

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang E. Fleig)

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt bei Patienten mit Leberzirrhose: Auswirkungen auf systemische und hepatische Kreislaufparameter sowie die Leber-, Nieren- und Hirnfunktion

Habilitation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med. habil.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Erich Hans Reinhold Lotterer
geboren am 06. 04. 1960 in Aichtal - Grötzingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. E. Fleig (Halle / Saale)
2. Prof. Dr. med. J. Schölmerich (Regensburg)
3. Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Domschke (Münster)

Datum der Eröffnung des Habilitationsverfahrens: 7. Oktober 2003
Datum der öffentlichen Verteidigung: 9. März 2004
Datum der öffentlichen Antrittsvorlesung: 27. April 2004
Datum der Beschlussfassung: 11. Mai 2004

urn:nbn:de:gbv:3-000006758

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006758>]

Referat

Zielsetzung: In der vorliegenden Arbeit sollen die kurz- und langfristigen Auswirkungen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) auf die systemische und hepatische Hämodynamik, den gastroösophagealen Kollateralkreislauf sowie die hepatische, renale und zerebrale Funktion bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht werden.

Patienten und Methodik: Insgesamt wurden die Daten von 122 Patienten mit nach Protokoll standardisierter, elektiver TIPS-Implantation aufgrund rezidivierend auftretender Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen oder eines therapierefraktären Aszites gewonnen. Zum Vergleich der Ergebnisse wurden die Daten von Kontrollpatienten, die jeweils nach Alter- und Geschlecht-gematcht worden waren, ausgewertet. Vor und im Verlauf zu bestimmten Zeitpunkten nach TIPS-Anlage wurden routinemäßig klinische, laborchemische, (duplex-)sonographische Untersuchungen durchgeführt. Die Parameter der systemischen Kreislaufsituation wurden mittels Swan-Ganz Katheter, der hepatovenöse Druckgradient und der gastroösophageale Kollateralkreislauf mittels Katheterisierung einer Lebervene bzw. der Vena azygos ermittelt. Verschiedene spezielle quantitative Funktionstests wurden zur Erfassung mikrosomaler und zytosolischer Partialfunktionen der Leber sowie ihrer Durchblutung bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der renale Plasmafluss (RPF) wurden mittels Inulin- bzw. p -Aminohippursäure-Clearance gemessen. Gleichzeitig wurde die Aktivität vasokonstriktorisch und antinatriuretisch-wirkender Hormonsysteme ermittelt. Zur Bestimmung des Hirnfunktion (manifeste und subklinische Enzephalopathie) wurden psychometrische Testverfahren sowie im Rahmen der elektrophysiologischen Testverfahren die visuell-evozierten Ereignis-bezogenen N250- und P300-Potentiale bestimmt. Alle Analysen erfolgten mittels etablierter und standardisierter Methoden.

Ergebnisse: 1) Der TIPS konnte bei allen Patienten erfolgreich implantiert werden und führte zu einer sofortigen und langanhaltenden signifikanten Abnahme des hepatovenösen Druckgradienten. 2) Die TIPS-Implantation führte zu einer sofortigen, jedoch nur vorübergehenden Verschlechterung der vorbestehenden hyperdynamen Kreislaufsituation der Patienten. 3) Im Langzeitverlauf kehrten die Werte der systemischen Kreislaufsituation wieder zu den Ausgangswerten vor TIPS zurück. 4) Im Gegensatz dazu trat die Reduktion des Flusses durch den gastroösophagealen Kollateralkreislauf verzögert ein und nahm im Verlauf noch weiter ab. 5) Der TIPS führte im Gegensatz zur endoskopischen Therapie zu einer sofortigen und anhaltenden Reduktion der Leberdurchblutung sowie der zytosolischen und mikrosomalen Leberfunktion. 6) Diese Veränderungen waren bei Patienten mit noch kompensierter Leberzirrhose (Child A und B) signifikant ausgeprägter als bei Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium (Child C). 7) Die TIPS-Implantation reduzierte die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems sowie des sympathikoadrenalen Systems. 8) Der TIPS führte zu

einer sofortigen und anhaltenden Verbesserung der Nierenfunktion und der Nierendurchblutung. 9) Die Veränderung waren unabhängig von der Indikation zur TIPS-Implantation (therapierefraktärer Aszites bzw. rezidivierende Varizenblutung). 10) Die TIPS-Implantation verschlechterte die zerebralen Funktionen, erhöhte im Gegensatz zur endoskopischen Therapie das Risiko für die Entwicklung einer subklinischen Enzephalopathie und führte zu signifikant mehr Episoden einer akuten manifesten hepatischen Enzephalopathie (HE). 11) Chronische Formen einer HE waren nach TIPS-Anlage nicht nachweisbar. 12) In der univariaten Analyse waren u.a. die verlängerten N250- und P300-Latenzen vor TIPS mit der Entwicklung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie nach TIPS assoziiert. 13) In der multivariaten Analyse waren das Vorliegen einer HE-Episode in der Anamnese sowie ein erniedrigter Serum-Natriumspiegel unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer manifesten HE postinterventionell.

Schlussfolgerungen: 1) Die TIPS-Implantation führt nicht zur Aggravation der bei Patienten mit Leberzirrhose bestehenden hyperdynamen Kreislauftsituation. 2) Aufgrund der kurzfristig auftretenden Verschlechterung der Kreislauftsituation sollten die Patienten vor TIPS hinsichtlich ihrer myokardialen und pulmonalen Funktion evaluiert werden. 3) Bei Patienten mit eingeschränkter Herzkreislauffunktion sollte das Verfahren nur mit Vorsicht angewandt werden. 4) Die TIPS-Implantation kann zur Beschleunigung des Krankheitsverlaufs einer Leberzirrhose durch die Reduktion der Leberdurchblutung und der Leberfunktion führen. 5) Eine zirrhotisch veränderte Leber mit noch erhaltener metabolischer Funktion und einer gewissen Regenerationskapazität scheint viel sensibler auf die Reduktion der portalen Perfusion und damit den Verlust trophischer Faktoren zu reagieren als Organe mit weit fortgeschrittenem zirrhotischen Umbau, bei denen die sinusoidale Perfusion mit Pfortaderblut weitgehend aufgehoben ist. 6) Die TIPS-Implantation ist eine Reservetherapie bei Patienten mit rezidivierender Varizenblutung und terapierefraktärem Aszites. 7) Die Verbesserung der Nierenfunktion nach TIPS ist unabhängig von der systemischen Kreislauftsituation und vom renalen Gefäßwiderstand. 8) Patienten mit in der Anamnese nachweisbaren manifesten Episoden einer hepatischen Enzephalopathie oder eines Serum-Natriumspiegels < 132 mmol/L sollten nicht mit einem portosystemischen Shunt behandelt werden.

Lotterer, Erich: Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt bei Patienten mit Leberzirrhose: Auswirkungen auf systemische und hepatische Kreislaufparameter sowie die Leber-, Nieren- und Hirnfunktion

Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 91 Seiten, 2003

Inhaltsverzeichnis

Seite

Habilitationsschrift

1.	Einleitung	
1.1	Leberzirrhose - Definition und Klassifikation	1
1.2	Leberzirrhose - Folgen und Komplikationen	2
1.3	Leberzirrhose - Behandlungsmaßnahmen bei Aszites und Varizenblutung	5
1.4	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)	
1.4.1	Definition und Durchführung	6
1.4.2	Ziel der TIPS-Implantation	7
1.4.3	Komplikationen der TIPS-Implantation	8
1.4.4	Indikationen zur TIPS-Implantation	11
1.4.5	Bisherige Datenlage zu Auswirkungen einer TIPS-Implantation auf systemische und hepatische Kreislaufparameter sowie die Leber-, Nieren- und Hirnfunktion Indikationen zur TIPS-Implantation	14
2.	Fragestellungen	17
3.	Patienten	18
3.1	Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf systemische und hepatische Kreislaufparameter	19
3.2	Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Leberfunktion	19
3.3	Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Nierenfunktion	20
3.4	Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Hirnfunktion	20

4.	Methodik	22
4.1	Beschreibung der TIPS-Implantation	22
4.2	Verlaufsuntersuchungen nach TIPS-Implantation	23
4.3	Untersuchungen hinsichtlich systemischer und hepatischer Kreislaufparameter	24
4.4	Untersuchungen hinsichtlich der Leberfunktion	25
4.5	Untersuchungen hinsichtlich der Nierenfunktion	26
4.6	Untersuchungen hinsichtlich der Hirnfunktion	27
4.7	Ethik	29
4.8	Statistik	29
5.	Ergebnisse und Diskussion	30
5.1	Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die systemischen und hepatischen Kreislaufparameter	
5.1.1	<i>Ergebnisse</i>	30
5.1.2	<i>Diskussion</i>	34
5.2	Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Leberfunktion	
5.2.1	<i>Ergebnisse</i>	37
5.2.2	<i>Diskussion</i>	42
5.3	Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Nierenfunktion	
5.3.1	<i>Ergebnisse</i>	44
5.3.2	<i>Diskussion</i>	50
5.4	Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Hirnfunktion	
5.4.1	<i>Ergebnisse</i>	53
5.4.2	<i>Diskussion</i>	63
6.	Literatur	67
7.	Abkürzungen	85
8.	Anhang	87
8.1	Thesen	87
8.2	Lebenslauf	89
8.3	Eidesstattliche Erklärung	90
8.4	Danksagung	91

Habilitationsschrift

1. Einleitung

1.1. Leberzirrhose - Definition und Klassifikation

Die Leberzirrhose ist definiert durch die Trias der Parenchymzellnekrose, der strukturell abnormen nodulären Regeneration und der Fibrose unabhängig von morphologischen und ätiologischen Faktoren. Diese drei Komponenten variieren in ihrer Ausprägung je nach Ursache und Stadium der Erkrankungen (118). Morphologisch lassen sich drei Typen der Leberzirrhose unterscheiden: die mikronoduläre (in der Regel vergrößerte, konsistenzvermehrte Leber, Größe der Knoten $< 0,3$ cm; häufigste Ursache: Alkohol, Hämochromatose, chronische Gallenwegserkrankungen), die makronoduläre (bei längerer Erkrankung in der Regel verkleinerte Leber, Größe der Knoten $> 0,3$ cm mit Trennung durch Bindegewebssepten unterschiedlicher Stärke; häufigste Ursache: chronische Virushepatitis, chronisch-autoimmune Hepatitis) und die gemischte Form (53). Die gesteigerte Fibrogenese beeinflusst Struktur und Funktion der Hepatozyten, führt zur Kapillarisation der Sinusoide und verändert die Gefäßarchitektur.

Da durch die Anwendung heutiger diagnostischer Verfahren auch die Mehrzahl der latenten Zirrhosen diagnostiziert wird, ist sowohl eine ätiologische Klassifizierung als auch eine Klassifikation nach klinischen Gesichtspunkten zur Beurteilung der Prognose und bezüglich der Indikation zu bestimmten Therapieverfahren (z.B. Lebertransplantation) erforderlich. Hierbei sind die klassischen Leberfunktionsproben (Synthese, Entgiftung, Speicher- und Nekroseparameter) praktisch klinisch durchaus zweckmäßig. Aufgrund der Vielzahl an Stoffwechselleistungen der Leber können nur einzelne Partialfunktionen der Leber „quantitativ“ exakt gemessen werden (50, 136, 142, 143, 151, 154, 155, 160, 198, 213, 229). Mittels der Child-Turcotte-Klassifikation und ihrer Modifikation nach Pugh (Tabelle 1; 155) bzw. des Mayo End-Stage Liver Disease (MELD-) Scores (26, 75, 125, 184, 202) werden Patienten mit Leberzirrhose klassifiziert und prognostisch eingestuft. Diese Scores, welche sowohl Laborparameter als auch andere Komponenten enthalten, scheinen bestimmten laborchemischen Bestimmungen zumindest gleichwertig zu sein (1, 75).

Bei Störungen der Mikrozirkulation tritt in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium der Leberzirrhose eine Zunahme des sinusoidalen und postsinusoidalen Strömungswiderstandes auf. Dabei spielen eine Einengung der Sinusoide durch Kollagenablagerung im Disse'schen Raum und Veränderungen der Fenestrae der Endothelzellen, Bindegewebssepten und Regeneratknoten, welche die Sinusoide komprimieren und die Verbindung zwischen Portalvenen und Zentralvenen unterbinden, eine Rolle. Neben einer reversiblen Widerstandserhöhung ist insbesondere in fortgeschrittenen Stadien die irreversible Veränderung der Sinusoide durch Kapillarisation führend (96). Es bilden sich schließlich intrahepatisch arterio-portalvenöse Shunts und es kommt zu einer Druckerhöhung im portalen Gefäßsystem.

