TIPS-Anlage erhalten haben, regelmäßig bestimmt werden.

Der *Child Pugh Score* bezieht sich nicht nur auf die Leberfunktion, sondern auch auf das Stadium der Lebererkrankung insgesamt. In der vorliegenden Arbeit konnten signifikante Verbesserungen bei dem Parameter der Child-Pugh-Kategorie dokumentiert werden. Die erhobenen Punkte des *Child Pugh Scores* nahmen signifikant im Mittel um einen Punkt im Gesamtkollektiv (G1) und im Patientenkollektiv mit Aszites (G2) kontinuierlich bis zum letzten ermittelten Zeitpunkt ab. In der Patientengruppe mit Blutungen (G3) konnte dagegen ein Anstieg der Child-Pugh-Punkte nachgewiesen werden. Bureau *et al.* konnten eine signifikante Abnahme der Child-Pugh-Punkte bei den Patienten beobachten, die mittels gecoverter Stents versorgt wurden (142). Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, zudem konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Reduktion des Aszites und der Stentart (gecovert versus ungecovert) nachgewiesen werden.

Um eine Aussage über die Sterberate bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung treffen zu können, wurde der *MELD Score* entwickelt. Dieser Score wird zudem für die Erstellung der Rangliste für Lebertransplantationen und für die Notwendigkeit der TIPS-Anlage verwendet. Die prognostische Aussagekraft liegt bei 80-85%, obwohl der Score ausschließlich aus Laborparametern (Serumbilirubin, INR, Serumkreatinin) ermittelt wird. Im Gegensatz zum *MELD Score* werden beim *Child Pugh Score* zudem subjektive Parameter (Einschätzung des Aszites und der hepatischen Enzephalopathie) in die Berechnung mit eingeschlossen (143). Ein Grund für mögliche Ungenauigkeiten bzw. Schwankungen des *MELD Scores* können durch das Serumbilirubin, das Serumkreatinin und den INR hervorgerufen werden. Wie oben beschrieben werden durch die Anlage eines TIPS mechanisch bedingt hämolytische Prozesse ausgelöst, die zu einem Anstieg des Serumbilirubins führen (136). Da das Serumbilirubin im *MELD Score* mitberücksichtigt wird, führt diese Berechnung zu einer Verzerrung des eigentlichen *MELD Scores*. Schwankungen des Serumkreatinins entstehen durch die unterschiedliche Muskelmasse (144). Der andere Parameter ist der INR-Wert, der davon abhängig ist, ob das Thromboplastin künstlich hergestellt wurde oder vom Tier abstammt (145). Eine andere Studie von A-

lessandria *et al.* konnten eine Überschätzung des *MELD Scores* bei Patienten nachweisen, die aufgrund eines refraktären Aszites bei einer Kreatininkonzentration im Serum $> 1,5$ mg/dl eine TIPS-Anlage erhalten haben (146). Diese Über- bzw. Unterschätzungen führen zu falsch hohen bzw. niedrigen *MELD Score*. Diverse Forschungsarbeiten befassen sich mit der Verbesserung des *MELD Scores*, damit zukünftig mithilfe des *MELD Scores* eine genauere Prognose erhoben werden kann (143). In der vorliegenden Arbeit stieg der *MELD Score* am letzten ermittelten Nachbeobachtungszeitpunkt (=letzter Wert) in allen drei Gruppen (G1: von zehn auf elf Punkte; G2: von zwölf auf 14 Punkte; G3: von sieben auf elf Punkte) signifikant an. Zudem stieg der *MELD Score* in der Patientengruppe mit Blutungen (G3) auch nach zwölf bzw. 24 Monaten signifikant um zwei bzw. drei Punkte an. In einer Studie von Bureau *et al.* konnte ein Anstieg des *MELD Scores* (\pm SD) in der Patientengruppe nach TIPS-Anlage von $12,3 \pm 3,4$ auf $13,1 \pm 5,9$ nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe hingegen, die mittels LVP und Albumingabe behandelt wurde, sank der *MELD Score* nach sechs Monaten von $14,2 \pm 3,6$ auf $13,6 \pm 4,3$ (81). Die Studie von Bureau *et al.* bestätigt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die TIPS-Anlage eine minimale Verschlechterung des *MELD Scores* bewirkt. Die elektive TIPS-Anlage wird ab einem *MELD Score* von > 24 Punkten aufgrund einer erhöhten 30-Tage-Sterberate nicht empfohlen (147).

Neben dem therapierefraktären Aszites ist die Varizenblutung eine weitere Komplikation der Leberzirrhose, durch die das Stadium der Dekompensation erreicht wird (71). D'Amico *et al.* legen mit ihrer Kohortenstudie nahe, dass das alleinige Vorhandensein der Varizenblutung mit einer Fünf-Jahres-Mortalitätswahrscheinlichkeit von 20 % einhergeht. Besteht dagegen neben der Varizenblutung noch eine weitere Komplikation der Leberzirrhose, wie Aszites, erneute Blutung, Ikterus oder HE, steigt die Mortalitätswahrscheinlichkeit auf 88 % an (148). Mithilfe der TIPS-Anlage lässt sich die akute Blutung kontrollieren, sowie die Reblutungsrate reduzieren (98). Garcia-Pegan *et al.* untersuchten den Therapieerfolg nach früher TIPS-Anlage gegenüber einer Kombinationstherapie aus vasoaktiven Medikamenten und endoskopischer Bandligatur. Dabei kam es innerhalb von 72 Stunden, im besten Falle innerhalb von 24 Stunden, nach endoskopisch diagnostizierten Varizenblutung zur Anlage des

TIPS nach vorheriger medikamentöser Therapie. Die Mortalitäts- und Reblutungsraten konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Behandlung mittels Pharmakotherapie und endoskopischer Bandligatur) signifikant gesenkt werden. Dabei konnte in der Patientengruppe nach TIPS-Anlage eine Mortalitätsrate von 3 % (versus Kontrollgruppe 33 %) nach sechs Wochen bzw. 14 % (versus Kontrollgruppe 39 %) nach einem Jahr nachgewiesen werden. Die Ein-Jahres-Rate frei von erneuten Blutungen zu bleiben, wurde durch die TIPS-Anlage bei 97 % der Patienten (versus Kontrollgruppe 50 %) nachgewiesen (98). Hermie *et al.* stellten in einer aktuellen Studie divergente Ergebnisse im Vergleich zur Studie von Garcia-Pegan *et al.* dar. Sechs Wochen nach der frühen TIPS-Anlage konnte eine Mortalitätsrate von 31,1 % (versus 3 % in Studie von Garcia-Pegan *et al.*) nachgewiesen werden (98, 149). Es bleibt festzuhalten, dass der Einfluss der frühen TIPS-Anlage auf die Mortalitäts- und Reblutungsrate umstritten ist, jedoch bei Patienten mit Blutungen und entsprechender Risikokonstellation als Erstlinientherapie nach initial erfolgreicher Blutstillung in den Leitlinien empfohlen wird (27, 40). Hermie *et al.* stellten zudem fest, dass die Sechs-Wochen-Mortalitätsrate bei Patienten mit hohem *MELD Score* ≥ 19 (57,1 %) signifikant höher ist als bei Patienten mit niedrigem *MELD Score* < 19 (11,1 %) (149). Dieses Ergebnis wird durch eine große Beobachtungsstudie mit 915 Patienten unterstützt (150). In der vorliegenden Arbeit handelt es sich bei der Patientengruppe mit Blutungen (G3) um eine kleine Gruppe (n= 45), in der zu allen Nachbeobachtungszeiten signifikante Veränderungen des *MELD Scores* nachgewiesen werden konnten (siehe oben; signifikante Anstiege des *MELD Scores* um zwei bis vier Punkte). Weitere Studien mit größeren Fallzahlen wären sinnvoll, um zu überprüfen, ob die Signifikanzen standhaft bleiben.

5.2 Identifikation potenzieller Prädiktoren für das Therapieansprechen

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Studie war es, potenzielle Prädiktoren zu identifizieren, die eine Aussage über den Therapieerfolg bei TIPS-Anlage, bereits vor der Intervention, treffen können. In zahlreichen Studien anderer Arbeitsgruppen konnten das Alter (117, 151), die Bilirubinkonzentration (117, 137, 151, 152), die Prothrombinrate (137), die Thrombozytenzahl (137) und die Kreatinin-konzentration im Serum (151) als prognostische Parameter identifiziert werden.

Um eine Vorhersage über die Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb von 60 Tagen nach TIPS-Anlage treffen zu können, haben Azoulay *et al.* in einer Studie aus dem Jahr 2001 unabhängige Prädiktoren identifizieren können. Die signifikanten Prädiktoren sind die Diagnose Sepsis, die Katecholamintherapie, sowie die Behandlung mittels Ballontamponade. Die Mortalitätswahrscheinlichkeit schwankte dabei zwischen 1,8 % und 95,8 %, abhängig davon welche Prädiktoren gewichtet werden konnten. Da die Leberfunktion und deren Verlauf in dieser Phase der Erkrankung aber nicht einschätzbar sind, sind diese Prädiktoren ohne klinische Relevanz (153).

Demgegenüber könnten die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit zukünftig von klinischer Relevanz sein. So konnte dem Stentdurchmesser und der *prae* Harnstoffkonzentration im Serum als prognostischer Parameter im Hinblick auf die Aszitesreduktion eine Signifikanz zugeschrieben werden. Je größer der Stentdurchmesser ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs. Im Gegensatz dazu stellten Miraglia *et al.* in einer aktuellen Studie mit 171 Patienten fest, dass die Notwendigkeit zur Parazentese in der untersuchten Gruppe der Patienten, die einen gecoverten Stent (58 %) mit einem Durchmesser von 8 mm erhalten haben größer war als im Kollektiv der Patienten mit einem eingesetzten gecoverten Stent von 10 mm Durchmesser (31 %). Dabei wurden in der Studie nur Patienten betrachtet, bei denen aufgrund eines therapierefraktären Aszites eine TIPS-Anlage indiziert gewesen ist (154). Der Unterschied zur hier vorliegenden Arbeit ist, dass bezüglich der Notwendigkeit zur Parazentese nicht nur die Patienten mit therapierefraktären Aszites untersucht worden sind, sondern auch diejenigen Patienten, die als Indikation eine akute unbeherrschbare Varizenblutung aufwiesen ("Notfall-TIPS") oder die TIPS-Anlage zur Prophylaxe von Varizenblutungen erhalten hatten.

Eine marginale Signifikanz konnte im Hinblick auf den Therapieerfolg der Reduktion der Kreatininkonzentration im Serum nachgewiesen werden. Dabei konnten die portalvenöse Drucksenkung und die *prae* GFR als mögliche Prädiktoren identifiziert werden. In der oben aufgeführten Studie von Allegretti *et al.* wurden zwei Therapieoptionen (TIPS-Anlage versus LVP) bei Patienten mit Leberzirrhose und refraktären Aszites untersucht. Hierfür wurde das Patientenkollektiv anhand der geschätzten GFR (Grenzwert 60 ml/min/1,73 m²) in zwei

Gruppen unterteilt. Allegretti *et al.* konnten nachweisen, dass sich die geschätzte GFR 90 Tagen *post* TIPS-Anlage im Vergleich zur LVP bei dem Patientenkollektiv hochsignifikant verbessert, bei denen *prae* TIPS-Anlage eine geschätzte GFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ermittelt wurde. Dagegen konnten keine signifikanten Veränderungen der geschätzten GFR bei den Patienten nachgewiesen werden, bei denen vor TIPS-Anlage eine geschätzte GFR von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ermittelt wurde (124). Diese Studie bestärkt die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit, dass die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg abnimmt, je höher die *prae* GFR ist.

Als signifikante Prädiktoren im Rahmen der Reduktion von Parazentesen konnten die Harnstoffkonzentration im Serum, die vor der TIPS-Anlage (= *prae* Harnstoff) bestimmt wurde und die Anzahl an Parazentesen ermittelt werden. Der Thrombozytenzahl vor TIPS Implantation konnte dagegen nur eine marginale Signifikanz zugeschrieben werden. Parazentesen führen zu einer sofortigen Symptomlinderung, können jedoch nicht die Kausalität des Aszites beheben (125). Kurz nach erfolgreich durchgeführter Parazentese steigt das Herzzeitvolumen an und der mittlere arterielle Blutdruck sinkt, wodurch es zu einer weiteren Abnahme des Gefäßwiderstandes in der Peripherie und im splanchnischen Kreislauf kommt. Über diese Pathomechanismen steigt unter anderem der Pfortaderdruck an und die Aszitesbildung wird durch eine erhöhte Filtrationsrate begünstigt (125). Aus diesem Grund ist eine einmalige Parazentese unwahrscheinlich und es werden mehrere Parazentesen benötigt, um eine weiterführende Symptomlinderung aufrecht halten zu können. Zudem können Parazentesen eine Nierenfunktionsstörung begünstigen. Um eine Nierenfunktionsstörung zu vermeiden ist die zusätzliche intravenöse Albumingabe entscheidend (155). Im Gegensatz zur Parazentese lindert die TIPS-Anlage die Entstehung des Aszites und verbessert die Nierenfunktion (125). Durch die TIPS-Anlage wird neben der Aszitesreduktion auch die Anzahl an Parazentesen reduziert. Die *prae* Harnstoffkonzentration im Serum kann als möglicher Prädiktor eine Vorhersage über den Erfolg der TIPS-Anlage treffen. Dabei erhöht eine niedrigere Harnstoffkonzentrationen vor der TIPS-Anlage die Wahrscheinlichkeit einer Reduktion der Anzahl an Parazentesen zu erreichen. Die Harnstoffkonzentration kann Rückschlüsse über den Eiweißumsatz im Körper ziehen.

Eine *prae* Harnstoffkonzentration im Serum von durchschnittlich 66 mg/dl (Referenzbereich: 10-50 mg/dl) kann Hinweise auf einen erhöhten Eiweißumsatz geben und ist mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert das Therapieziel zu erreichen.

Im Rahmen der Reduktion des Pleuraergusses konnte das Patientenalter als marginal signifikanter Prädiktor ermittelt werden. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit auf Reduktion des Pleuraergusses bei einem durchschnittlichen 61-jährigen Patienten größer ist als bei einem durchschnittlichen 71-jährigen Patienten. Die Komorbidität, der Leistungsabfall im zunehmenden Alter, das geschwächte Immunsystem, die Immobilität und die fehlenden Kompensationsmechanismen könnten mögliche Erklärungsansätze sein.

Sowohl die portalvenöse Flussrate, die vor der TIPS-Anlage (= *prae* PV-Fluss) bestimmt wurde, als auch die *prae*-interventionell gemessene Konzentrationen des Gesamteiweißes und Bilirubins im Serum sind geeignet, um als signifikante Prädiktoren eine Prognose bezüglich der Steigerung des PV-Flusses nach erfolgter Intervention stellen zu können. Die Wahrscheinlichkeit auf eine Steigerung des PV-Flusses ist geringer, je höher der PV-Fluss vor der TIPS-Anlage ist. Somit kann durch die TIPS-Anlage eine Steigerung erreicht werden, jedoch nicht eine weitere Steigerung bei schon vorhandenem hohem Fluss. Eine pathologische Erhöhung des Bilirubins verringert ebenfalls die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg. Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit bei denen erhöht, deren Gesamteiweißkonzentration im unteren Referenzbereich (6,6-8,3 g/dl) liegt.

Der Einfluss auf das Therapieansprechen „Reduktion der Ösophagusvarizen“ und „Reduktion der Reblutungsanzahl“ muss aufgrund der geringen Fallzahl, die im Rahmen dieser Arbeit für eine Analyse zur Verfügung stand, kritisch betrachtet werden und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

5.3 Limitationen

Die vielleicht wichtigste Limitation der Studie ist, dass es sich um eine retrospektive und nicht um eine prospektive Datenerhebung im Rahmen einer ge-

planten Studie handelt. Von den 363 Patienten, die zwischen Mai 2005 und Februar 2017 am Universitätsklinikum Düsseldorf, eine TIPS-Anlage erhalten haben, konnte bei über 52 % eine Nachbeobachtungszeit von über drei Monaten erreicht werden. Dieser Anteil ist möglicherweise deshalb so gering, da die Patienten nicht schriftlich an die Nachuntersuchungs- bzw. Nachbehandlungstermine erinnert wurden. Somit wurden im Rahmen dieser Studie nur die behandlungstreuen Patienten erfasst, die eigenverantwortlich regelmäßig zu den Nachbehandlungen erschienen sind.

Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass nur die Patienten regelmäßig zu den Nachbehandlungsterminen erschienen sind, die ihre Lebensweise geändert haben. Durch Alkoholabstinenz in der Nachbeobachtungszeit könnten die Folgen einer alkoholbedingten Leberzirrhose reduziert worden sein, und es ist denkbar, dass bereits diese Lebensstiländerung eine Linderung der Symptome bewirkt haben könnte. Zudem kann die letzte erfolgte Nachuntersuchung (= letzter Wert) durch Einflussfaktoren, wie fortführendem Alkoholkonsum, Non-Compliance oder Ausscheiden aus der Studie durch Mortalität oder Lebertransplantation, limitiert sein. Aus diesem Grund können die Ergebnisse aus dieser Nachbeobachtungszeit negativ beeinflusst sein.

Limitiert wird die vorliegende Arbeit durch die Tatsache, dass es sich um eine rein retrospektive Datenerhebung handelt. Zu bedenken ist dabei, dass auch eine lückenlose Dokumentation in den Patientenakten Limitationen besitzt: So wurde beispielsweise den Abdomensonographieprotokollen entnommen, ob Flüssigkeiten im Pleuraspalt oder im Abdomen diagnostiziert wurden. Da die Sonographie allerdings stark untersucherabhängig ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Befunde über freie Flüssigkeiten über- oder unterschätzt wurden. Auch die Anzahl an Parazentesen muss kritisch abgewogen werden, da der Nachweis darüber anhand der im Labor eingegangenen Aszitesproben bestimmt wurde. Parazentesen, von denen keine Proben im Labor untersucht wurden, wurden somit nicht mitgezählt. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass die Anzahl an Parazentesen höher war als in dieser Arbeit erfasst und beschrieben. Wie bereits erwähnt, handelte es sich bei der Patientengruppe mit Blutungen (G3) um eine Gruppe mit geringer Fallzahl. Eine weitere Untersuchung dieser Parameter mit quantitativ ausreichend hoher Fallzahl wäre erfor-

derlich, die für diese Patientengruppe im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Befunde zu verifizieren.