Tabelle 1: Berechnung der Child-Pugh-Klassifikation

Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Bilirubin (µmol/l)	< 34	35 – 51	> 52
Albumin (g/dl)	3,5	3,0 – 3,5	< 3,0
Aszites	ein	gering	ausgeprägt
Enzephalopathie	nein	St. I – II	St. III – IV
Ernährungszustand *	gut	mäßig	schlecht
Quick-Wert (%) *	> 70	40 – 70	< 40
Punkte	1	2	3
Child-Turcotte-Gruppe	A	B	C
Pugh-Punkte	5 – 6	7 – 9	10 – 15

* Modifikation nach Pugh: Quickwert statt Ernährungszustand (Referenz 155)

Ein Pfortaderhochdruck liegt vor, wenn der Druck in der Vena portae und ihren zuführenden Ästen über den Normalbereich von 2 - 6 mmHg ansteigt. Der portalvenöse Druck korreliert gut mit dem Lebervenenverschlussdruck und kann somit indirekt über diesen Parameter bestimmt werden ($r = 0.981$, $p < 0.001$; 134, 217). Die Messung des Lebervenenverschlussdrucks bzw. des hepatovenösen Druckgradienten (HVPG) ist als technisch nicht aufwendiges, risikoarmes, wiederholbares und genaues Verfahren nicht nur zur Primärdiagnostik bei Leberzirrhose, sondern auch zur Verlaufskontrolle unter drucksenkender Therapie geeignet.

Als Hypothese für die Zunahme des Pfortaderdrucks wird die bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtete hyperdynamische Kreislauflage mit herabgesetztem peripheren vaskulären Widerstand und gesteigertem Herzzeitvolumen sowie die Eröffnung portosystemischer Kollateralen angesehen. Obwohl zu erwarten wäre, dass durch die Kollateralen der Pfortaderdruck absinkt, ist das Gegenteil der Fall (27). Dies ist erklärt durch die Erhöhung des splanchnischen Blutflusses im Rahmen der hyperdynamischen Zirkulation und eine besonders im Bereich der splanchnischen Gefäße akzentuierten Vasodilatation. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem Endotoxin, Plättchen-aktivierender Faktor und Stickstoffmonoxid (NO) hierbei eine entscheidende Rolle spielen (13, 117, 124).

1.2. Leberzirrhose - Folgen und Komplikationen

Wesentliche Folgen und Komplikationen der portalen Hypertension sind die Ausbildung von Aszites, von oberflächlichen Kollateralvenen in Ösophagus und Magen (Varizen) mit der Gefahr der Blutung, metabolische und zelluläre (Funktions-) Störungen, eine hepatische Enzephalopathie und ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Der Begriff „*Aszites*“ bezeichnet die Ansammlung von Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle. Vor allem bei fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose tritt fast regelhaft Aszites auf, wobei es sich im allgemeinen um ein Transudat handelt. Die Aszitesentstehung wird durch zwei Prozesse ausgelöst:

1) lokale Vorgänge in der Leber und an den Abdominalgefäßen. Der zirrhotische Umbau der Leber führt zu Obstruktion und Rarefizierung des venösen Gefäßbettes mit Zunahme des postsinusoidalen und später sinusoidalen Strömungswiderstandes, wobei parallel in den vorgeschalteten mesenterialen Venen und Kapillaren der hydrostatische Druck ansteigt. Zusätzlich ist die Synthese von Albumin, welches für den onkotischen Druck des Plasmas mitverantwortlich ist, eingeschränkt. Dieses Mißverhältnis von hydrostatischem und onkotischem Druck führt zum Flüssigkeitsaustritt aus den Kapillaren in die freie Bauchhöhle. Außerdem ist die Lymphproduktion in der Leber als Folge des erhöhten postsinusoidalen Strömungswiderstandes gesteigert (224).

2) extrahepatische Vorgänge mit Ausbildung einer ausgeprägten Natriumretention. Im Tierexperiment und beim Menschen sind die Leberfunktion und die Natriumausscheidung invers korreliert und es existiert eine Schwelle bezüglich der mikrosomalen Leberfunktion (221, 222, 223). Außerdem sind der sinusoidale Druck und die renale Natriumexkretion eng korreliert (137). Diese verminderte Natriumausscheidung beruht nicht auf einer verminderten glomerulären Filtration, sondern auf einer gesteigerten tubulären Rückresorption, vorwiegend im proximalen Tubulussystem, ausgelöst durch systemische Störungen der Volumenregulation.

Auch die Ausbildung des Aszites lässt sich mit der hyperdynamen Kreislaufsituation bei Leberzirrhose und der damit vorliegenden peripheren Vasodilatation am schlüssigsten erklären. Das initiale Ereignis bei der Entstehung des portalen Aszites ist eine verminderte Füllung des zentralen arteriellen Gefäßsystems, beruhend auf einer inadäquaten Dilatation der peripheren arteriellen Gefäße durch vasoaktive Substanzen. Das verminderte intravasale Volumen wird über Barorezeptoren registriert und es werden Kompensationsmechanismen ausgelöst: eine Steigerung der kardialen Auswurfleistung, die Sekretion von Vasopressin, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine Stimulation des adrenergen Systems mit Bildung von Noradrenalin. Diese humoralen und nervalen Signale bewirken an der Niere eine Vasokonstriktion und eine Steigerung der Natrium- und Wasserretention, gefolgt von einer Expansion des Blutvolumens mit Normalisierung der Mediatorstoffe, der adrenergen Stimulation und der Nierenhämodynamik. Bei dekompensierter Leberzirrhose ist dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr möglich. Es findet sich ein Missverhältnis zwischen natriuretischen Faktoren (z.B. atriales natriuretisches Peptid) und natriumretinierenden Faktoren (z.B. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), wobei die Relation beider Prinzipien hochsignifikant mit der Natriumausscheidung im Urin korreliert (73).

Bei *Ösophagus- und Magenfundusvarizen* handelt es sich um portocavale Anastomosen mit Zufluss von der Vena coronaria ventriculi und den Venae gastricae breves und Abfluss über die Venae azygos und hemiazygos zur oberen Hohlvene. Die wichtigste Bedingung für die Blutung aus Ösophagusvarizen ist die Steigerung des Pfortaderdrucks auf über 12 mmHg (Normwert: 2 – 6 mmHg; 69). Unter diesem

Grenzwert tritt praktisch keine Blutung auf. Es besteht eine gute Korrelation zwischen Varizengröße, Varizendruck und dem Blutungsrisiko.

Der Zusammenhang zwischen dem Pfortaderdruck (dp), gemessen als Druckgradient über die Leber, ist das Produkt aus portalem Blutfluss (Q) und dem trans-(intra-)hepatischen Gefäßwiderstand (R) und wird durch das Ohm'sche Gesetz definiert: $dp = Q \cdot R$.

Der Widerstand (R), den das hepatische Gefäßbett dem Blutfluss entgegenstellt, beruht somit vereinfacht nach dem Poiseuille'schen Gesetz auf mehreren Faktoren: $R = 8nL / \pi \cdot r^4$.

In diese Gleichung gehen der Viskositätskoeffizient des Blutes (n), die Länge (L) des Gefäßes sowie dessen Radius (r) ein. Da sich die Länge des hepatischen Gefäßbetts (portovenöse Strecke) nicht wesentlich ändern kann und die Viskosität des Blutes keinen größeren Schwankungen unterliegt, ist für den transhepatischen Widerstand in erster Linie der Radius und damit der Querschnitt des Lebergefäßbetts bestimmend. Da der Radius in der vierten Dimension bzw. der Querschnitt im Quadrat in diese Gleichung eingehen, ziehen bereits kleine Änderungen des Gefäßradius große Änderungen des Widerstands nach sich.

Aufgrund der Anatomie der Leber besteht keine lineare Beziehung zwischen Druck und Fluss, da nicht bei jedem Druck alle Sinusoide eröffnet sind. Ein steigendes Blutangebot lässt den Pfortaderdruck nur mäßig ansteigen, da die passive Dehnung der Gefäße den Durchmesser vergrößert und dadurch den Widerstand erniedrigt. Bei Leberzirrhose dagegen ist die Ursache des erhöhten Widerstands (Pfortaderhochdruck) einerseits in der Zerstörung der normalen Feinstruktur und damit der regelrechten portovenösen Mikrozirkulation zu suchen, andererseits auch in möglicherweise reversiblen Veränderungen auf der Ebene von Myofibroblasten, die sich um die Sinusoide und terminalen Venen finden. Der wesentliche, morphologisch fassbare Grund für die Widerstandserhöhung ist die bereits genannte Kollagenisierung der Sinusoide.

Da nicht alle Patienten mit Pfortaderhochdruck eine Varizenblutung mit den möglichen Komplikationen (Infektionen, hepatische Enzephalopathie infolge des vermehrten Anfalls von Proteinen im Intestinum, Nierenversagen und Gerinnungsstörungen infolge der Massentransfusionen) erleiden, müssen andere Faktoren als nur die portale Hypertension für die Auslösung der Varizenblutung von Bedeutung sein. Die Höhe des Pfortaderdrucks ist zwar bei aus Varizen blutenden Patienten höher als bei den Patienten ohne Blutung, es besteht jedoch zwischen beiden Gruppen eine erhebliche Überlappung der Werte (69). Ein vermehrter Reflux von Säure aus dem Magen und dadurch verursachte entzündliche Veränderungen kommen als Ursache nicht in Frage (57). Wesentlicher Faktor für das Blutungsrisiko scheint die Wandspannung (T) der Varizen zu sein. Diese ist nach dem Laplace'schen Gesetz eine Funktion von transmuralen Druck (P_{tr}), Gefäßradius (r) und Gefäßwanddicke (w): $T = P_{tr} \cdot r / w$.

Bei gleichem transmuralen Druck, dessen Höhe beim individuellen Patienten mit dem Pfortaderdruck korrelieren muß, werden Varizen mit großem Radius und/oder dünner Wand eher rupturieren als solche mit kleinem Radius und/oder dicker Wand. Auch eine abrupte Drucksteigerung ist ein wichtiger auslösender Faktor einer Varizenblutung.

Das Ziel einer Prävention der Varizenblutung muß demnach die Reduktion des Pfortaderdrucks, die Verringerung des Varizenradius und/oder die Verstärkung der Varizenwand sein.

1.3. Leberzirrhose - Behandlungsmaßnahmen bei Aszites und Varizenblutung

Die Behandlung des „Aszites“ erfolgt nach einem Stufenplan, wobei die Wirksamkeit, aber auch die Risiken der Behandlung von Stufe zu Stufe zunehmen (181). Eine abrupte Ausschwemmung der Flüssigkeit ist zu vermeiden, da hierbei schwere Elektrolytstörungen und eine Reduktion des intravasalen Volumens mit konsekutiver Verschlechterung der Nierenfunktion drohen.

Als Basistherapie sollten Bettruhe und eine Reduktion der Natriumzufuhr auf 3 g Kochsalz pro Tag durchgeführt werden.

Bei ausreichenden Werten für die Serumelektrolyte, den Säure-Basen-Haushalt und die Nierenfunktion kommen im zweiten Schritt verschiedene Diuretika (Aldosteron-Antagonist, Schleifendiuretikum) zum Einsatz, wobei dabei dann eine gleichzeitige Einschränkung der Natriumzufuhr nicht unbedingt erforderlich ist (16). Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr ist nur bei Auftreten einer Hyponatriämie (Verdünnungshyponatriämie, Serum-Natrium < 130 mmol/l) zwingend, wobei die Zufuhr 2 Liter pro Tag nicht überschreiten sollte. Bei Entgleisungen des Säure-Basen-Haushalts oder der Retention harnpflichtiger Substanzen muß die Diuretikatherapie reduziert oder eingestellt werden.

Die Aszitespunktion (Parazentese) ist die älteste therapeutische Maßnahme zur Behandlung des Aszites. Unter gleichzeitiger Substitution von 6 – 10 g Humanalbumin pro Liter abgelassenem Aszites ist dieses Verfahren sowohl als wiederholte als auch totale Parazentese komplikationslos und effektiv.

Aufgrund der erheblichen Komplikationsrate wird die Anlage eines peritoneovenösen Shunts nicht mehr durchgeführt. Die Anlage eines chirurgischen portosystemischen Shunts zur Behandlung des Aszites ist zwar effektiv, jedoch auch invasiv (40).

Selbstverständlich ist bei allen Patienten mit Aszites die Indikation zur Lebertransplantation rechtzeitig zu prüfen.

Verschiedene Möglichkeiten der Intervention stehen auch zur Behandlung der „Varizenblutung“ zur Verfügung. Da bis zu 50 % der Patienten mit Leberzirrhose und Ösophagusvarizen zu irgendeinem Zeitpunkt bluten und die Letalität der Erstblutung ebenfalls bei ca. 30 % liegt, sind sowohl effektive Maßnahmen zur raschen und effektiven Blutstillung als auch zur Vermeidung dieser Erstblutung sinnvoll und notwendig (13, 28, 49, 78, 79).

Im Rahmen der Primärprophylaxe ist die Gabe eines nicht-selektiven β -Rezeptorenblockers (Propranolol, Nadolol) ggfs. in Kombination mit Isosorbid-5-mononitrat als nebenwirkungsarme und effektive Therapie Standard.