Es ist davon auszugehen, dass auch die Art des im Rahmen der Intervention eingesetzten Stents den Therapieerfolg beeinflusst. Mehrere Studien haben bewiesen, dass die Verwendung von gecoverten Stents die Anzahl an Fehlfunktionen am Shunt deutlich reduziert, wodurch ein größerer Therapieerfolg entsteht (95, 123, 142). So konnten Perarnau *et al.* einen signifikanten Unterschied der Rate an Shunt-Fehlfunktionen nach einem bzw. zwei Jahr(en) bei Patienten mit gecoverten Stents (31,5 % bzw. 44,0 %) im Vergleich zu Patienten mit ungecoverten Stents (53,8 % bzw. 63,6 %) nachweisen (123). In den letzten zwölf Jahren kamen am Universitätsklinikum Düsseldorf mehr ungecoverte als gecoverte Stents zum Einsatz. Als gecoverter Stent wurde der PTFE-beschichtete Viator® verwendet. Zwei Studien belegen, dass die Langzeitdurchgängigkeit, die Anzahl der klinischen Revisionen, sowie die Rate an HE durch diese Beschichtung signifikant verbessert werden im Vergleich zu Bare-Metal-Stents (95, 142). Seit Mitte 2014 wurden deshalb auch am Universitätsklinikum Düsseldorf nur noch vereinzelt ungecoverte Stents verwendet. Eine separate Datenerhebung ab Mitte 2014 könnte die Auswirkungen von gecoverten Stents auf den Therapieerfolg unter diesem Aspekt gezielter untersuchen.

Bei der Identifikation von potenziellen Prädiktoren stellte die Anzahl an Revisionen einen möglichen Prädiktor im Rahmen der Reduktion der Parazentesen und der Steigerung des PV-Flusses dar. Die Indikation einer Revision ergibt sich allerdings erst nach der TIPS-Anlage aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens oder drohenden Stentverschlusses. Eine radiologische Arbeit von Klasen-Sansone *et al.* konnte nachweisen, dass geometrische Gegebenheiten des TIPS die Durchgängigkeit dessen beeinflussen kann. Bei dem Vergleich einer Revisionsgruppe mit einer Kontrollgruppe konnte nachgewiesen werden, dass in der Revisionsgruppe der Abstand zwischen dem distalen Ende des TIPS zur hepato-kavalen Schnittstelle hochsignifikant länger ist als in der Kontrollgruppe. Zudem konnte in der Revisionsgruppe ein hochsignifikant größerer Winkel am portalvenösen Zufluss beobachtet werden (156). Somit können anlagebedingte Faktoren (Abstand zwischen distalem Stentende zur he-

patokavalen Schnittstelle und TIPS-Winkel) potenzielle Prädiktoren für eine Revision sein, die somit indirekten Einfluss auf den Therapieerfolg haben können.

5.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende retrospektive Arbeit bestärkt die Effizienz der TIPS-Anlage bei der Therapie von therapierefraktären Aszites und zur Verhinderung von Reblutungen. Zudem konnte eine Steigerung des portalvenösen Flusses und eine Reduktion des portalvenösen Druckes erreicht werden. Insgesamt konnte mithilfe der TIPS-Anlage eine Besserung der Leberzirrhose bewirkt werden, die anhand des *Child Pugh Scores* objektiv beurteilt wurde.

Es wurden potenzielle Prädiktoren identifiziert, die bereits vor der TIPS-Anlage eine Aussage über deren Erfolg treffen könnten. Die Vorhersage über den Therapieerfolg „Reduktion des Aszites“ kann in Zukunft mithilfe der Größe des Stentdurchmessers und der Harnstoffkonzentration im Serum, die vor der TIPS-Anlage gemessen wurde, eingeschätzt werden. Tendenziell war der Therapieerfolg „Reduktion der Ösophagusvarizen“ bei der Verwendung von gecoverten Stents größer als mit ungedeckten Stents. Für die „Reduktion der Reblutungsanzahl“ konnten dagegen keine Prädiktoren identifiziert werden.

Um prädiktive Parameter genauer zu definieren und die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit verifizieren zu können, erscheint die zukünftige Durchführung von prospektiven Studien mit ausreichend großen Patientengruppen als sinnvoll.

6 Anhang

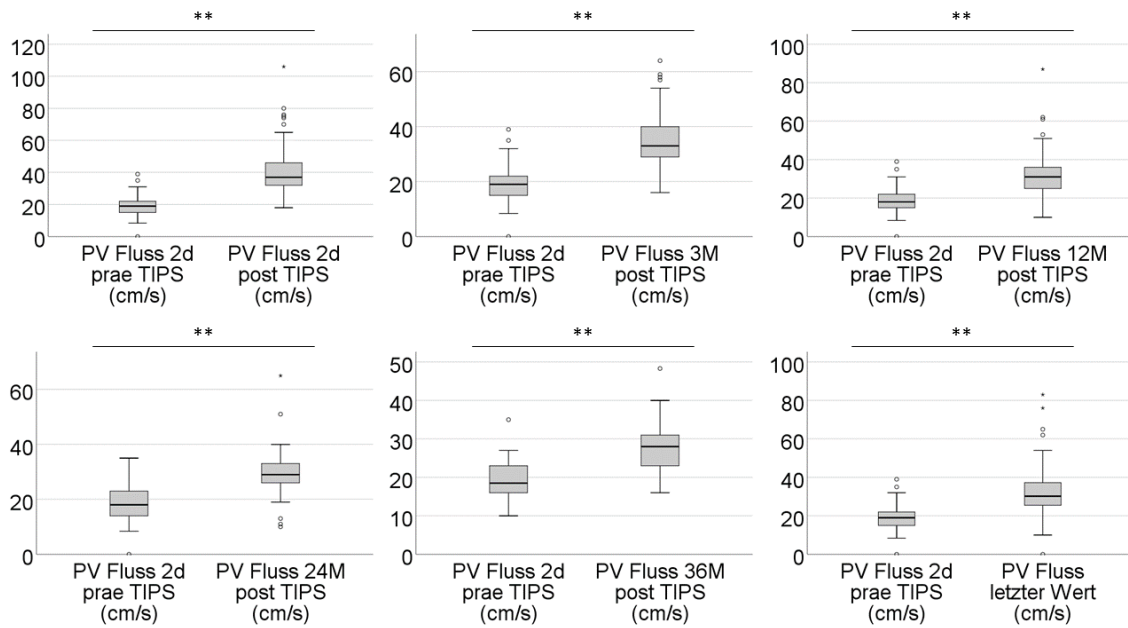


Abb. A1a: Signifikante Veränderungen der portalvenösen Flussrate im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

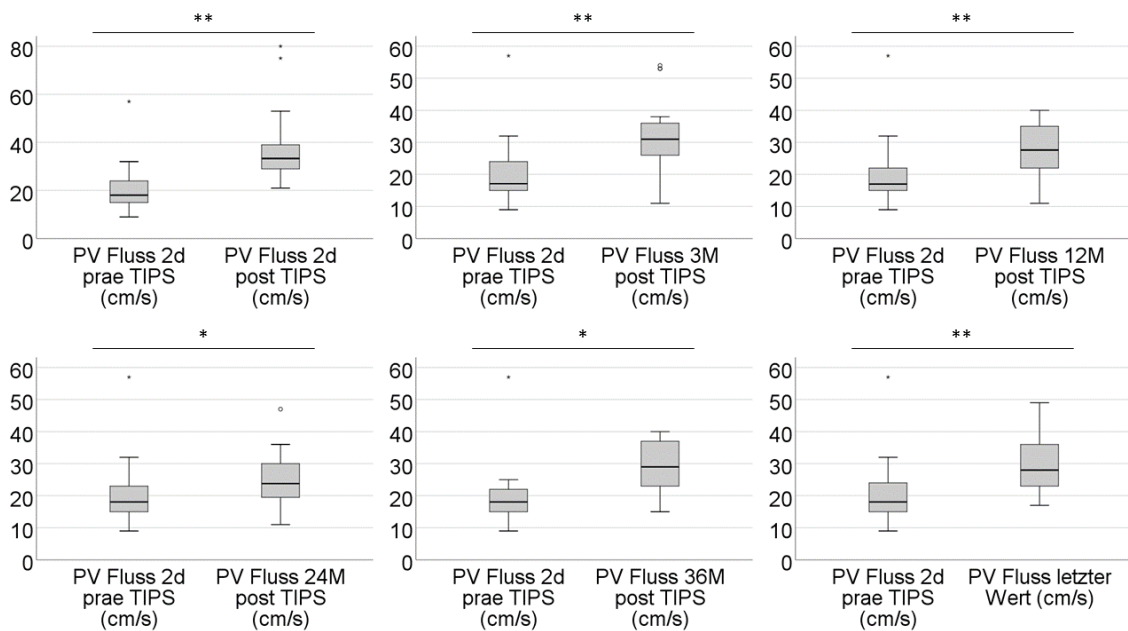


Abb. A2a: Signifikante Veränderungen der portalvenösen Flussrate im Kollektiv der Patienten mit Blutungen (G3)

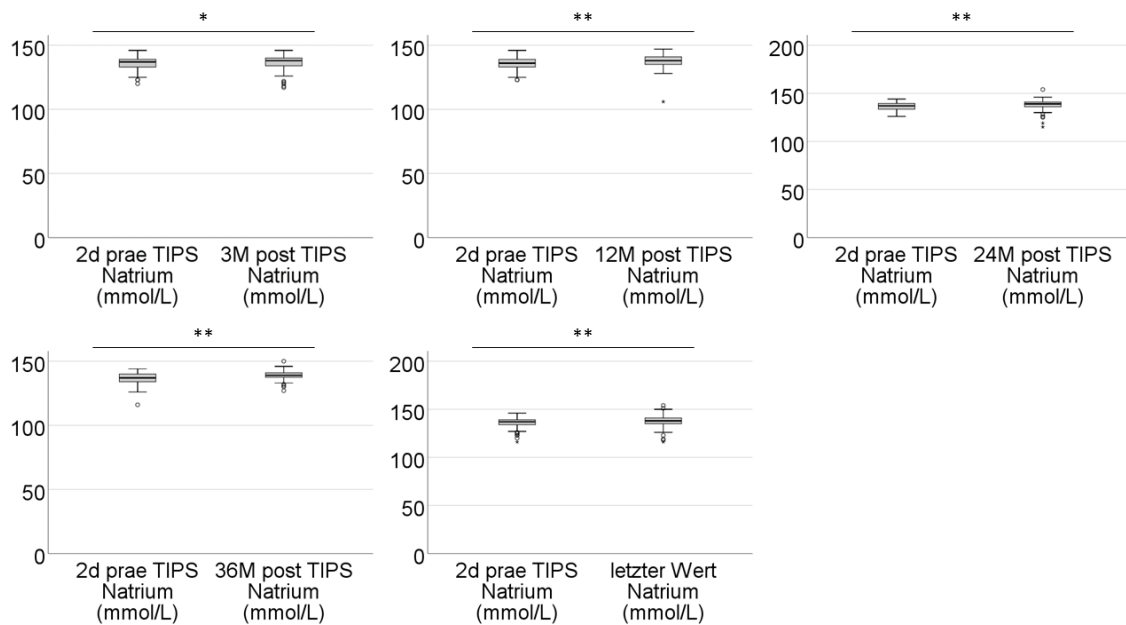


Abb. A1b: Signifikante Veränderungen der Natriumkonzentration im Gesamtkollektiv (G1)