Als Maßnahmen bei akuter Varizenblutung kommen endoskopische Blutstillungsverfahren (Ligatur, Sklerosierung) zusammen mit der 3- bis 5-tägigen Applikation eines Somatostatin-Analogons (Octreotid) oder Vasopressin-Analogons (Terlipressin) und der 7-tägigen Gabe eines Antibiotikums zum Einsatz (11). Falls die endoskopischen Verfahren primär nicht den gewünschten Erfolg zeigen, ist die temporäre Einlage einer Ballontamponade (Sengstaken-Blakemore- bzw. Linton-Nachlas-Sonde) in ca. 75 % der Fälle in der Lage, die Blutung zu stillen.

Da das Risiko einer Rezidivblutung bei ca. 70 % liegt, ist eine entsprechende Rezidivblutungsprophylaxe notwendig. Hierbei stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung: die medikamentöse Therapie, die endoskopische Ligatur- bzw. Sklerosierungstherapie und chirurgische Shuntverfahren.

Die Entscheidung hinsichtlich der notwendigen Therapie ist je nach Gesamtkonstellation des Patienten individuell zu treffen.

1.4. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

1.4.1 Definition und Durchführung

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) stellt eine iatrogene Verbindung zwischen einem intrahepatisch gelegenen Hauptast der Pfortader und einer Lebervene dar. Er entspricht somit einem portosystemischen Seit-zu-Seit-Shunt, wobei je nach Weite der implantierten Prothese (Stent) ein partieller oder totaler Shunt resultiert (Abbildung 1).

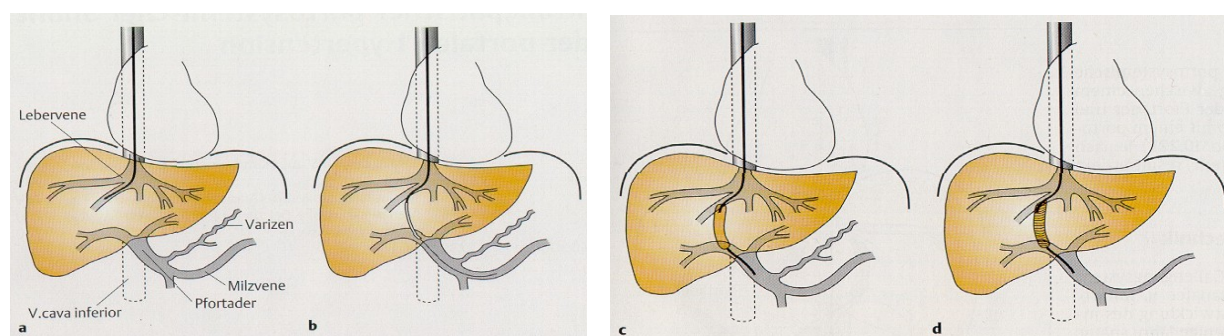


Abbildung 1: Prinzip des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) – Einzelschritte der Technik: *a)* Katheterisierung einer Lebervene nach transjugulärem Zugang. *b)* Punktion des rechten Pfortaderastes mit einer 55 cm langen gebogenen Punktionsnadel (Ross'sche Nadel). *c)* Dilatation des Parenchymtrakts mit einem Ballonkatheter. *d)* Einbringen und Dilatation eines Metallstents. Die Verbindung eines intrahepatischen Pfortaderastes mit einer Lebervene ergibt einen Seit-zu-Seit-Shunt.

Bereits im Jahre 1969 gab es die Idee eines intrahepatisch gelegenen Shunts (168, 169). Die erste klinische Anwendung der Methode, die zunächst aus der alleinigen Dilatation einer Leberparenchymbrücke bestand, wurde von Colapinto u. Mitarbeitern (44, 45) beschrieben. Sie scheiterte an hohen Verschlussraten des Gewebetrakts. Von entscheidender Bedeutung für die heutige

Technik war dann in den 80er Jahren die Entwicklung von expandierbaren bzw. selbstexpandierenden Gefäßprothesen. Erst damit gelang es, suffiziente und über längere Zeit funktionsfähige intrahepatische Shunts zu etablieren. Nach weiteren tierexperimentellen Erfahrungen von Palmaz u. Mitarbeitern (145) wurde im Jahre 1988 der erste Patient mit einem TIPS behandelt (173). Nach anfänglichen technischen Schwierigkeiten und Komplikationen (162, 173) konnte die Technik in den folgenden Jahren erheblich vereinfacht und verbessert werden, so dass durch die heutzutage standardisierte TIPS-Implantation eine weltweite und breite Anwendung der Methode möglich geworden ist (123, 167). Eine TIPS-Implantation verändert nicht die Anatomie im Bereich der Pfortader und beeinträchtigt somit den Patienten nicht hinsichtlich einer eventuell erforderlichen Lebertransplantation (127, 164).

Der Eingriff erfolgt durch interventionell-tätige Radiologen oder Gastroenterologen / Hepatologen in Sedierung oder in Vollnarkose (v.a. zum erforderlichem Aspirationsschutz bei aktiver Varizenblutung). Nach Einbringen eines entsprechenden Kathetersets und der Punktionsnadel via der rechten Vena jugularis wird der rechte Pfortaderhauptstamm typischerweise 1 - 2 cm lateral der Pfortaderbifurkation unter röntgenologischer und sonographischer Darstellung punktiert und das Katheterset bis in die Milzvene vorgeführt. Nach direkter Portographie wird der Parenchymtrakt mittels Ballonkatheter dilatiert und ein expandierbarer bzw. selbstexpandierender Metallstent eingesetzt (Abbildung 2). Nach Beendigung des Eingriffs werden die Patienten für 24 Stunden sorgfältig überwacht, um frühzeitig eventuelle Komplikationen (z.B. intraperitoneale Blutung) zu erkennen.

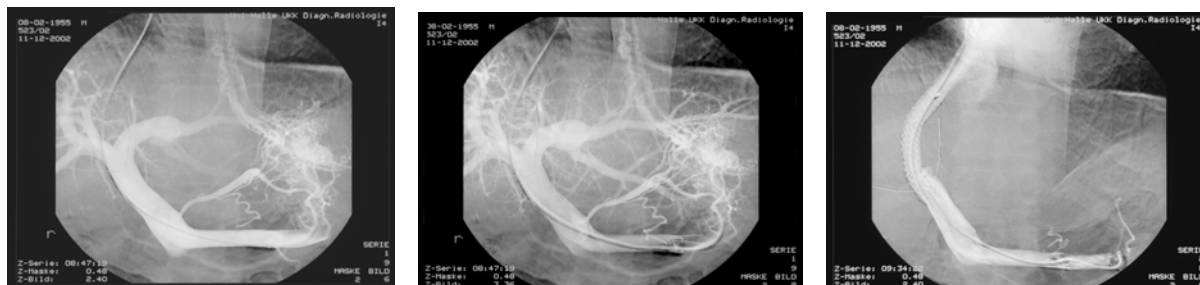


Abbildung 2: Direkte Portographie nach erfolgter Punktion des rechten Pfortaderastes (in DSA-Technik, digitale Subtraktionsangiographie) mit Darstellung eines ausgeprägten Umgehungskreislaufs über die Venae gastricae breves zu Magenfundusvarizen vor Stentimplantation. Aufhebung der portalen Perfusion und vollständiger Abfluss des Kontrastmittels via Stenttrakt am Ende des Eingriffs.

1.4.2 Ziel der TIPS-Implantation

Das ursprüngliche Ziel bei der TIPS-Implantation war die Senkung des HVPG auf Werte < 12 mmHg, wobei dieses Konzept aktuell differenziert diskutiert wird. In einer Serie an 225 Patienten war das Risiko der Rezidivblutung aus Varizen nach TIPS-Implantation 18 %, 7 % bzw. 1 %, wenn die Reduktion des HVPG im Vergleich zum Ausgangswert entsprechend 0 %, 25 – 50 % bzw. > 50 % war. Eine ausreichende Dekompression des Pfortadersystems scheint also erreicht, wenn die Reduktion des HVPG > 50 % des initialen Wertes beträgt (180). Im Gegensatz wird auch eine Reduktion des HVPG um 20 % als ausreichend berichtet (39). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer

medikamentösen Therapie zur Senkung des HVPG, welche bei einem Wert < 12 mmHg bzw. einer Reduktion des HVPG-Ausgangswertes um 20 % mit einer signifikanten Reduktion des Rezidivblutungsrisikos aus Varizen einhergeht (29, 63). Um eine adäquate Drucksenkung im Pfortaderstromgebiet zu erzielen, kann auch ein zweiter Stent parallel platziert werden (127, 167, 175). Bei sehr großkalibrigen Umgehungskreisläufen mit niedrigem Strömungswiderstand, die trotz des Shunts weiterhin perfundiert sind, kann eine intravasale Embolisation der Varizen direkt via Stenttrakt vorgenommen werden (Abbildung 3).

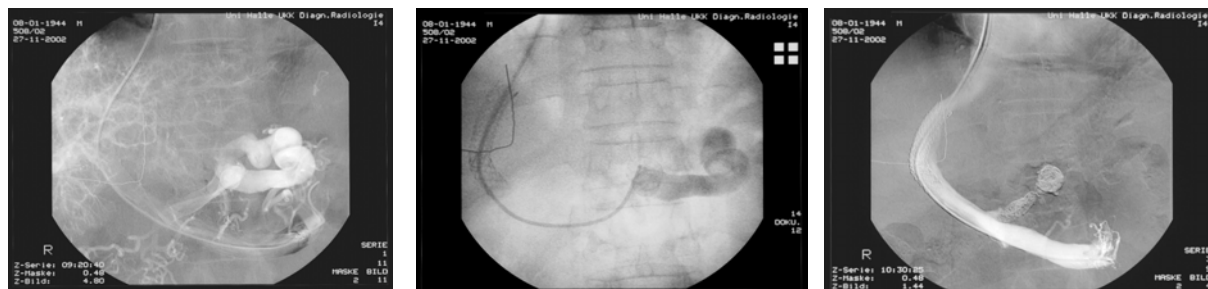


Abbildung 3: Selektive Katheterisierung der massiv dilatierten Vena coronaria ventriculi, Spülung des Katheters mit ionenfreier Lösung (z.B. Glukose 40 %), direkte Embolisation des zu den Ösophagusvarizen ziehenden Gefäßes mit einem Gemisch aus 0,5 ml n-Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl®, B. Braun, Melsungen) und 0,8 ml Fettsäureethylester des jodierten Oleum Papaveris (Lipiodol® Ultra-Fluid, Byk Gulden, Konstanz) und Dokumentation des kompletten Sistierens der Varizenperfusion.

1.4.3 Komplikationen der TIPS-Implantation

Für das Verfahren sind zahlreiche Komplikationen beschrieben worden (Tabelle 2; 30, 123, 167, 178).

Tabelle 2: Komplikationen des TIPS	
	Häufigkeit (%)
TIPS-Dysfunktion - Thrombose	10 – 15
- Stenose / Okklusion	18 – 78
transkapsuläre Punktion	33
intraperitoneale Blutung	1 – 2
Fisteln	selten
Hämobilie	< 5
Sepsis	2 – 12
Hämolyse	10 – 15
Enzephalopathie - neu / verschlechtert	10 – 44
- chronisch	5 – 20

zusammengestellt aus Referenz 30, 123, 167, 178

Mortalität – Der TIPS kann in > 90 % der Patienten erfolgreich platziert werden. Die eingriffsbezogene Mortalität liegt bei ca. 1 %. Je nach untersuchtem Patientengut beträgt die 30-Tage-Mortalität nach TIPS bis zu 55 % (36, 127, 164, 175) und die 1-Jahresmortalität 10 - 54 % unabhängig von der zugrundeliegenden Indikation „therapierefraktärer Aszites“ oder „Varizenblutung“, da hierfür der Schweregrad der Lebererkrankung (Child-Klassifikation, MELD-Score) der entscheidende

prognostische Faktor ist (42, 98, 125, 149). Mehrere Modelle zur besseren Vorhersage der kurz- und längerfristigen Prognose nach TIPS-Implantation wurden entwickelt und basieren auf verschiedenen Laborwerten (Bilirubin, ALAT, Quick, Kreatinin), der Ätiologie der Zirrhose, dem Grad der hepatischen Enzephalopathie, dem APACHE II Score sowie der Dringlichkeit der TIPS-Implantation (26, 34, 42, 125, 184). Mit diesen Informationen wird die Entscheidung auch hinsichtlich alternativer Therapieverfahren (z.B. Lebertransplantation) erleichtert.

Thrombose – Eine Thrombose des Shunts tritt bei ca. 10 – 15 % der Patienten vor allem in der frühen postinterventionellen Phase auf (101, 112). Ein Übertritt von Galle in den Shunt scheint dieses Problem zu begünstigen (111, 197). Die Gabe von Heparin direkt postinterventionell und über eine Dauer von 7 Tagen reduziert das Thromboserisiko, wobei jedoch das Risiko einer gastrointestinalen Blutung bei Patienten mit Zirrhose signifikant erhöht ist (38, 195). Eine Antikoagulation mit Phenprocoumon beeinflusst weder das Risiko der frühzeitigen Stentokklusion noch das spätere Risiko einer Stentstenose (194). Bezüglich Art und Dauer einer Thromboseprophylaxe gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen (122, 175, 187, 194, 203, 212). Eine akut auftretende Thrombose im Stentbereich kann direkt interventionell mechanisch oder durch eine lokale Lysetherapie behandelt werden (30, 178).

Stenose / Okklusion – Eine Stenose oder ein kompletter Verschluss des Shunts mehr als 30 Tage nach der Intervention ist ein limitierender Faktor für die weitverbreitete Akzeptanz dieses interventionellen Verfahrens. Die Stenose ist bedingt durch eine Pseudointimahyperplasie. Dabei ist der Stent mit einer Kollagenmatrix ausgekleidet, welche mit einer Endothelzellschicht bedeckt ist (55, 111, 189, 191, 197). Die Angaben zur Inzidenz der Stentstenose variieren von 18 – 78 % (37, 41, 71, 101, 133, 175, 187, 188, 195) und sind abhängig vom jeweils eingesetzten Nachweisverfahren. Das im allgemeinen gebräuchlichste Verfahren ist die farbkodierte Duplexsonographie, welche bei einer Sensitivität und Spezifität von 70 – 100 % einen hohen positiven Vorhersagewert, jedoch einen sehr niedrigen negativen Vorhersagewert aufweist (Abbildung 4; 39, 54, 66, 144, 187).

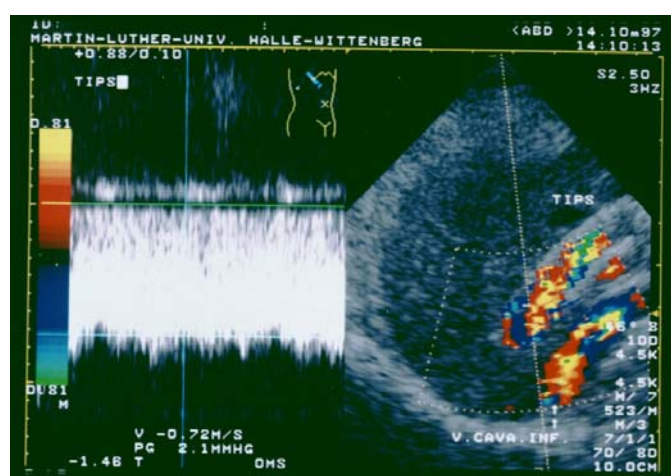


Abbildung 4: Farbkodierte Duplexsonographie mit Darstellung eines homogen durchflossenen Stenttrakts

Bei auffälligem Befund in der farbkodierten Duplexsonographie (Abnahme der Flussgeschwindigkeiten in der Pfortader und im Stenttrakt selbst um $> 50\%$ des unmittelbar nach TIPS-Anlage gemessenen Wertes; erneute hepatopetale Flussrichtung im linken und/oder rechten Pfortaderast bei direkt nach TIPS-Anlage bestehendem hepatofugalem Fluss zum Stenttrakt hin; inhomogenes Flusssignal im Verlauf des Stenttraktes mit Zunahme der Flussgeschwindigkeit an der hepatovenösen Seite) oder dringendem Verdacht auf eine Shuntinsuffizienz trotz unauffälligem Befund in der farbkodierten Duplexsonographie (z.B. erneute Dokumentation von Varizen mittels Endoskopie) ist eine direkte Portographie via Stentshunt, einschließlich der Messung des HVPG erforderlich. Es kann somit der exakte Ort und Typ der Stenose bzw. des Verschlusses dokumentiert werden (Typ I: im Stenttrakt, Typ II: am Übergang zur drainierenden Lebervene; Abbildung 4). Eine routinemäßige Durchführung dieses invasiven Diagnostikverfahrens ist noch nicht abschließend diskutiert, scheint jedoch 12 Monate nach der TIPS-Implantation aufgrund der hohen Stenose- bzw. Okklusionsrate von bis zu 80% im 1. postinterventionellen Jahr durchaus sinnvoll (31). Bei Nachweis einer Stenose bzw. eines Verschlusses kann das Problem durch erneute Ballondilatation und Implantation eines zusätzlichen Stents in derselben Sitzung behandelt werden (Abbildung 5; 178).



Abbildung 5: Darstellung einer Typ II-Stenose auf hepatovenöser Seite in der direkten Portographie via Stenttrakt. Einengung des Lumens um ca. 80% . Nach Ballondilatation und Implantation eines zusätzlichen Metallstents im Stenosebereich ist die portale Perfusion wieder aufgehoben und ein vollständiger Abfluss des Kontrastmittels via Stenttrakt hergestellt.

Hepatische Enzephalopathie (HE) – Wie bei allen portosystemischen Shuntverfahren ist die HE eine zu erwartende Komplikation. Die Inzidenz einer neu aufgetretenen HE bzw. die Verschlechterung einer vorbestehenden HE nach TIPS-Implantation liegt zwischen $20 - 31\%$ (98, 167, 185, 207).

Perforation / Fistel – In reziproker Abhängigkeit von der Lebergröße steigt das Risiko einer Perforation der Leberkapsel beim Punktionsvorgang. Eine signifikante intraperitoneale Blutung tritt nur selten auf ($1 - 2\%$). Fisteln können intrahepatisch zwischen dem arteriellen und portalvenösen System der Leber entstehen. Es lässt sich dann ein pulsatiler Fluss im TIPS nachweisen; die Therapie der Wahl besteht

hierbei in einer Embolisation der Fistel (150). Durch Fisteln zwischen dem TIPS-Trakt und dem Gallengangssystem kommt es zum Ikterus und zur Cholangitis. Hier muss der Shunt verschlossen werden und es ist, falls technisch möglich, eine Neuanlage an alternativer Lokalisation erforderlich (30, 126, 178).

Hämolyse – Eine kurzzeitig anhaltende Hämolyse entwickelt sich bei ca. 10 - 15 % der Patienten nach TIPS-Implantation. Die Diagnose basiert auf den üblichen Kriterien (erniedrigte Werte für Hämoglobin und Haptoglobin sowie erhöhte Werte für Retikulozyten, Bilirubin und LDH). Nach Ausbildung einer Neointima im Stenttrakt 3 – 4 Wochen nach Shuntanlage normalisieren sich die Werte wieder (100, 186).

Infektion – Zusätzlich zum schon allgemein erhöhten Risiko einer bakteriellen Infektion bzw. Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose kann nach TIPS-Implantation das Phänomen einer „Endotipsitis“ auftreten, das gekennzeichnet ist durch Fieber, eine Hepatomegalie, positive Blutkulturen sowie den Nachweis eines Thrombus bzw. einer Vegetation im Stenttrakt (190).

1.4.4 Indikationen zur TIPS-Implantation

Seit Einführung des Verfahrens wurde eine TIPS-Implantation bisher bei zahlreichen Indikationen erfolgreich durchgeführt. Im Rahmen kontrollierter, prospektiver Vergleichsstudien wurde die Effektivität des TIPS nur bei den beiden Indikationen „Rezidivprophylaxe der Varizenblutung“ und „therapierefraktärer Aszites“ untersucht. Dies beruht vor allem darauf, dass bei bestimmten Erkrankungen (z.B. aktive, auf medikamentöse bzw. endoskopische Maßnahmen refraktäre Varizenblutung; refraktärer hepatischer Hydrothorax; Blutung bei portal hypertensiver Kolopathie) keine alternativen Therapiestrategien zur Verfügung stehen bzw. nur sehr geringe Effekte aufweisen (8, 10, 20, 21, 67, 135). In Tabelle 3 ist die Effektivität des TIPS bei der Behandlung der häufigsten Komplikationen einer Zirrhose zusammenfassend dargestellt (30, 31, 167, 178).

Tabelle 3: Indikationen und Effektivität des TIPS

Indikationen	effektiv	Mortalität
<i>Ergebnisse kontrollierter Studien</i>		
Rezidivprophylaxe der Varizenblutung	ja	kein Effekt
therapierefraktärer Aszites	ja	kein Effekt
<i>bei fehlender anderer Therapieoption</i>		
refraktäre akute Varizenblutung	ja	
portale hypertensive Gastropathie	ja	
gastrische antrale vaskuläre Ektasie	nein	
refraktärer hepatischer Hydrothorax	ja	
hepatorenales Syndrom Typ I	?	
hepatorenales Syndrom Typ II	ja	
akutes Budd-Chiari-Syndrom	ja	
veno-occlusive disease	nein	
hepatopulmonales Syndrom	?	

Primärprophylaxe der Varizenblutung – Die Anlage eines TIPS bei vorliegenden Ösophagus- und/oder Fundusvarizen ohne bisher stattgehabte Blutung ist nicht indiziert.

Akute Varizenblutung – Die medikamentöse und endoskopische Therapie sind die Verfahren der Wahl bei der akuten Varizenblutung. Versagen diese Methoden steht noch die mechanische Kompression mittels Sengstaken-Blakemore- bzw. Linton-Nachlas-Sonde als akute Therapiemaßnahme zur Verfügung. Eine Metaanalyse der Daten zur TIPS-Implantation bei der akuten Varizenblutung ergab bei 248 so behandelten Patienten eine Blutstillungsrate im Median von 95 % (95%-Konfidenzintervall: 89 – 100 %), eine Rezidivblutungsrate von 18 % (7 – 30 %) und eine Mortalität von 38 % (27 – 55 %; 36, 149). Die relativ hohe Mortalitätsrate erklärt sich wie auch bei der chirurgischen Anlage eines Notfallshunts durch die schlechte Ausgangssituation der Patienten schon vor Durchführung der Intervention. (42). Eine prospektiv evaluierte Studie ermittelte in einer Multivarianzanalyse sechs unabhängige Variablen, welche als prognostischer Index signifikant das Überleben eines Patienten bei geplanter notfallmäßiger TIPS-Anlage vorhersagten. Ein prognostischer Indexwert $> 18,5$ ging mit einer 100 %-igen Letalität in dieser Situation einher (149). Im Gegensatz dazu konnten in einer anderen univariaten bzw. multivariaten Analyse keine prädiktiven Variablen bzw. Scores ermittelt werden (9). Die insgesamt schlechte Prognose der Patienten mit akuter Varizenblutung sowie notwendiger kontrollierter Beatmung, bestehender Sepsis und katecholaminpflichtiger Kreislaufsituation sollte bei der Entscheidung zur notfallmäßigen Anlage eines TIPS bei anderweitig nicht beherrschbarer Ösophagusvarizenblutung berücksichtigt werden.

Rezidivprophylaxe der Varizenblutung – Zur Prävention der Rezidivblutung wurde der TIPS bisher weltweit am häufigsten eingesetzt. Insgesamt 14 kontrollierte Studien vergleichen den TIPS mit endoskopischen und medikamentösen Therapiemaßnahmen (59, 146, 153, 196). Eine Metanalyse aus 11 Studien (811 Patienten) ergab für den TIPS im Vergleich zur endoskopischen Therapie eine signifikant niedrigere Rezidivblutungsrate (19 vs. 47 %, $p < 0,001$), eine signifikant höhere Inzidenz an neu aufgetretener hepatischer Enzephalopathie (34 vs. 19 %, $p < 0,001$) und keinen Einfluss auf die Letalitätsrate (27 vs. 27 %, n.s.; 146). Diese Ergebnisse wurden auch beim direkten Vergleich einer TIPS-Implantation mit der endoskopischen Ligaturbehandlung (153, 196) bzw. einer oralen Gabe von Propranolol und Isosorbit-5-mononitrat (59) bestätigt. Kosten-Nutzen-Analysen ergaben signifikant höhere Kosten einer TIPS-Implantation im Vergleich mit endoskopischen bzw. medikamentösen Therapiemaßnahmen (59, 131). Die höheren Kosten beruhen vor allem auf der engmaschigen Nachkontrolle und den erforderlichen Reinterventionen aufgrund einer Shuntinsuffizienz. Falls die Zahl der Reinterventionen gesenkt werden kann, ist die Anlage eines TIPS langfristig jedoch kostengünstiger (182). Der Einsatz neu entwickelter beschichteter Stents kann hierzu eventuell einen wesentlichen Beitrag leisten (35). Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollte ein TIPS zur Prophylaxe einer Rezidivblutung aus Varizen nur dann eingesetzt werden, wenn andere medikamentöse bzw. endoskopische Therapiemaßnahmen erfolglos geblieben sind. Da sich auch beim direkten Vergleich zwischen TIPS und chirurgisch angelegtem Shunt eine signifikant höhere Inzidenz an Shuntstörungen und Rezidivblutungen in den jeweiligen Patientengruppen mit TIPS-Anlage nachweisen ließ (64, 90, 91, 95, 106, 132, 170, 171, 228), sollte vor allem bei Patienten mit guter

Leberfunktion (Child-Klasse A und B; 5 – 8 Pugh-Punkte) ein chirurgisch angelegter Shunt bevorzugt werden.