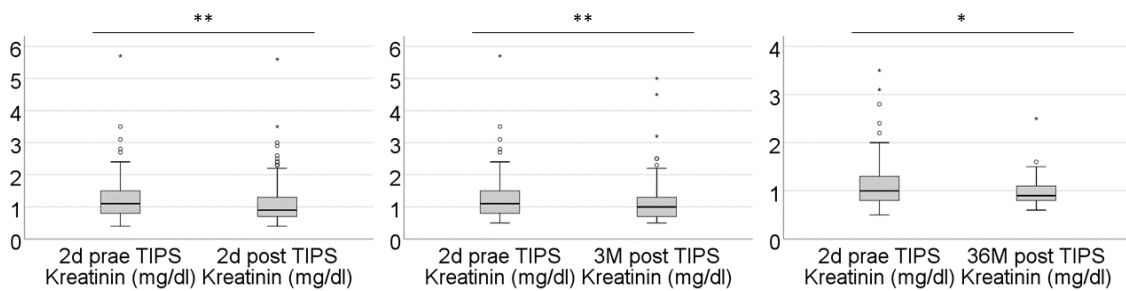


Abb. A1c: Signifikante Veränderungen der Kreatininkonzentration im Gesamtkollektiv (G1)

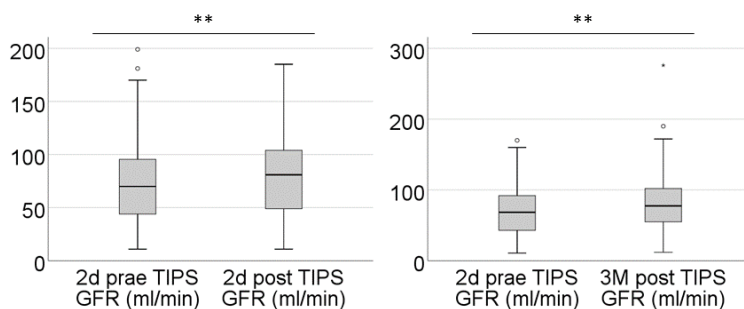


Abb. A1d: Signifikante Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Gesamtkollektiv (G1)

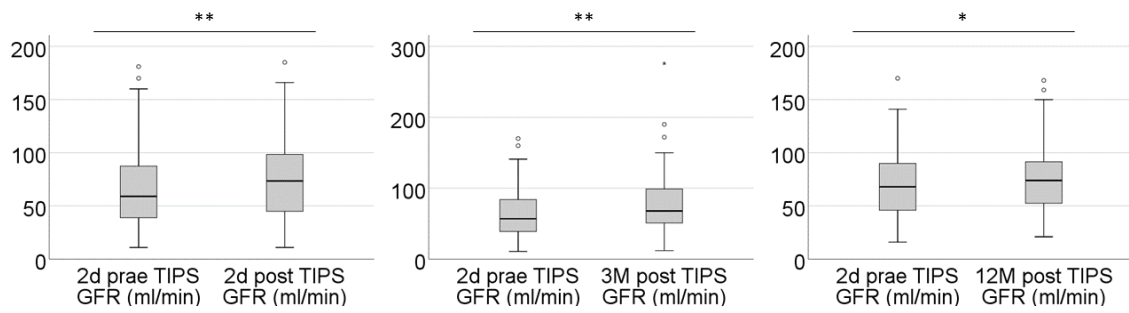


Abb. A2d: Signifikante Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

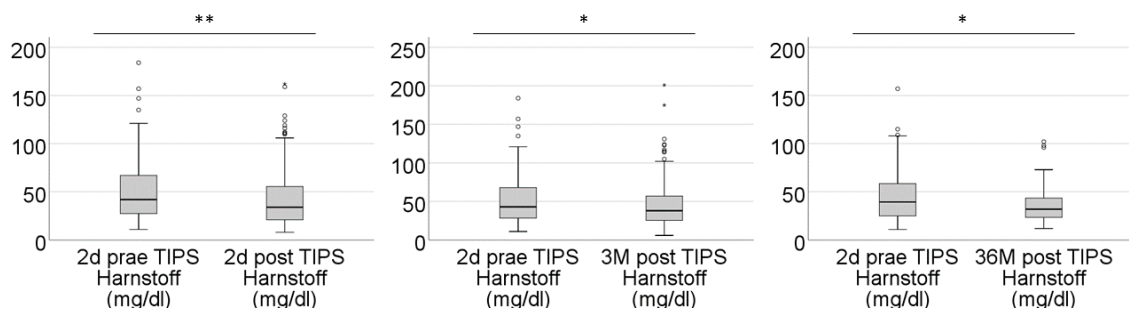


Abb. A1e: Signifikante Veränderungen der Harnstoffkonzentration im Gesamtkollektiv (G1)

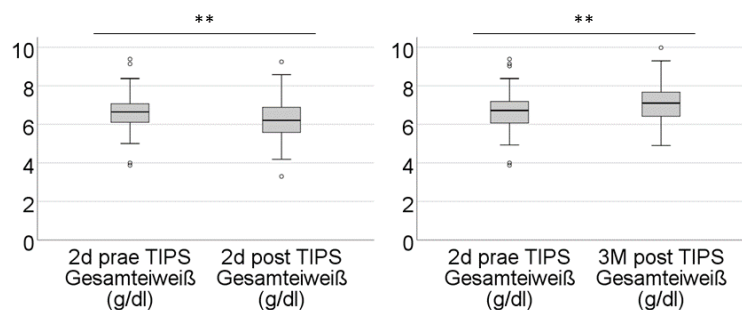


Abb. A1f: Signifikante Veränderungen der Gesamteiweißkonzentration im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

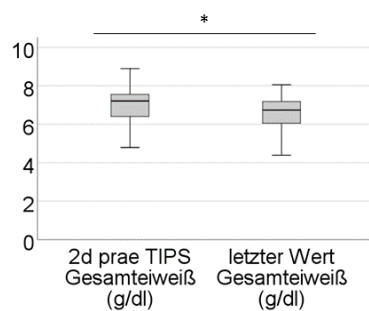


Abb. A2f: Signifikante Veränderung der Gesamteiweißkonzentration im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

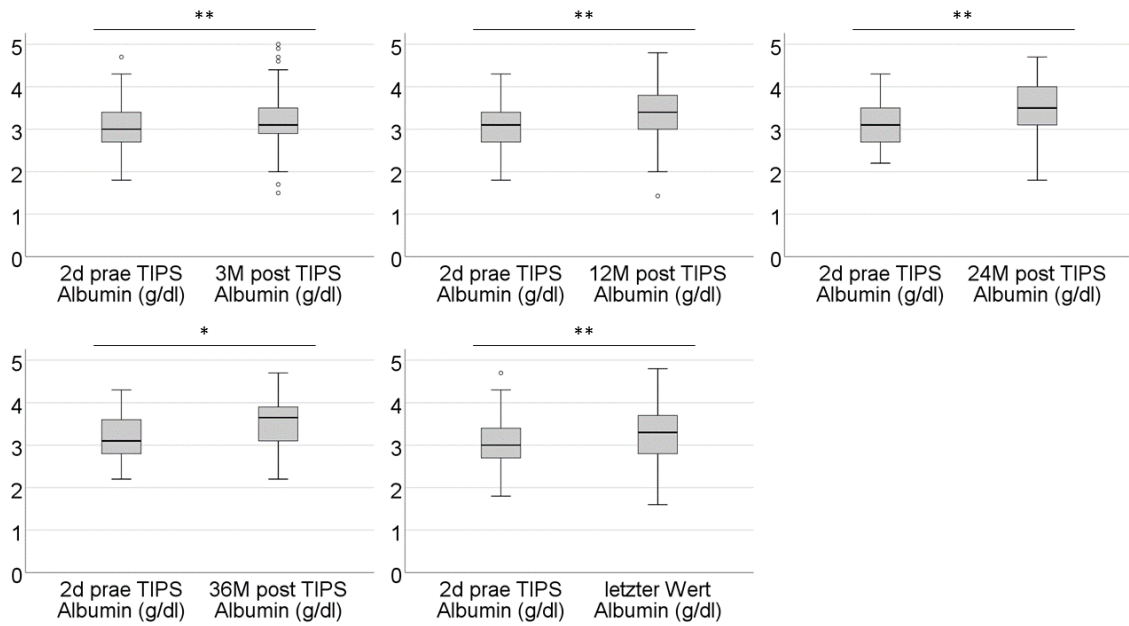


Abb. A1g: Signifikante Veränderungen der Albuminkonzentration im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