Refraktärer Aszites – Der Effekt des TIPS zur Kontrolle eines therapierefraktären Aszites (6) wurde bisher im Rahmen von vier kontrollierten klinischen Studien an insgesamt 264 Patienten im Vergleich zur großvolumigen Parazentese untersucht (Tabelle 4; 76, 116, 179, 192). Der TIPS verbesserte signifikant die klinische Situation und reduzierte die Anzahl notwendiger Parazentesen, hatte jedoch keinen Einfluss auf das transplantationsfreie Überleben. Die Inzidenz an neu aufgetretener bzw. schwere HE war im Vergleich zur Parazentese in der jeweiligen TIPS-Gruppe erhöht, wobei dieser Unterschied nicht so ausgeprägt war wie in den Studien zur sekundären Prävention einer Varizenblutung. Dies mag durch die Tatsache bedingt sein, dass bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites meist eine weiter fortgeschrittenes Stadium ihrer Lebererkrankung vorliegt und dadurch das Risiko für die Entwicklung einer HE unabhängig von der durchgeführten Therapiemaßnahme erhöht ist. In den Studien ließ sich auch keine konsistente Verbesserung der Nierenfunktion dokumentieren. Im Vergleich zur Parazentesebehandlung kam es nach TIPS-Implantation jedoch weniger häufig zur Ausbildung eines hepatorenenalen Syndroms (76). Die Lebensqualität der Patienten war durch die jeweilige Therapie nicht beeinflusst (192). Eine TIPS-Implantation war je nach zugrunde gelegtem Abrechnungsmodell um 44 % bzw. 103 % kostenintensiver als die Parazentesebehandlung (76).

Tabelle 4: TIPS versus Parazentese zur Behandlung des therapierefraktären Aszites

		Lebrec (116)	Rössle (179)	Ginès (76)	Sanyal (192)
Anzahl der Patienten (n)	TIPS	13	29	35	52
	P	12	31	35	57
Aszites verbessert (%)	TIPS	38	84 ^a	51 ^a	58 ^a
	P	0	43	17	16
Überlebensrate # (%)	TIPS	29 ^a	58	26	19,6 Monate (Median)
	P	60	32	30	12,4 Monate (Median)
Neue oder schwere HE (%)	TIPS	15	23	60 ^a	38
	P	6	3	34	21

P: großvolumige Parazentese
Transplantations-freies Überleben nach 2 Jahren (für die ersten drei Studien)
^a signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen

Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollte ein TIPS zur Kontrolle eines therapierefraktären Aszites nur bei Patienten, welche keine Transplantationskandidaten sind, eingesetzt werden. Patienten, die auf der Transplantationsliste vorgemerkt sind und wahrscheinlich innerhalb der nächsten Monate transplantiert werden, sind wahrscheinlich besser mit der großvolumigen Parazentesebehandlung zu führen. Hier sollte auch die Indikation zur prophylaktischen Antibiotika-Therapie unter Berücksichtigung der Entwicklung resistenter Keime und in Abhängigkeit des lokalen Resistenzmusters der (Krankenhaus)-Keime gestellt werden (163).

Refraktärer hepatischer Hydrothorax – Der hepatische Hydrothorax entsteht durch den Übertritt der Aszitesflüssigkeit in den Pleuraspalt durch kleine Lecks im Diaphragma und führt durch die Kompression der Lunge(n) zur Kurzatmigkeit (211). In mehreren kleinen Serien konnte gezeigt werden, dass eine TIPS-Implantation die Situation der Patienten verbessert. Der Pleuraerguss (und die Aszitesflüssigkeit) konnte entweder vollständig mobilisiert bzw. die Anzahl notwendiger Pleurapunktionen signifikant reduziert werden (77, 204, 210). Ein direkter Vergleich mit anderen Therapiealternativen steht allerdings noch aus, so dass die Implantation eines TIPS derzeit auf die Patienten beschränkt werden sollte, bei denen wiederholte Pleurapunktionen erforderlich sind.

Hepatorenales Syndrom – Das hepatorenale Syndrom mit Entwicklung eines Nierenversagens innerhalb von 2 Wochen (Typ I) bzw. einer prolongierten Einschränkung der Nierenfunktion (Typ II; 6) hat eine schlechte Prognose. Nach TIPS-Implantation konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites mit und ohne hepatorenalem Syndrom gezeigt werden (Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses, Abnahme der Plasmaspiegel vasokonstriktorisch wirkender Hormone sowie Verbesserung der Urin-Natriumausscheidung; 33, 83, 114, 226). Das Überleben von Typ I-Patienten war signifikant schlechter als das von Patienten mit Typ II des hepatorenalen Syndroms (33). Definitive Aussagen zum Überleben der Patienten mit hepatorenalem Syndrom nach TIPS sind jedoch nicht möglich, da bisher keine randomisierten Vergleichsstudien zu anderen Therapieverfahren (z.B. Infusion mit Octreotid und Midodrine, Terlipression mit/ohne Albumin oder Noradrenalin plus Albumin) durchgeführt worden sind (3, 56, 138, 214).

Zusammenfassend bleibt für den TIPS festzuhalten, dass 1) die Implantation eines TIPS sicher ist und den Pfortaderdruck signifikant senkt. 2) verschiedene klinische Variablen (Serum-Bilirubin, Vorliegen einer pulmonalen Infektion und Notwendigkeit vasoaktiver Substanzen) als unabhängige Prädiktoren ein schlechtes Überleben nach TIPS vorhersagen. 3) das Verfahren bisher nur für die Indikationen „Prävention der Rezidivblutung aus Varizen“ sowie „therapierefraktärer Aszites“ in kontrollierten klinischen Studien untersucht worden ist. Dabei ließ sich eine reduzierte Rate an Rezidivblutungen sowie eine bessere Kontrolle des Aszites nachweisen. Es fand sich jedoch kein Einfluss auf die Überlebensrate. Die Inzidenz einer HE war nach TIPS signifikant höher und eine Kosteneffektivität ist für das Verfahren nicht belegt. 4) das Verfahren bei der Behandlung anderer Komplikationen einer portalen Hypertension (z.B. hepatischer Hydrothorax) effektiv ist. 5) das Verfahren bei Situationen, bei denen alternative Therapiemaßnahmen bestehen und noch keine klinischen Vergleichsstudien durchgeführt worden sind, immer noch als experimentell anzusehen ist.

1.4.5 Bisherige Datenlage zu Auswirkungen einer TIPS-Implantation auf systemische und hepatische Kreislaufparameter sowie die Leber-, Nieren- und Hirnfunktion

Systemische und hepatische Kreislaufparameter – Die Hämodynamik von Patienten mit Leberzirrhose ist gekennzeichnet durch eine hyperkinetische Kreislaufsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen und

erniedrigtem peripheren Widerstand (82). Der Effekt des TIPS auf diesen Zustand ist prospektiv bisher nur in wenigen Studien mit jeweils relativ kleiner Patientenzahl untersucht worden (7, 46, 166). Hierbei wurde eine signifikante Verschlechterung der hyperdynamen Kreislaufsituation mit einem weiteren Anstieg des Herzindex und einer weiteren Abnahme des systemischen peripheren Widerstands im 1. Monat nach TIPS-Implantation dokumentiert. Andere bisher lediglich in Abstraktform publizierte Daten berichten von einem Anstieg der peripheren Vasodilatation und der systemischen hyperkinetischen Zirkulation nach TIPS-Anlage (87, 97, 107, 115, 215). Arbeiten, welche speziell den Einfluss des TIPS auf die Nierenfunktion und den Säure-Basenhaushalt untersuchten, zeigten ähnliche Veränderungen der systemischen Kreislaufparameter nach TIPS (4, 116, 226, 227). Daten über den Einfluss des TIPS auf die Hämodynamik außerhalb des bisher untersuchten Zeitraums von 30 min bis 4 Monate nach TIPS-Anlage existieren bisher nicht. Auch Auswirkungen auf den Blutfluss im gastroösophagealen Kollateralkreislauf wurden bisher nicht detailliert untersucht.

Leberfunktion – Eine Verschlechterung der klinischen Situation des Patienten kann unabhängig vom entsprechenden Zugangsweg nach jeder Shuntintervention auftreten. Die 30-Tage- und die 1-Jahresmortalität nach TIPS wird mit bis zu 55 % unabhängig von der zugrundeliegenden Indikation zur TIPS-Implantation angegeben (36, 42, 89, 98, 112, 125, 127, 149, 164, 175, 177, 183, 187, 209). Dabei kann die Reduktion der portalen Leberdurchblutung nach TIPS und damit eine verminderte Funktion der Leber einen gewissen Einfluss auf die Mortalitätsrate haben. Im Allgemeinen ist die Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose durch eine verminderte zytosolische und mikrosomale Funktion und einen verminderten Leberplasmafluss charakterisiert. Das Ausmaß dieser Reduktion korreliert mit dem Schweregrad der Lebererkrankung (18, 19, 222, 223). Zur Bestimmung der Leberfunktion wurden verschiedene quantitative Tests als Zielparameter (sog. „Surrogat-Marker“) für Endpunkte in klinischen Studien etabliert (121). Information über die Entwicklung der Leberfunktion nach TIPS-Implantation sind rar und bisher widersprüchlich. So wurde zum einen über eine Verschlechterung der hepatischen Funktion berichtet (99, 120, 166, 174, 187), zum anderen wurde in einer Studie während eines Beobachtungszeitraums von 6 Monaten kein Einfluss auf entsprechende Zielparameter beobachtet (12).

Nierenfunktion – Nach TIPS-Implantation wurde eine Verbesserung der Nierenfunktion und verschiedener neurohumoraler Faktoren beschrieben, was sich in einem Anstieg der renalen Natrium- und Wasserausscheidung sowie in einer Reduktion der Aktivität vasokonstriktorisch-wirkender und antinatriuretischer Systeme zeigte (48, 62, 74, 83, 116, 128, 141, 157, 206, 226). Basierend auf der Hypothese der peripheren arteriellen Vasodilatation führt bei Patienten mit Pfortaderhochdruck die splanchnische und peripher-arterielle Vasodilatation zu einer Verminderung des effektiven zentralen Blutvolumens mit konsekutiver Aktivierung neurohumoraler Systeme mit dem Ziel der Natrium- und Wasserretention (200). Bei einem Druck im Pfortadersystem < 8 mmHg tritt im allgemeinen kein Aszites auf. Zudem wurde eine inverse Korrelation zwischen dem portalen Druck und der Natriumausscheidung im Urin beschrieben (137, 158). Bemerkenswert ist, dass sich nach Senkung des Pfortaderdrucks als

Folge einer TIPS-Implantation die Natriurese trotz der vorübergehenden Verschlechterung und langanhaltenden Persistenz der peripheren Vasodilatation bei diesen Patienten wieder verbessert (7, 111, 226). Der exakte Mechanismus hierfür ist bisher noch nicht klar. Bisher gibt es ausschließlich Daten zur renalen Funktion in der unmittelbaren postinterventionellen Phase. Informationen zu langfristigen Effekten der TIPS-Implantation sind rar (141). Außerdem gibt es bisher keine Informationen über die renale Funktion nach TIPS-Implantation bei Patienten ohne vorbestehenden Aszites bzw. bei noch medikamentös behandelbarem Aszites.

Hirnfunktion – Die Rate an manifester HE nach TIPS-Implantation wird, abhängig von der Definition der HE und der Intensität und Dauer der Nachbeobachtung, bisher mit 20 – 40 % angegeben (98, 146, 185, 207). Die Kriterien und Methoden zur Abschätzung des Schweregrads der HE sind zwischen den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich. Einige Autoren berichteten nur über spontane HE-Episoden nach Ausschluss anderer eine HE begünstigender Faktoren (37, 71, 140) oder nur über Patienten mit neu aufgetretener HE bzw. Verschlechterung einer bereits vorbestehenden HE postinterventionell (41, 98, 99, 101, 188, 195, 207, 209), während andere sämtliche Episoden einer HE nach TIPS erfassten (133, 175, 177, 185). Außerdem ist die prä- und postinterventionelle Medikation insbesondere die Einnahme von Laktulose und anderer die zerebralen Funktionen möglicherweise beeinträchtigender Arzneimittel in den meisten Studien unklar (37, 41, 101, 133, 177, 188, 195), was die Interpretation der Daten schwierig erscheinen lässt. Die Analysen der Shunt-induzierten Risikofaktoren für eine HE zeigten kontroverse Ergebnisse. So wurden als prädiktive Faktoren für eine postinterventionelle HE bisher ermittelt: HE-Episoden vor TIPS-Anlage (98, 175, 185), Alter der Patienten (37, 175, 185), nichtalkoholische Leberzirrhose (177, 207), weibliches Geschlecht und erniedrigte Serum-Albuminspiegel (207), die Child-Klassifikation (185), eine in der Vergangenheit stattgehabte gastrointestinale Blutung (177) und pathologische psychometrische Testwerte vor TIPS-Implantation (185).

Zusätzlich zur klinisch manifesten HE ist in der Literatur ein schwierig zu definierender Status einer „subklinischen“ oder „minimalen“ HE (SHE) beschrieben, dessen geschätzte Prävalenz zwischen 30 – 80 % schwankt. Die Zahlen hängen ab von der Art und Anzahl der eingesetzten Testverfahren sowie der untersuchten Population (2, 80, 81, 88, 109, 110, 156, 119, 220). Obwohl die klinische Relevanz der SHE diskutiert wird (2, 88), gibt es doch Evidenzen dafür, dass sie negative Effekte auf das tägliche Leben der Patienten hat (80, 199). Über das Auftreten und den Verlauf einer SHE nach TIPS-Implantation gibt es bisher nur spärliche Angaben. Jalan et al. (99) berichteten über das Vorliegen einer SHE bei zwei Drittel ihrer Patienten vor TIPS und eine nur vorübergehende Verschlechterung der psychometrischen Testergebnisse nach Shuntanlage. Forster et al. (65) dokumentierten eine SHE bei 16 von 39 Patienten (41 %) nach TIPS, wobei allerdings in der Arbeit keine Angaben zur HE und SHE vor der Intervention gemacht wurden. Die sensitiven, visuellen Ereignis-bezogenen Potentiale des P300-Komplexes (N250- und P300-Potential) wurden bisher prä- bzw. postinterventionell noch nicht zum Nachweis einer SHE eingesetzt (51, 109, 110, 220).

2. Fragestellungen der Arbeit

Basierend auf den bisherigen Forschungsergebnissen wurden bei Patienten mit Leberzirrhose und TIPS-Implantation wegen rezidivierender Varizenblutung bzw. therapierefraktärem Aszites folgende Fragen untersucht:

1) Welche kurz- und langfristigen Effekte hat eine TIPS-Implantation bei Patienten mit rezidivierender Varizenblutung auf die systemische und hepatische Kreislaufsituation und auf den Blutfluss im gastroösophagealen Kollateralkreislauf ?

2) Welche kurz- und langfristigen Effekte hat eine TIPS-Implantation im Vergleich zur endoskopischen Therapie bei Patienten mit rezidivierender Varizenblutung auf die Leberfunktion ?

3) Welche kurz- und langfristigen Effekte hat eine TIPS-Implantation sowohl bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites als auch mit rezidivierender Varizenblutung auf die Nierenfunktion und auf die Aktivität verschiedener vasoaktiver Hormonsysteme ?

4) Welche kurz- und langfristigen Effekte hat eine TIPS-Implantation im Vergleich zur endoskopischen Therapie bei Patienten mit rezidivierender Varizenblutung auf die Häufigkeit und den Verlauf einer klinisch manifesten HE und einer subklinischen HE ?

3. Patienten

In der hier dargestellten Arbeit wurden die Daten von insgesamt 122 Patienten mit elektiver TIPS-Implantation ausgewertet. Die TIPS-Implantation erfolgte aufgrund 1) rezidivierend auftretender Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen (d.h. mehr als zwei Blutungsereignisse trotz entsprechender endoskopischer Therapie und Gabe vasoaktiver Substanzen) oder 2) Therapie-refraktärem Aszites (d.h. großvolumige Parazentese mit gleichzeitiger intravenöser Applikation von 6 - 8 g Humanalbumin pro Liter drainiertem Aszites für wenigstens zweimal pro Monat in den vergangenen 6 Monaten ohne gleichzeitige Hämodialyseverfahren; Definition gemäß Arroyo et al., 6).

Als Ausschlusskriterien für eine TIPS-Implantation waren definiert: kardiale und/oder pulmonale Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz \geq NYHA III, akute oder chronische primäre und sekundäre Nierenerkrankungen, Sepsis, primärer oder sekundärer Lebertumor, Serum-Bilirubin $> 85 \mu\text{mol/L}$ und in der Anamnese hepatische Enzephalopathie Grad \geq II ohne Zeichen der gastrointestinalen Blutung bzw. gleichzeitige Therapie mit Diuretika (175).

Vor TIPS-Implantation schloß eine spezielle kardiologische Diagnostik eine ausführliche klinische Untersuchung, ein EKG, eine Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen sowie eine transthorakale Echokardiographie ein. Alle Patienten wiesen in der farbkodierten Duplexsonographie ein offenes Pfortadersystem auf. Patienten mit alkoholischer Genese ihrer Zirrhose waren vor der TIPS-Implantation über mindestens 6 Monate abstinent.

Zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation und im Verlauf zu den jeweiligen Zeitpunkten für die Messungen der hämodynamischen Parameter, der quantitativen Bestimmungen der Leberfunktion, der Nierenfunktion sowie der Hirnfunktion waren alle Patienten in einem klinisch stabilen Zustand ohne Zeichen einer akuten gastrointestinalen Blutung oder Shuntinsuffizienz. Alle evtl. verabreichten vasoaktiven Arzneimittel (z.B. Propranolol) wurden wenigstens 7 Tage vor der TIPS-Implantation und zu den entsprechenden Kontrolluntersuchungen abgesetzt. Die Dosierung der Diuretika war unter stationärer Kontrolle während 7 Tagen vor TIPS-Implantation konstant und wurde nach der TIPS-Implantation gemäß des klinischen Befunds reduziert. Mittels Serum- und Urinproben wurden allen Patienten zu jedem Untersuchungszeitpunkt hinsichtlich Enzymsysteme-induzierender bzw. Enzymsysteme-blockierender Arzneimittel (z.B. Barbiturate, Antibiotika), zentralwirksamer Substanzen (z.B. Benzodiazepine, Barbiturate; Immunofluoreszenzpolarisationsassay, ADX; Abbott, Wiesbaden, Detektionslimit: 40 ng/mL für Benzodiazepine und 60 ng/mL für Barbiturate) sowie hinsichtlich des Alkoholkonsums (enzymatische Bestimmung mittels der Alkoholdehydrogenase-Methode) untersucht. Sämtliche Untersuchungen hierzu waren negativ. Zusätzlich waren die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika sowie ein Nikotin- und Koffeinkonsum ausgeschlossen. Bei Patienten mit Aszites wurde eine spontane bakterielle Peritonitis durch die zweimalige Bestimmung der Zellzahl im Aszites sowie der

entsprechenden Asziteskulturen ausgeschlossen. Eine Eiweißrestriktion (40 g/Tag) wurde bei akuter bzw. rezidivierender hepatischer Enzephalopathie durchgeführt, ansonsten gab es keine Einschränkungen bezüglich der Ernährung. Alle Patienten erhielten prophylaktisch nach der TIPS-Implantation Laktulose peroral. Alle Patienten waren zu den Zeitpunkten der Untersuchungen in stationärer Betreuung.

3.1. Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf systemische und hepatische Kreislaufparameter

Die Auswirkungen einer TIPS-Implantation auf systemische und hepatische Kreislaufparameter sowie den gastroösophagealen Kollateralkreislauf wurden prospektiv an 21 konsekutiven, nicht-selektierten Patienten (15 Männer, 6 Frauen; medianes Alter 56 Jahre [Bereich: 30 - 69 Jahre]; alkoholische Zirrhose: n = 19, primäre biliäre Zirrhose: n = 2; mittels Sonographie dokumentierter gering bzw. mittelgradig ausgeprägter Aszites: n = 6; Child-Pugh-Klassifikation: A / B / C = 4 / 14 / 3) mit rezidivierenden Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen vor sowie 30 min, 1 Woche, 3 Monate und 1 Jahr nach der Intervention untersucht.

3.2. Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Leberfunktion

Die Auswirkungen einer TIPS-Implantation auf bestimmte quantitative Leberfunktionstests wurden an 53 konsekutiven Patienten (39 Männer / 14 Frauen; medians Alter: 51 Jahre [Bereich: 34 - 61 Jahre]; alkoholische Zirrhose: n = 41, Hepatitis B/C: n = 9, primäre biliäre Zirrhose: n = 3; mittels Sonographie dokumentierter gering bzw. mittelgradig ausgeprägter Aszites: n = 14; Child-Pugh-Klassifikation: A / B / C = 7 / 38 / 8) mit wiederholt aufgetretenen Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen prospektiv vor sowie 1 Jahr nach der Intervention untersucht. Kurzfristige Effekte einer TIPS-Implantation auf die quantitativen Leberfunktionsparameter wurden in einer Subgruppe von 24 Patienten zusätzlich auch 1 Woche und 3 Monate nach der TIPS-Intervention analysiert.

Eine nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe beinhaltete ebenfalls 53 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (alkoholische Zirrhose: n = 38, Hepatitis B/C: n = 13, primäre biliäre Zirrhose: n = 2; Child-Pugh-Klassifikation zum Zeitpunkt der ersten endoskopischen Untersuchung: A / B / C = 16 / 25 / 12; Aszites bei 21 / 53), welche aufgrund ihrer Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutung endoskopisch mittels Sklerosierungs- (n = 36) und/oder Ligaturtherapie (n = 44) behandelt und über mindestens ein Jahr im Verlauf beobachtet wurden.

Im Beobachtungszeitraum konsumierten 5 / 41 TIPS-Patienten und 6 / 38 endoskopisch behandelten Patienten weiterhin Alkohol in unterschiedlichen Mengen, wobei zum jeweiligen stationären

Untersuchungszeitpunkt bei allen Patienten die Alkoholkonzentrationen im Blut und Urin unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

3.3. Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Die Auswirkungen einer TIPS-Implantation auf Parameter der Nierenfunktion wurden prospektiv an 24 Patienten (15 Männer, 9 Frauen; Beschränkung der täglichen Zufuhr an Natrium und Flüssigkeit auf 80 mval bzw. 1250 ml) mit therapierefraktärem Aszites vor sowie 1 Woche, 1 Monat und 3 Monate nach der Intervention untersucht. Ein „komplettes Ansprechen“ wurde definiert als klinisch und sonographisch nicht mehr nachweisbarer Aszites innerhalb von 3 Monaten, ein „partielles Ansprechen“ als sonographisch nachweisbare Aszitesmengen, welche jedoch keine weiteren Parazentesen erforderlich machten und „kein Ansprechen“ (Therapieversagen) als die Persistenz des Aszites mit weiterhin erforderlichen Parazentesen.

Eine nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe umfasste 24 Patienten mit TIPS-Implantation aufgrund rezidivierend auftretender Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen (Beschränkung der täglichen Zufuhr an Natrium und Flüssigkeit auf 120 mval bzw. 1250 ml). Ein mittels Sonographie dokumentierter gering bzw. mittelgradig ausgeprägter Aszites lag bei 4 bzw 9 Patienten vor (Gruppe 2a: n = 13 mit Aszites, Gruppe 2b: n = 11 ohne Aszites).

3.4. Patienten zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Hirnfunktion

Die Auswirkungen einer TIPS-Implantation auf Parameter der Hirnfunktion wurden prospektiv an 24 konsekutiven Patienten mit rezidivierenden Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen vor sowie 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate nach der Intervention untersucht. In einem dreimonatigen Beobachtungszeitraum vor der TIPS-Implantation traten bei 6 / 24 Patienten (25 %) 11 Episoden einer manifesten hepatischen Enzephalopathie (HE; Grad 1 [Parsons-Smith et al (148)]: n = 3 mit 6 Episoden; Grad 2: n = 2, 3 Episoden; Grad 3: n = 1, 2 Episoden) auf, deren Ursachen eine gastrointestinale Blutung (n = 7), eine spontane bakterielle Peritonitis (n = 2) bzw. eine Überdosierung an Diuretika (n = 2) war. Zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation wiesen nur zwei Patienten eine HE (Grad 1) auf. Im Beobachtungszeitraum konsumierten 4 / 18 Patienten mit alkoholischer Zirrhose wieder Alkohol in unterschiedlichen Mengen, wobei zum jeweiligen Zeitpunkt der Untersuchungen bei allen Patienten die Alkoholkonzentrationen im Blut und Urin unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

Eine nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe umfaßte 24 Patienten, welche aufgrund ihrer ersten (n = 17) oder zweiten (n = 7) Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutung endoskopisch mittels Sklerosierungstherapie (n = 11) und/oder Gummibandligatur (n = 21) behandelt und über mindestens 6

Monate beobachtet wurden. In dieser Gruppe waren 7 / 17 Patienten mit alkoholischer Zirrhose über mindestens 3 Monate vor der endoskopischen Therapie abstinent, während 10 / 17 Alkohol (60 – 150 g/Tag) bis zur stationären Aufnahme tranken. Im Verlauf tranken fünf Patienten weiterhin Alkohol (20 – 80 g/Woche), während die anderen abstinent blieben.

4. Methodik

4.1 Beschreibung der TIPS-Implantation

Die TIPS-Implantation erfolgte in allen Fällen nach einem standardisierten Protokoll (122, 175). Nach sonographischer Lokalisation und Markierung der Bifurkation der Pfortader auf der Bauchwand wurde eine 9 French-Schleuse in die rechtsseitige Vena jugularis interna eingelegt. Anschließend wurde ein Führungskatheterset in die Vena cava inferior und von dort in die rechte oder mittlere Lebervene vorgeführt. Von einer der Vena cava inferior möglichst nahen Position aus erfolgte dann unter Röntgendurchleuchtung und gleichzeitiger sonographischer Steuerung die Punktion in Richtung auf den rechten Pfortaderast. Mit dieser Vorgehensweise gelang es bei allen Patienten, den Eingriff erfolgreich durchzuführen. Nach erfolgreicher Punktion des rechten Pfortaderastes (idealerweise 1 - 2 cm lateral der Bifurkation), Vorschub eines festen Drahtes und des Kathetersets über die Punktionsnadel in die Milzvene und Durchführung der direkten Portographie wurde der Parenchymtrakt mittels eines Ballonkatheters dilatiert und anschließend eine entsprechend der Länge des Parenchymtrakts individuell ausgewählte Prothese (n = 68 Palmaz-Stents, Johnson & Johnson, Norderstedt; n = 23 memotherm-Stents, angiomed[®] BARD, Karlsruhe; n = 31 Perflex, Cordis Europa N.V., LJ Rhoden, Niederlande) implantiert. Vor und nach Anlage des TIPS wurde der portale Druck gemessen und eine direkte Splenoportographie durchgeführt. Bei gut funktionierendem Shunt waren die zuvor nachweisbaren Varizen verschwunden und das portale Blut wurde über den Shunt drainiert. Die TIPS-Implantation dauerte im Mittel 110 min (Bereich: 60 - 185 min), die eingesetzte Menge an Kontrastmittel (Optiray[®] 350, Mallinckrodt Medical GmbH, Hennef) betrug im Mittel 60 ml (Bereich: 40 - 175 ml).