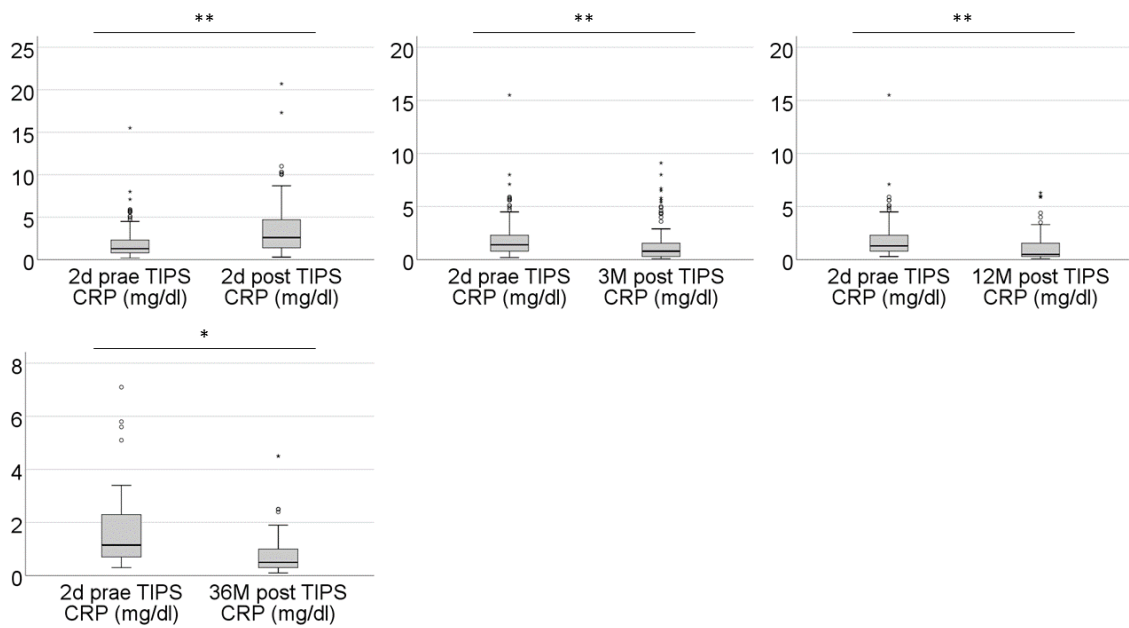


Abb. A1h: Signifikante Veränderungen der Konzentration des C-Reaktiven Proteins (CRP) im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

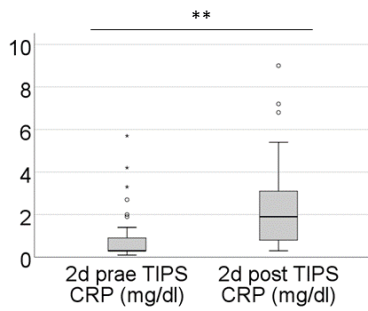


Abb. A2h: Signifikante Veränderung der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

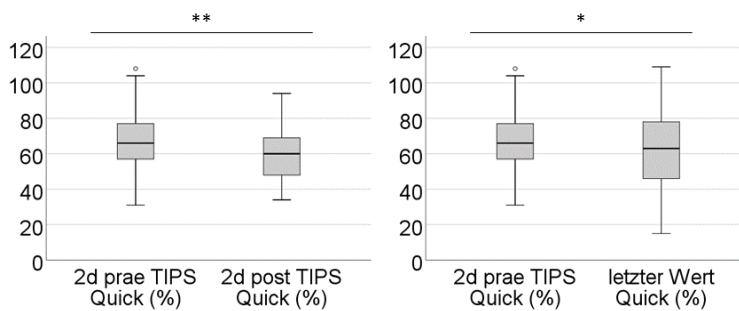


Abb. A1i: Signifikante Veränderungen des Quick-Wertes im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

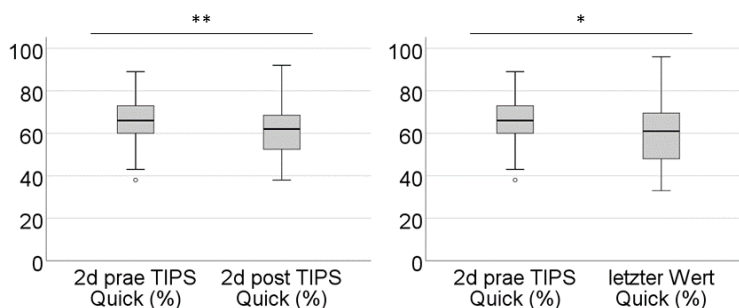


Abb. A2i: Signifikante Veränderungen des Quick-Wertes im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

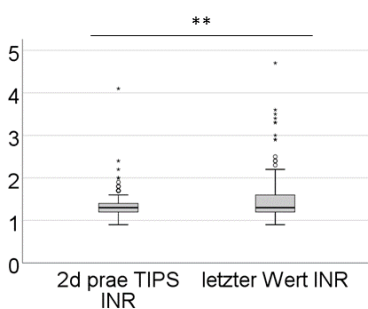


Abb. A1j: Signifikante Veränderung des INR-Wertes im Gesamtkollektiv (G1)

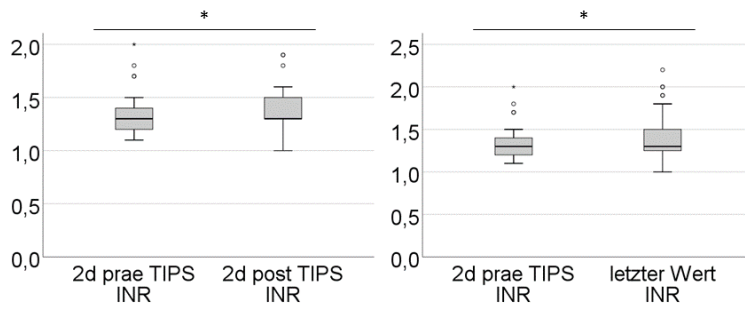


Abb. A2j: Signifikante Veränderungen des INR-Wertes im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

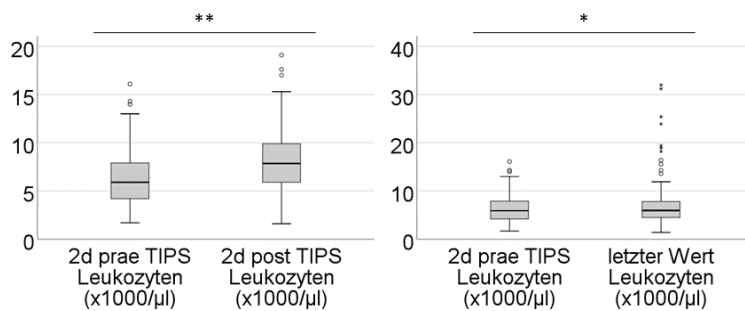


Abb. A1k: Signifikante Veränderungen der Leukozytenkonzentration im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

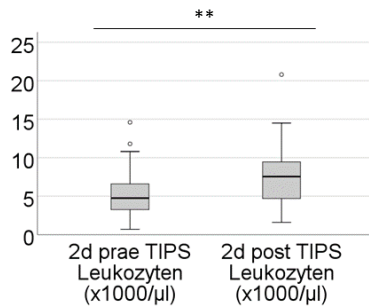


Abb. A2k: Signifikante Veränderung der Leukozytenkonzentration im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

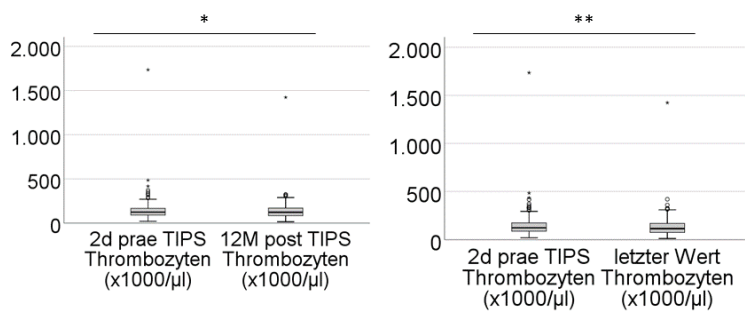


Abb. A1l: Signifikante Veränderungen der Thrombozytenkonzentration im Gesamtkollektiv (G1)

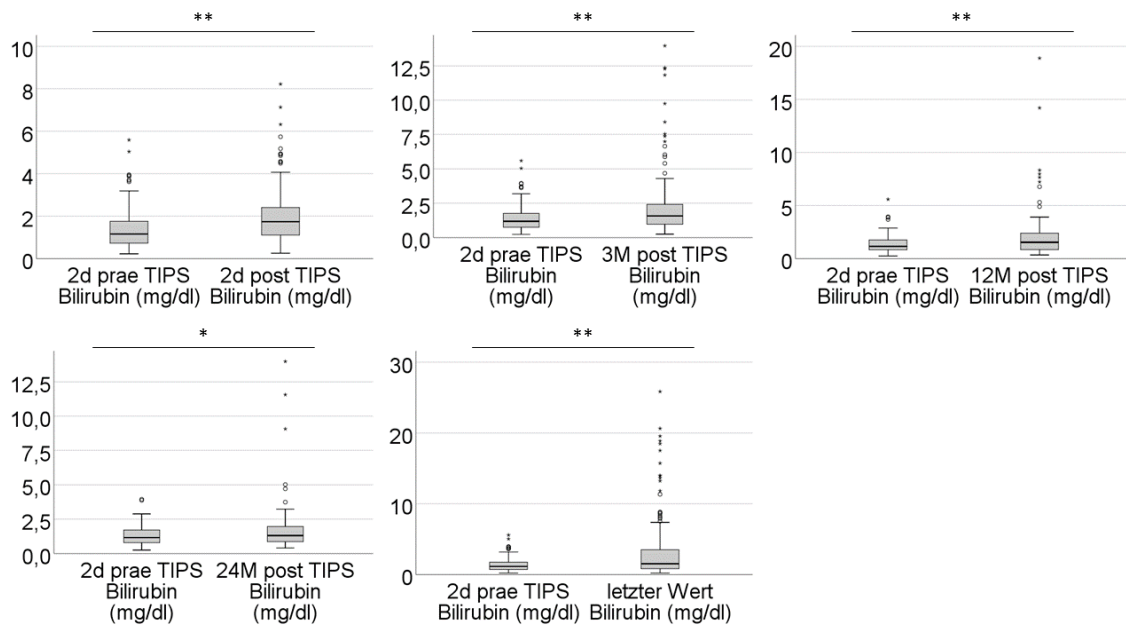


Abb. A1m: Signifikante Veränderungen der Bilirubinkonzentration im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