Ziel des Eingriffs war es, den hepatovenösen Druckgradienten (HVPG) auf Werte < 12 - 15 mmHg, mindestens jedoch um 25 - 50 % des Ausgangsdruckes zu senken und bei vorliegenden gastroösophagealen Varizen die Perfusion dieser Varizen vollständig aufzuheben (180). Zur Reduktion des HVPG wurden die implantierten Stents auf Durchmesser von 8 mm (n = 16), 10 mm (n = 64), 12 mm (n = 35) und 14 mm (n = 7) dilatiert.

Bei 8 / 122 Patienten stellten sich sehr großkalibrige Umgehungskreisläufe mit niedrigem Strömungswiderstand dar, die trotz des implantierten Shunts weiter perfundiert waren. In diesen Fällen erfolgte eine direkte intravasale Embolisation der Varizen. Hierbei wurde nach Spülung mit ionenfreier Lösung (z.B. Glukose 40 %) unter Röntgendurchleuchtung über einen selektiv in die Varize versorgenden Gefäß liegenden Endlochkatheter ein Gemisch aus 0,5 ml n-Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl[®], B. Braun, Melsungen) und 0,8 ml Fettsäureethylester des iodierten Oleum Papaveris (Lipiodol[®] Ultra-Fluid, Guerbet GmbH, Sulzbach) injiziert (180). Eine anschließende Angiographie dokumentierte das komplette Sistieren der Varizenperfusion bei allen Patienten.

Während des gesamten Eingriffs wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Oxygenierung der Patienten überwacht. Als Begleitmedikation wurden ein Benzodiazepin (z.B. Midazolam, Dormicum[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen) und in Abhängigkeit der Situation auch ein Opiat (z.B. Piritramid, Dipidolor[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss) intravenös verabreicht. Periinterventionell erhielten alle Patienten eine Antibiotikaprophylaxe mit einem Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Ceftriaxon, Rocephin[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen). Postinterventionell wurden die Patienten für 24 Stunden auf einer Überwachungsstation beobachtet.

Um eine sofortige bzw. frühe Thrombosierung des Stenttrakts zu vermeiden, erhielten die Patienten sofort nach der Stentimplantation 2.500 – 3.000 I.E. Heparin-Natrium (Liquemin[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen) als intravenösen Bolus, gefolgt von einer intravenösen Applikation von 250 – 1500 IE/h Heparin-Natrium für 7 Tage zur Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (Ziel-PTT: 60 – 80 sec; normal: < 40 sec). Anschließend wurde ein niedermolekulares Heparin, Certoparin-Natrium (3000 I.E. täglich, 0,3 ml; Mono-Embolex[®], Fertigspritze, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg), für die folgenden 3 Monate subkutan verabreicht.

4.2 Verlaufsuntersuchungen nach TIPS-Implantation

Die Durchgängigkeit des Shunts wurde mittels der farbkodierten Duplexsonographie an den Tagen 1, 3 und 7 sowie 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach Implantation kontrolliert. Zur Dokumentation der Shuntfunktion wurden folgende Parameter bestimmt: 1) Richtung des Flusses in den intrahepatischen Pfortaderästen; 2) Richtung und Flussgeschwindigkeit im extrahepatischen Pfortaderstamm; 3) Flussgeschwindigkeit im Stenttrakt; 4) Flussgeschwindigkeit in der drainierenden Lebervene. Die Kombination dieser Parameter erzielte die höchste Sensitivität und Spezifität (178).

Eine Shunt Dysfunktion bzw. Shuntinsuffizienz wurde angenommen, wenn eines der folgenden Kriterien vorlag: 1) Änderung der Richtung des Blutflusses in den intrahepatischen Pfortaderästen von hepatofugal nach hepatopetal; 2) Reduktion des Blutflusses im Stenttrakt und/oder im Pfortaderhauptstamm um > 25 % des Wertes, der am ersten Tag nach Implantation ermittelt worden war; 3) Wiederauftreten von Ösophagus- und/oder Fundusvarizen.

Wenn bei den Kontrolluntersuchungen eines dieser Kriterien nachweisbar war, wurde via des transjugulären Zugangswegs eine direkte Shunt-Angiographie und invasive Messung des portalvenösen Druckgradienten (Goldstandard) durchgeführt. Wurde hierbei eine Stenose im Stenttrakt selbst (Typ I-Stenose) oder am hepatovenösen Ausflusstrakt (Typ II-Stenose) nachgewiesen und/oder war der HVPG erneut angestiegen, erfolgte in derselben Sitzung eine erneute Ballondilatation des Stenosebereichs und die zusätzliche Implantation eines weiteren Metallstents. Bei den 24 konsekutiven Patienten zur Erfassung der Auswirkungen des TIPS auf die Hirnfunktion wurde die invasive Messung

des portalvenösen Druckgradienten und eine direkte Shunt-Angiographie routinemäßig 1 Woche sowie 3 und 6 Monate nach der TIPS-Implantation durchgeführt.

Zusätzlich wurde bei allen Patienten eine Ösophagogastroduodenoskopie 7 Tage sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach TIPS durchgeführt.

Bei 28 / 122 Patienten wurde zwischen 2 Wochen und 10 Monaten nach Primärimplantation eine Shuntinsuffizienz nachgewiesen. In der direkten Splenoportographie stellte sich eine Typ II-Stenose (n = 22) bzw. eine Typ I-Stenose oder ein kompletter Verschuß des Stenttrakts selbst (n = 6) dar. Endoskopisch fanden sich Ösophagusvarizen Grad I - III (147) bei 21 dieser 28 Patienten (5 / 6 Patienten mit Kompletverschluss des Stents), ohne dass eine erneute Varizenblutung bei diesen Patienten aufgetreten war. Im Rahmen der Re-Intervention wurde durch Ballondilatation und eine zusätzliche Stentimplantation erneut eine suffiziente Senkung des Pfortaderdruckes bei allen Patienten erzielt und die Ösophagusvarizen ließen sich im Verlauf nicht mehr nachweisen. Zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt lag bei allen Patienten eine regelrechte TIPS-Funktion vor.

4.3 Untersuchungen hinsichtlich systemischer und hepatischer Kreislaufparameter

Nach einer 12-stündigen Nüchternphase wurde nach lokaler Anästhesie eine 8 French-Schleuse (Fa. Cordis GmbH, Haan, Germany) in die rechte oder linke Vena femoralis eingelegt. Über diesen Zugangsweg erfolgte die Katheterisierung der Pulmonalarterie und der Vena azygos unter Röntgendurchleuchtung.

Über einen Swan-Ganz Katheter (Fa. Baxter Healthcare Corp., Irvine, CA, USA) mit angeschlossenem elektronischen, hochsensitiven Druckabnehmer (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) wurde nach vorheriger Kalibrierung der Druck in der Vena cava inferior (= zentraler Venendruck, ZVD), der Druck im rechten Vorhof (RAP) sowie der freie (FPAP) und geblockte (WPAP) Druck in der Pulmonalarterie gemessen und über einen 12-Kanal-Recorder (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) aufgezeichnet. Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mittels Thermodilutionstechnik, der systemische arterielle Blutdruck kontinuierlich über eine Druckmanschette und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) elektronisch bestimmt. Die Pulsfrequenz (HR) wurde über die EKG-Aufzeichnung erfaßt. Der Herzindex (HI), der periphere systemische Widerstand (SVR), der pulmonalarterielle Widerstand (PVR) und die rechts- (RVSW) und linksventrikuläre (LVSW) Schlagarbeit wurden mittels Standardformeln berechnet.

Im Anschluß erfolgte die Messung des Blutflusses in der Vena azygos (AzVBF) in standardisierter Weise mittels kontinuierlicher Thermodilutionstechnik über einen vorgebogenen Doppelkanal-Thermistorthermodilutionskatheter (Fa. Webster Laboratories, Baldwin Park, USA), eine Pumpe (Fa. Harvard Apparatus, South Natick, Mass., USA) und einen 2-Kanalschreiber (Fa. Hellige & Co., Freiburg,

Deutschland). Die exakte Position des Katheters ca. 5 cm weit in der Vena azygos wurde durch die Injektion von 5 ml mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Kontrastmittel dokumentiert (22, 24).

Alle Parameter wurden als Mittelwerte aus der jeweiligen 3-fach-Messung berechnet. Die Variabilität der wiederholten basalen Messungen lag für die Parameter der systemischen Hämodynamik bei $4,3 \pm 1,0$ % (MW \pm SD) und für den Blutfluss in der Vena azygos bei $3,8 \pm 0,7$ %.

Der Pfortaderdruck wurde direkt über einen 8 French-Katheter sofort nach erfolgreicher Punktion des Pfortadersystems und vor Dilatation des Parenchymtrakts gemessen. Eine möglicherweise bestehende Fistel zwischen portalem und systemischem Zirkulationssystem wurde durch eine mit 15 ml Kontrastmittel durchgeführte Röntgendokumentation ausgeschlossen.

Der relative Druck im Pfortadersystem (rel.PP) wurde aus der Differenz von absolutem Druck in der Vena portae und der Vena cava inferior berechnet.

Nach erfolgter TIPS-Implantation verbleiben die Patienten unter Ruhebedingungen für 30 Minuten auf dem Untersuchungstisch. Anschließend wurden die entsprechenden Fluss- und Druckmessungen nochmals durchgeführt. Die Messung der Parameter der systemischen Hämodynamik und des Flusses in der Vena azygos wurde 7 Tage (n = 21), 3 Monate (n = 21) und 1 Jahr (n = 17) nach TIPS-Implantation wiederholt. Zum letztgenannten Kontrollzeitpunkt widerriefen zwei Patienten (Child-Pugh Klassifikation A bzw. B) ihr Einverständnis zur invasiven Messung der Kreislaufparameter. Beide Patienten waren klinisch in stabilem Zustand und in der Duplexsonographie ließ sich ein offener und regelrecht durchströmter Shunt dokumentieren. Zwei andere Patienten waren 8 bzw. 11 Monate nach TIPS-Implantation verstorben: der erste (Child-Grad B) an einer fulminanten Ösophagusvarizenblutung, obwohl in der Duplexsonographie zwei Wochen vor diesem Ereignis der Shunt regelrecht offen war und der zweite (Child-Grad C) an einem Myokardinfarkt.

Alle Patienten dieser Studie erhielten periinterventionell 500 ml einer kristalloiden Elektrolytlösung intravenös verabreicht.

4.4 Untersuchungen hinsichtlich der Leberfunktion

Hierzu wurden die üblichen Routinelaborparameter (einschließlich Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert), der Child-Pugh Score (155) sowie verschiedene spezielle quantitative Tests zur Erfassung der mikrosomalen und zytosolischen Partialfunktion der Leber sowie ihrer Durchblutung bestimmt. Sämtliche Blutentnahmen erfolgten nach einer 12-stündigen Nüchternphase. Die Bestimmung der Routinelaborparameter wurde im Zentrallabor der Universität durchgeführt. Die quantitativen Leberfunktionstests wurden gemäß den standardisierten und publizierten Anleitungen durchgeführt:

Im Rahmen des *MEGX-Tests* wurde 1,0 mg/kg KG 1%-iges Lidocainhydrochlorid über 1 min intravenös injiziert und die Serumkonzentration des Metaboliten Methylethylenglycinxylylid (MEGX) vor sowie 15 und 30 min nach Applikation durch den Fluoreszenz-Polarisationsimmunoassay gemessen (142). Der Variationskoeffizient bei den Bestimmungen betrug 4,2 %.

Für den *Aminopyrin-Atemtest* (ABT) wurden Proben der Ausatemluft bei 21 / 53 Patienten 30 min nach intravenöser Applikation von 1 mg (1.5 μ Ci)-Dimethylamine- 14 C]-Aminopyrin im Flüssigkeits-Szintillationszähler (β -Counter) bestimmt (136, 198). Aus ethischen Gründen wurde auf die Bestimmung des Variationskoeffizienten verzichtet, da zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen lediglich die Applikation von 14 C]-Aminopyrin möglich war.