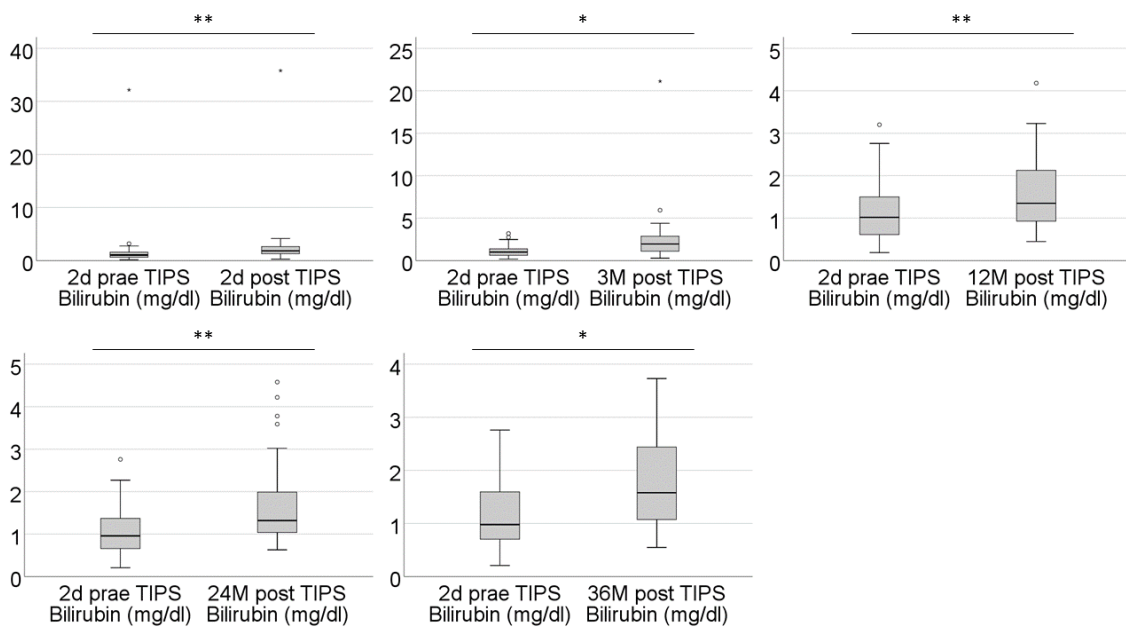


Abb. A2m: Signifikante Veränderungen der Bilirubinkonzentration im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

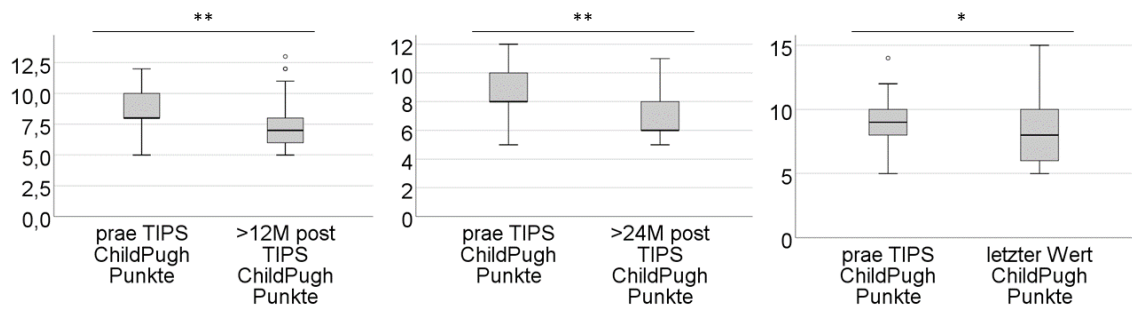


Abb. A1n: Signifikante Veränderungen der Child-Pugh-Punkte im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

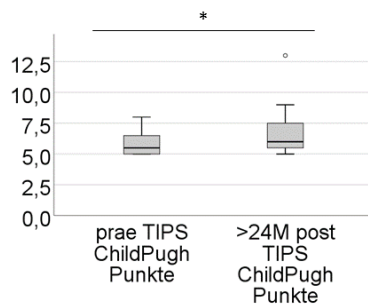


Abb. A2n: Signifikante Veränderung der Child-Pugh-Punkte im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

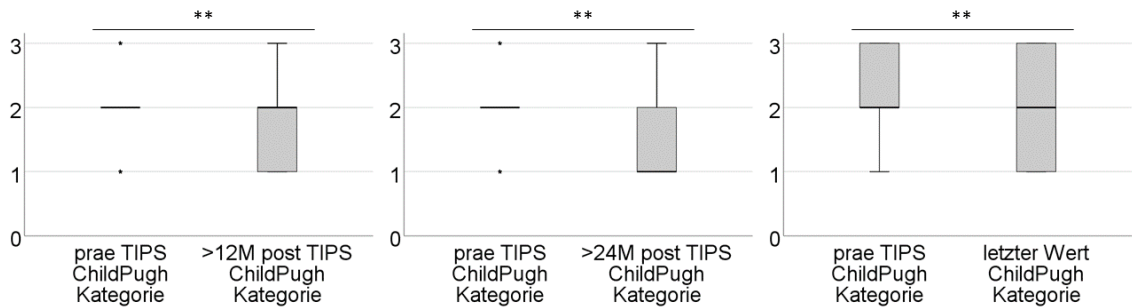


Abb. A1o: Signifikante Veränderungen der Child-Pugh-Kategorie im Gesamtkollektiv (G1)

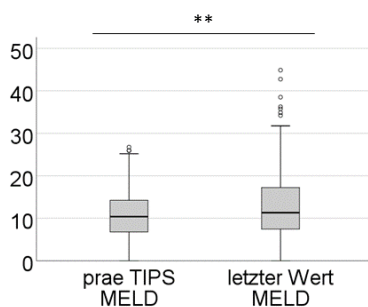


Abb. A1p: Signifikante Veränderung des MELD Scores im Gesamtkollektiv (G1)

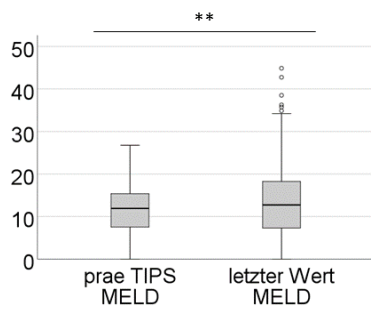


Abb. A2p: Signifikante Veränderung des MELD Scores im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

	Fallzahl (N)	Prozent (%)	p-Wert
2d post TIPS < 2d prae TIPS Aszites	10	23,3	
2d post TIPS > 2d prae TIPS Aszites	2	4,6	
2d post TIPS = 2d prae TIPS Aszites	31	72,1	
Total	43	100,0	0,017
3M post TIPS < 2d prae TIPS Aszites	12	27,9	
3M post TIPS > 2d prae TIPS Aszites	1	2,3	
3M post TIPS = 2d prae TIPS Aszites	30	69,8	
Total	43	100,0	0,012
12M post TIPS < 2d prae TIPS Aszites	9	29,0	
12M post TIPS > 2d prae TIPS Aszites	2	6,5	
12M post TIPS = 2d prae TIPS Aszites	20	64,5	
Total	31	100,0	0,078
36M post TIPS < 2d prae TIPS Aszites	6	31,6	
36M post TIPS > 2d prae TIPS Aszites	0	0	
36M post TIPS = 2d prae TIPS Aszites	13	68,4	
Total	19	100,0	0,020

Tabelle A1: Veränderung „Aszites“ im Kollektiv mit Reblutungen (G3)

Natrium (mmol/l)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-2d post	188	135,83	4,87	136,24	4,22	0,086
Kreatinin (mg/dl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-12M post	129	1,16	0,54	1,09	0,52	0,082
2d prae-24M post	88	1,18	0,57	1,08	0,57	0,070
CRP (mg/dl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	189	1,63	1,79	2,10	3,23	0,062
Thrombozyten (x1000/μl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-2d post	190	151,09	142,99	143,74	171,21	0,051
2d prae-24M post	88	142,81	85,46	130,58	65,53	0,074
2d prae-36M post	59	139,07	84,94	123,86	64,10	0,071
Quick (%)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-3M post	180	66,45	14,52	64,42	15,10	0,053
INR						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-2d post	189	1,33	0,30	1,52	1,46	0,083
ProBNP (pg/ml)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-2d post	38	436,42	553,1	1871,66	4842,7	0,073
Child-Pugh-Punkte						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	153	8,33	1,87	7,94	2,58	0,070

Tabelle B1: Übersicht der marginal signifikanten Laborparameter im Gesamtkollektiv (G1)

GRF (ml/min)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-24M post	51	67,55	30,54	73,71	31,55	0,052
2d prae-36M post	29	67,17	32,50	76,90	22,17	0,059
2d prae-letzter Wert	121	65,53	33,42	71,08	36,39	0,063

Bilirubin (mg/dl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-36M post	39	1,42	0,81	2,77	4,70	0,084

Gesamteiweiß (g/dl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-12M post	86	6,67	0,89	6,87	0,99	0,073

Quick (%)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-3M post	138	66,44	15,24	64,27	15,96	0,092

ProBNP (pg/ml)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-2d post	31	453,74	558,18	2177,84	5323,89	0,079

Tabelle B2: Übersicht der marginal signifikanten Laborparameter im Kollektiv der Patienten mit Aszites (G2)

GRF (ml/min)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	37	97,24	32,37	89,14	31,46	0,084

Bilirubin (mg/dl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	43	1,89	4,78	4,21	7,11	0,055

CRP (mg/dl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	43	0,86	1,15	1,47	2,14	0,079

Albumin (g/dl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	39	3,52	0,61	3,32	0,63	0,065

Leukozyten (x1000/μl)						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	44	5,15	2,85	7,08	6,89	0,052

CFF						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-12M bis 24M post	17	47,63	39,45	49,75	38,83	0,065

Child-Pugh-Punkte						
Zeitpunkt	N	MW_prae	SD_prae	MW_post	SD_post	p-Wert
2d prae-letzter Wert	30	6,47	1,68	7,07	1,66	0,053

Tabelle B3: Übersicht der marginal signifikanten Laborparameter im Kollektiv der Patienten mit Blutung (G3)

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	31	11,10	1,01	10	12	10	12	12
ja	106	10,49	0,91	8	12	10	10	12

Tabelle C1a: Einfluss des Stentdurchmessers auf Reduktion des Aszites

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	31	67	35,84	15	184	39	60	86
ja	106	53,23	29,31	12,1	157	32,75	49,5	69

Tabelle C1b: Einfluss des Harnstoffes auf Reduktion des Aszites

	N	Fehlend	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	66	1	50,06	14,79	12,5	86,67	38,22	50	60,28
ja	79	0	45,28	15,19	-20	71,88	36,84	48	55

Tabelle C2a: Einfluss der Drucksenkung auf Reduktion des Kreatinins

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	67	1,15	0,73	0,5	5,7	0,8	1	1,3
ja	79	1,48	0,55	0,5	3,5	1	1,4	1,8

Tabelle C2b: Einfluss des Kreatinins auf Reduktion des Kreatinins

	N	Fehlend	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	54	13	78,74	34,53	11	181	50,75	74,5	97,5
ja	67	12	54,88	28,56	16	170	33	46	74

Tabelle C2c: Einfluss der GFR auf Reduktion des Kreatinins

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	67	47,76	32,92	13	184	27	39	60
ja	79	61,24	28,74	12,1	147	42	57	79

Tabelle C2d: Einfluss des Harnstoffes auf Reduktion des Kreatinins

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	67	9,96	6,01	-3,48	25,92	6,28	10,61	13,84
ja	79	13,25	5,55	2,21	26,76	8,74	13,48	17,04

Tabelle C2e: Einfluss des MELD Scores auf Reduktion des Kreatinins

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	50	0,56	0,79	0	3	0	0	1
ja	83	0,29	0,6	0	4	0	0	1

Tabelle C3a: Einfluss der Revisionsanzahl auf Reduktion der Parazentesen

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	50	3,04	2,08	1	10	2	2,5	4
ja	83	6,08	5,29	1	28	3	4	8

Tabelle C3b: Einfluss der Parazentesen auf Reduktion der Parazentesen

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	50	66,2	37,65	12,1	184	39,75	60	86,25
ja	83	49,49	24,02	13	102	30	44	68

Tabelle C3c: Einfluss des Harnstoffes auf Reduktion der Parazentesen

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	50	140,2	75,38	28	333	82,25	124,5	180,75
ja	83	168,16	89,94	40	485	101	147	225

Tabelle C3d: Einfluss der Thrombozyten auf Reduktion der Parazentesen

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	6	70,54	7,24	59,88	78,69	62,85	72,37	76,72
ja	28	61,79	10,25	40,66	85,36	55,72	61,27	68,9

Tabelle C4a: Einfluss des Alters auf Reduktion des Pleuraergusses

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	7	71,34	5,82	61,13	78,69	68,28	72,01	76,06
ja	9	58,25	10,44	40,66	71,96	49,27	58,65	67,99

Tabelle C5a: Einfluss des Alters auf Reduktion der Pleurapunktionen

	N	Fehlend	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	6	1	5,61	0,52	5,18	6,57	5,19	5,51	5,92
ja	9	0	6,81	0,57	5,7	7,56	6,39	6,91	7,25

Tabelle C5b: Einfluss des Gesamteiweißes auf Reduktion der Pleurapunktionen

		ja	nein	Gesamt
ungecoverte Stents	Anzahl	14	70	84
	% innerhalb von gecouvert/ un-geouvert	16,67	83,33	100
gecoverte Stents	Anzahl	3	52	55
	% innerhalb von gecouvert/ un-geouvert	5,45	94,55	100
Gesamt	Anzahl	17	122	139
	% innerhalb von gecouvert/ un-geouvert	12,23	87,77	100

Tabelle C6a: Einfluss der Stentart auf Steigerung des PV-Flusses

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	17	0,71	1,05	0	4	0	0	1
ja	123	0,38	0,66	0	3	0	0	1

Tabelle C6b: Einfluss der Revisionsanzahl auf Steigerung des PV-Flusses

	N	Fehlend	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	17	0	42,16	17,24	6,25	75	32,88	43,75	53,33
ja	122	1	48,79	14,61	-20	86,67	39,13	50	57,33

Tabelle C6c: Einfluss der Drucksenkung auf Steigerung des PV-Flusses

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	17	24,14	7,44	10	39	20,5	23	30
ja	123	18,22	5,09	0	32	15	18	21,6

Tabelle C6d: Einfluss des PV- Flusses auf Steigerung des PV-Flusses

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	17	1,94	1,58	0,4	5,59	0,855	1,21	2,8
ja	123	1,33	0,82	0,23	3,95	0,72	1,11	1,75

Tabelle C6e: Einfluss des Bilirubins auf Steigerung des PV-Flusses

	N	Fehlend	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	17	0	7,14	0,98	5,35	9,03	6,42	7,06	8,065
ja	115	8	6,63	0,90	3,88	9,39	6,03	6,68	7,13

Tabelle C6f: Einfluss des Gesamteiweißes auf Steigerung des PV-Flusses

	N	MW	SD	Min.	Max.	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
nein	17	1,56	0,71	1,1	4,1	1,2	1,3	1,7
ja	123	1,31	0,23	0,9	2,4	1,2	1,3	1,4

Tabelle C6g: Einfluss des INRs auf Steigerung des PV-Flusses

		nein	ja	Gesamt
ungeovertete Stents	Anzahl	7,0	14,0	21
	% innerhalb von gecovert / un- gecovert	33,3	66,7	100
gecovertete Stents	Anzahl	2,0	17,0	19
	% innerhalb von gecovert / un- gecovert	10,5	89,5	100
Gesamt	Anzahl	9,0	31,0	40
	% innerhalb von gecovert / un- gecovert	22,5	77,5	100

Tabelle C7a: Einfluss der Stentart auf Reduktion der Ösophagusvarizen

7 Literaturverzeichnis

1. Anzahl von stationären Fällen von Leberkrankheiten in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2018. In: Statistisches Bundesamt; 2020.
2. Anzahl der Fälle von Fibrose und Zirrhose der Leber in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2018. In: Statistisches Bundesamt; 2020.
3. Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22 [Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 1998.
4. Krollner B, D. K. ICD-Code. In; 2021.
5. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:637-653.
6. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
7. Anteil der Männer mit Übergewicht und Adipositas in Deutschland in den Jahren 2005 bis 2017. In: Statistisches Bundesamt; 2019.
8. Anteil der Frauen mit Übergewicht und Adipositas in Deutschland in den Jahren 2005 bis 2017. In: Statistisches Bundesamt; 2019.
9. bund g. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. In; 2017.
10. Demling L. Über die Durchblutung der Leber. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1963;16:847-852.
11. Gerbes AL, Fischer G, Reiser M, Holl J, Paumgartner G. Diagnostik bei portaler Hypertonie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1996;121:210-216.
12. Rabe C, Heller J, Sauerbruch T, Caselmann WH. Leberzirrhose – Teil 1: Pathogenese und Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:975-977; quiz 982-973.
13. Bahr MJ, Manns MP. Leberzirrhose. *Der Internist* 1999;40:1308-1322.
14. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019;79:17-21.
15. Desjardins P, Rao KV, Michalak A, Rose C, Butterworth RF. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle. *Metab Brain Dis* 1999;14:273-280.
16. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
17. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
18. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
19. Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3396-3402.
20. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-525.
21. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
22. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
23. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.

24. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
25. Kircheis G, Sagir A, Vogt C, Vom Dahl S, Kubitz R, Haussinger D. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. *World J Gastroenterol* 2012;18:1077-1084.
26. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:227-235.
27. Götz M, Deutsche Gesellschaft für G, Verdauungs- und S, Anders M, Biecker E, Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa V, Deutsche R, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol* 2017;55:883-936.
28. Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol* 2007;6:28-36.
29. Messmann H. Leberzirrhose und Komplikationen. In: *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 622-623.
30. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol* 2008;27:74-80.
31. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-1449.
32. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
33. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, Holstege A, et al. Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS). *Z Gastroenterol* 2019;57:611-680.
34. Treiber G, Csepregi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis* 2005;23:6-10.
35. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
36. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-424.
37. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
38. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, Escorsell A, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-1303.
39. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
40. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
41. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, Bosch J, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-880.

42. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.
43. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007;65:82-88.
44. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
45. Calés P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, Abergel A, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:741-745.
46. Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, Hellerbrand C, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:65-72.
47. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-659.
48. Freitas DS, Sofia C, Pontes JM, Gregório C, Cabral JP, Andrade P, Rosa A, et al. Octreotide in acute bleeding esophageal varices: a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1310-1314.
49. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-868.
50. Feu F, Ruiz del Arbol L, Bañares R, Planas R, Bosch J. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. Variceal Bleeding Study Group. *Gastroenterology* 1996;111:1291-1299.
51. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere F, McIntyre N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1990;99:1388-1395.
52. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986;90:1232-1240.
53. Castañeda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Pérez-Del-Pulgar S, Pizcueta P, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001;33:821-825.
54. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-966.
55. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L, Almenawer S, Alshamsi F, Rhodes A, Evans L, et al. The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016;20:259.
56. Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993;119:1-7.
57. Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, Hayllar K, Harrison PM, Williams R, Westaby D. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 1993;342:391-394.
58. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1995;21:1517-1522.

59. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, Chiang HT. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995;22:466-471.
60. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia Suarez C. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41:572-578.
61. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005;41:588-594.
62. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017;37 Suppl 1:104-115.
63. Njei B, McCarty TR, Laine L. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:852-858.
64. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-954.
65. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, Cavallarin G, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476-484.
66. Sarin SK, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Kumar A. Early primary prophylaxis with beta-blockers does not prevent the growth of small esophageal varices in cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2013;7:248-256.
67. Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:20-42.
68. Hernandez-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X, Minana J, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:418-427.
69. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-1532.
70. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2109-2117.
71. Garcia-Tsao G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dig Dis* 2016;34:382-386.
72. Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:902-911.
73. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S69-89.
74. Gerbes AL, Gulberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, et al. German S 3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". *Z Gastroenterol* 2011;49:749-779.
75. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
76. Schulze-Bergkamen H, Galle PR. *Aszites: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2008.*
77. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652-1660.
78. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-176.

79. De Gottardi A, Thevenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, Giostra E, et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:906-909.
80. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-488.
81. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, Mathurin P, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157-163.
82. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192-1197.
83. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
84. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1066-1079.
85. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 2008;84:662-670.
86. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
87. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295.
88. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, Garcia-Pagan JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
89. Witzke O, Baumann M, Patschan D, Patschan S, Mitchell A, Treichel U, Gerken G, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1369-1373.
90. Lafayette RA, Paré G, Schmid CH, King AJ, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol* 1997;48:159-164.
91. Gines P, Guevara M. Good news for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2002;36:504-506.
92. Rosch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969;92:1112-1114.
93. Richter GM, Palmaz JC, Noldge G, Rossle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method. *Radiologe* 1989;29:406-411.
94. Owen AR, Stanley AJ, Vijayanathan A, Moss JG. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Clin Radiol* 2009;64:664-674.
95. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-475.
96. Thalheimer U, Leandro G, Samonakis DN, Triantos CK, Senzolo M, Fung K, Davies N, et al. TIPS for refractory ascites: a single-centre experience. *J Gastroenterol* 2009;44:1089-1095.
97. Fagioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P, Senzolo M, et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis* 2017;49:121-137.

98. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-2379.
99. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, Luca A, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45-50.
100. Thabut D, Rudler M, Lebrec D. Early TIPS with covered stents in high-risk patients with cirrhosis presenting with variceal bleeding: are we ready to dive into the deep end of the pool? *J Hepatol* 2011;55:1148-1149.
101. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793-801.
102. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, Nicolini A, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
103. Dhanasekaran R, West JK, Gonzales PC, Subramanian R, Parekh S, Spivey JR, Martin LG, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:635-641.
104. Islam N, Ali S, Kabir H. Hepatic hydrothorax. *Br J Dis Chest* 1965;59:222-227.
105. Strauss RM, Boyer TD. Hepatic hydrothorax. *Semin Liver Dis* 1997;17:227-232.
106. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, Ardizzone G, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1753-1755.
107. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, Barbera JA, Arguedas MR, Rodriguez-Roisin R, Bosch J, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005;11:6858-6862.
108. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:905-911.
109. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386-400.
110. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
111. Goecke W, Schwerk WB. Die Real-Time Sonographie in der Diagnostik von Pleuraergüssen, 1989.
112. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
113. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
114. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011;54:1297-1306.
115. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
116. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, Katakura T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in

- patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011;46:78-85.
117. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.
 118. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, et al. 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* 1996;25:135-144.
 119. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, Ibañez-Samaniego L, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology* 2019;69:282-293.
 120. Kircheis G, Bode JG, Hilger N, Kramer T, Schnitzler A, Haussinger D. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1383-1394.
 121. Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, Berger E, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-171.
 122. Lafortune M, Martinet JP, Denys A, Patriquin H, Dauzat M, Dufresne MP, Colombato L, et al. Short- and long-term hemodynamic effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: a Doppler/manometric correlative study. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:997-1002.
 123. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, Minello A, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014;60:962-968.
 124. Allegretti AS, Ortiz G, Cui J, Wenger J, Bhan I, Chung RT, Thadhani RI, et al. Changes in Kidney Function After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Versus Large-Volume Paracentesis in Cirrhosis: A Matched Cohort Analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:381-391.
 125. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988-1000.
 126. Rossle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013;59:1081-1093.
 127. Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:899-907.
 128. Caspary W.F. LU, Zeuzem S. Therapie von Leber- und Gallekrankheiten, 2001.
 129. Jansen C, Moller P, Meyer C, Kolbe CC, Bogs C, Pohlmann A, Schierwagen R, et al. Increase in liver stiffness after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with inflammation and predicts mortality. *Hepatology* 2018;67:1472-1484.
 130. Foster DC, Sprecher CA, Grant FJ, Kramer JM, Kuijper JL, Holly RD, Whitmore TE, et al. Human thrombopoietin: gene structure, cDNA sequence, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:13023-13027.
 131. Sungaran R, Markovic B, Chong BH. Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. *Blood* 1997;89:101-107.
 132. Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Meng YG, Pidlich J, Lipinski E, Längle F, Steininger R, et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol* 1997;27:127-131.
 133. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Maurer R, et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008;47:153-159.

134. Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, Lee WM, Reid AE, Naishadham D, Everson GT, et al. Factors that determine the development and progression of gastroesophageal varices in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:2321-2331, 2331.e2321-2322.
135. Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, Zozaya JM, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21:986-994.
136. Kirchhoff T, Rosenthal H: Transjugulärer portosystemischer Shunt (TIPS). In: *Kardiovaskuläres System*: Springer, 2007; 461-470.
137. Bureau C, Metivier S, D'Amico M, Peron JM, Otal P, Pagan JC, Chabbert V, et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol* 2011;54:901-907.
138. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
139. Hamel B, Guillaud O, Roman S, Vallin M, Pilleul F, Valette PJ, Henry L, et al. Prognostic factors in patients with refractory ascites treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunt: From the liver to the kidney. *Dig Liver Dis* 2014;46:1001-1007.
140. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287-296.
141. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:1175-1183.
142. Bureau C, Garcia Pagan JC, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, Otal P, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int* 2007;27:742-747.
143. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD Scores in Predicting Mortality in Decompensated Cirrhosis from Variceal Bleeding, Hepatorenal Syndrome, Alcoholic Hepatitis, or Acute Liver Failure As Well As Mortality After Non-transplant Surgery or TIPS. *Digestive Diseases and Sciences* 2011;56:977-987.
144. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, et al. Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients have lower MELD scores--a systematic bias. *Am J Transplant* 2007;7:685-692.
145. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:995-1000.
146. Alessandria C, Gaia S, Marzano A, Venon WD, Fadda M, Rizzetto M. Application of the model for end-stage liver disease score for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:607-612.
147. Montgomery A, Ferral H, Vasan R, Postoak DW. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:307-312.
148. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tine F, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-1193.
149. Hermie L, Dhondt E, Vanlangenhove P, Hoste E, Geerts A, Defreyne L. Model for end-stage liver disease score and hemodynamic instability as a predictor of poor outcome in

- early transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment for acute variceal hemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1441-1446.
150. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, Cachero A, Castellote J, Abralde JG, Amitrano L, et al. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:132-139.e138.
 151. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-885.
 152. Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TWI. Serum Bilirubin and Early Mortality after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Results of a Multivariate Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2002;13:155-161.
 153. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, Delvart V, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-597.
 154. Miraglia R, Maruzzelli L, Tuzzolino F, Petridis I, D'Amico M, Luca A. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Patients with Cirrhosis with Refractory Ascites: Comparison of Clinical Outcomes by Using 8- and 10-mm PTFE-covered Stents. *Radiology* 2017;284:281-288.
 155. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
 156. Klasen-Sansone J, Bode J, Lanzman RS, Kubitz R, Immig S, Heusch P, Antoch G, et al. TIPS geometry influences patency. *Z Gastroenterol* 2015;53:28-32.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bei Prof. Dr. med. Johannes Bode bedanken. Er hat mich bei der Planung, Durchführung und Ausarbeitung der Daten unterstützt und stand mir bei der Anfertigung der schriftlichen Promotionsarbeit zur Seite. Zudem wurde mir durch ihn die Teilnahme an einem Kongress ermöglicht, bei dem ich meine Arbeit vorstellen durfte.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. rer. nat. Ute Albrecht für Ihre Unterstützung bei der schriftlichen Promotionsarbeit bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dr. med. Svenja Imig für die Verwendung der Daten aus der Vorstudie bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich sowohl bei meinen Ausbildungen und meinem Studium als auch bei dieser Promotionsarbeit unterstützt hat. Ich danke Euch von ganzen Herzen! Ich liebe Euch.