Die *Galaktose-Eliminationskapazität* (GEK) wurde aus den enzymatisch bestimmten Galaktose-Serum- und Urinkonzentrationen berechnet. Hierzu wurden innerhalb der ersten Stunde nach intravenöser Applikation von 0.5 g/kg Galaktose 40 % in 5-minütigen Abständen Blutproben entnommen (198, 213). Der Variationskoeffizient bei den Bestimmungen betrug 3,8 %.

Zur Bestimmung des parenchymalen Leberplasmaflusses bzw. Leberblutflusses wurde Sorbitol 40 % kontinuierlich bis zum Erreichen eines „steady state“ infundiert. Nach enzymatischer Bestimmung der Sorbitol-Plasma- und Urinkonzentrationen wurde die *hepatische Sorbitol-Clearance* (SCI) berechnet (229). Der Variationskoeffizient der Bestimmungen betrug 6,8 %.

Nach Zentrifugation der Blutproben und spektrophotometrischer Messung der Indocyaningrün-Plasmakonzentrationen im Überstand (Wellenlänge $\lambda = 800$ nm) erfolgte die Berechnung der *Indocyaningrün-Eliminationskonstante* (ICG-k = $\ln 2 / t_{1/2}$). Hierzu wurden innerhalb von 30 min nach intravenöser Applikation von 0.5 mg/kg Indocyaningrün in 3-minütigen Abständen Blutproben entnommen (151). Der Variationskoeffizient der Bestimmungen betrug 3,4 %.

Diese Untersuchungen wurden 1 – 5 Tage vor TIPS-Implantation bzw. 3 – 5 Tage nach der ersten endoskopischen Therapiesitzung unter stabilen klinischen und hämodynamischen Konditionen durchgeführt. In beiden Gruppen wurden diese Tests nach 1 Jahr wiederholt. In einer Subgruppe von 24 der 53 TIPS-Patienten wurden diese Testverfahren auch 1 Woche und 3 Monate nach TIPS-Implantation durchgeführt.

4.5 Untersuchungen hinsichtlich der Nierenfunktion

Alle Untersuchungen wurden nach einer 12-stündigen Nüchternphase und 1-stündiger Ruhephase in horizontaler Körperlage durchgeführt. Die Bestimmung der Routinelaborparameter im Serum sowie Urin

sowie die Bestimmung der Plasma- bzw. Serumkonzentrationen an aktivem Renin (PRA), Noradrenalin (NE), Aldosteron (ALDO), atrialem natriuretischem Peptid (ANP) sowie Endothelin-1 (ET) erfolgte in standardisierter Weise bzw. mittels kommerziell erhältlicher Radioimmunoassays bzw. mittels HPLC-Technik im Zentrallabor der Universität. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der renale Plasmafluss (RPF) wurden mittels Inulin- bzw. *p*-Aminohippursäure-Clearance gemessen und korrigiert für die Körperoberfläche des jeweiligen Patienten (Angaben pro 1,73 m²). Der renale Gefäßwiderstand wurde berechnet (mittlerer arterieller Druck geteilt durch den renalen Blutfluss, welcher aus dem renalen Plasmafluss geteilt durch (1 – Hämatokrit) bestimmt wurde; 94, 218, 225).

4.6 Untersuchungen hinsichtlich der Hirnfunktion

Alle Untersuchungen und Blutentnahmen wurden nach einer 12-stündigen Nüchternphase und 1-stündiger Ruhephase in horizontaler Körperlage durchgeführt (Sammlung der Proben für die Bestimmung der Ammoniakspiegel auf Eis). Die Bestimmung der Routinelaborparameter wurde im Zentrallabor der Universität durchgeführt.

Zur Bestimmung der Hirnfunktion erfolgte bei allen Patienten eine ausführliche neurologische Untersuchung einschließlich einer Visusprüfung. Klinisch wurde die hepatische Enzephalopathie mittels vier unabhängiger Parameter bestimmt: mentaler Status (148), Vorliegen eines Asterixis, venöse Ammoniak-Plasmaspiegel und psychometrische Testverfahren (Zahlenverbindungstest Typ B und Liniennachfahrttest, jeweils korrigiert für Alters-abhängige Normalwerte, sowie ein standardisierter Index für die hepatische Enzephalopathie, HE-Index; 185). Alle Tests wurden in randomisierter Reihenfolge entweder sofort vor oder sofort nach den u.g. elektrophysiologischen Testverfahren durchgeführt, um einen Bias durch Lerneffekte bzw. auftretende Müdigkeit des Patienten zu vermeiden.

Im Rahmen der elektrophysiologischen Testverfahren wurden die visuell-evozierten Ereignis-bezogenen Potentiale bestimmt (109). Hierzu saßen die Patienten in einem abgedunkelten Raum ca. 1 m vor einem Monitor. Auf diesem Monitor flackerten in randomisierter Weise zwei verschiedene Schachbrettmuster (Farbe: schwarz-weiß; Typ A: 16 x 16 Felder, Größe: 5,0 cm; Typ B: 64 x 64 Felder, Größe: 1,25 cm) aus dem grauen Bildschirmhintergrund auf. Die pro Sitzung durch das Nicolt Compact Four System (Nicolet Company, Madison, WI, USA) generierten 250 Stimuli waren im Verhältnis Typ A : B = 80 : 20 (200 Stimuli Typ A, 50 Stimuli Typ B) geschaltet. Die Patienten waren angehalten einen kleinen roten Punkt in der Mitte des Bildschirms zu fixieren und die Anzahl der Stimuli vom Typ B zu zählen. Die durch jeden dieser Stimuli ableitbaren Potentiale wurden elektroenzephalographisch entsprechend dem internationalen 10-20 System von Oz bis Fz (Cz als Massenelektrode; 1 – 30 Hz; Sensitivität: 100 µV) aufgezeichnet. Die Kurven wurden hinsichtlich möglicher Artefakte analysiert und entsprechend den Stimuli-Typen A und B gemittelt und gespeichert. Diese Aufzeichnungsform erlaubte die simultane Aufzeichnung und Analyse sowohl der frühen, exogenen, Reiz-evozierten Komponenten als auch des

späten, endogenen, Ereignis-korrelierten P300-Komplexes, welcher für den Stimulus Typ A und auch Typ B nachweisbar ist. Hierbei zeigten die frühen Reiz-evozierten Potentiale an, dass der Stimulus das subkortikale und kortikale visuelle System erreicht hat und der Patient bei der Durchführung der Untersuchung kooperativ war (Fixation des roten Punktes auf der Bildschirmmitte). Der Ereignis-korrelierte P300-Komplex gliedert sich in zwei Bereiche: *a*) eine negative Welle mit einem Gipfel bei ca. 250 msec (N250); *b*) ein schneller positiver Anstieg mit einer ersten Spitze bei ca. 300 msec (P300), gefolgt von einem negativen Abfall bei ca. 400 msec nach Reizstimulus. Jede N250/P300 Aufzeichnung dauerte ca. 4 Minuten und wurde zur Bestimmung der Test / Re-Test-Zuverlässigkeit sofort wiederholt. Die N250- und P300-Komponenten wurden von einem unabhängigen Untersucher elektronisch bestimmt (Abbildung 6).



Nicolet Campony, Madison, WI
(Typ A- / B- Muster: 80 : 20)

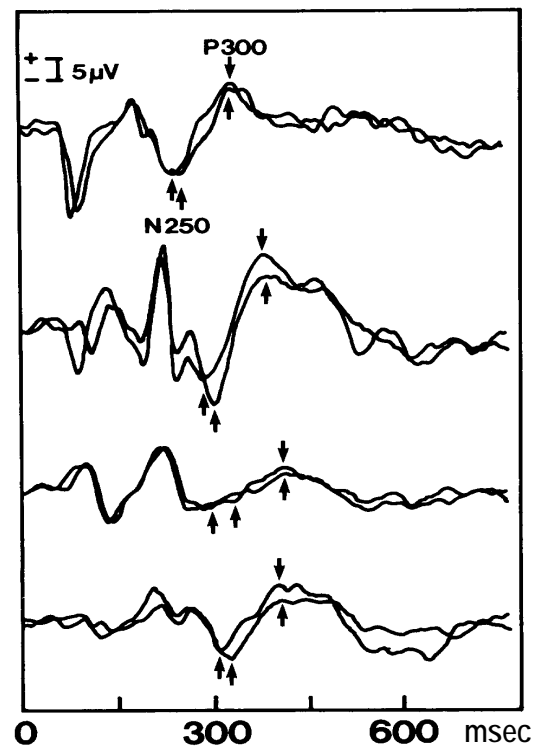


Abbildung 6: Darstellung des Nicolet Compact Four Systems zur Messung der visuell-evozierten Ereignis-bezogenen Potentiale sowie der N250- und P300-Latenzen bei normalen Probanden und Patienten ohne Leberzirrhose sowie bei Patienten mit (de-)kompensierter Leberzirrhose ohne oder mit portosystemischer Enzephalopathie (Abbildungen aus Referenz 109). In von oben nach unter absteigender Reihenfolge stellen sich typische Kurvenverläufe dar für 1) Normalpersonen ohne Leberzirrhose, 2) Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ohne HE, 3) Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne HE und 4) Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose mit HE Grad I.

Der obere Normbereich war definiert als die zweifache Standardabweichung (2 SD) des Mittelwertes einer Gruppe gesunder Probanden bzw. nicht-zirrotischer Patienten (109). Die Reproduzierbarkeit des Testverfahrens wurde durch wiederholte Messungen (3 - 5 x) bei allen Patienten vor Beginn der Studie

unter stabilen Bedingungen überprüft. Als Variationskoeffizient für das N250- bzw. P300-Potential wurde 4,1 % bzw. 4,6% ermittelt.

Als eine subklinische hepatische Enzephalopathie wurde das Vorliegen eines pathologischen Testergebnisses entweder im Zahlenverbindungstest Typ B oder im Liniennachfahrttest oder für die Latenzzeit des P300-Potentials definiert.

4.7 Ethik

Die entsprechenden Protokolle zu den einzelnen Projektfragen waren der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt und von ihr genehmigt worden. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten lag zu allen genannten Untersuchungen vor und war in Übereinstimmung mit den Deklarationen für klinische Studien und Untersuchungen (Helsinki und Tokio).

4.8 Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) oder als Median und Bereich dargestellt.

Die statistische Signifikanz für Vergleiche innerhalb einer Gruppe wurde mit Hilfe des Student's t-Tests für gepaarte Proben und für Vergleiche zwischen zwei Gruppen mit Hilfe des Wilcoxon-Tests sowie ANOVA analysiert. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte mit dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. Zur Bestimmung der Signifikanz für die Änderung des Schweregrads des Aszites wurde der Zeichentest nach Dixon-Mood angewendet. Für multiples Testen wurde bei allen Verfahren eine Korrektur mittels des Friedman-Tests vorgenommen.

Die univariate Analyse zur Bestimmung individueller prognostischer Faktoren und dem Auftreten einer postinterventionellen HE wurde mittels des log-Rangsummentests ermittelt. Die Variablen mit grenzwertiger Signifikanz ($p = 0.05$) wurden in die multivariate Cox's Regressionsanalyse (Cox's proportional hazard regression) eingebracht.

In allen Fällen wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als statistische Signifikanz gewertet.

5. Ergebnisse und Diskussion

5.1.1 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die systemischen und hepatischen Kreislaufparameter - *Ergebnisse*

In dieser prospektiven Untersuchung wurden 21 konsekutive, nicht-selektierte Patienten mit rezidivierend aufgetretenen Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen vor sowie 30 min, 1 Woche, 3 Monate und 1 Jahr nach TIPS-Implantation untersucht. Die Parameter der systemischen Hämodynamik sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Bereits 30 min nach der TIPS-Implantation waren die Pulsrate, der mittlere arterielle Blutdruck, der rechtsatrialer Blutdruck sowie der freie und auch der geblockte Druck in der Arteria pulmonalis im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant angestiegen. Ebenso kam es zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens ($8,9 \pm 2,0$ l/min versus $7,1 \pm 1,5$ l/min, $p < 0,005$; Abbildung 7A), während der systemische periphere Gefäßwiderstand zu diesem Zeitpunkt um ca. 14 % (856 ± 252 dyne·sec·cm⁻⁵ vs. 990 ± 252 dyne·sec·cm⁻⁵, $p < 0,05$; Abbildung 7B) abgenommen hatte. Interessanterweise korrelierten die Differenzen (Δ [30 min - Basalwert]) vom Herzzeitvolumen, Herzindex und Schlagvolumen, jedoch keiner der anderen gemessenen Parameter signifikant mit der verbrauchten Kontrastmittelmenge (HZV: $r = 0,748$, $p < 0,001$; HI: $r = 0,734$, $p < 0,001$; SV: $r = 0,49$, $p < 0,05$). In der ersten Woche nach TIPS-Implantation lagen die Werte für die Pulsrate, den mittleren arteriellen Blutdruck sowie den freien Druck in der Arteria pulmonalis wieder im Bereich der Ausgangswerte. Im Gegensatz dazu waren zu diesem Zeitpunkt der geblockte Druck in der Arteria pulmonalis sowie das Herzzeitvolumen noch signifikant erhöht, während der systemische periphere Gefäßwiderstand noch signifikant erniedrigt war. Bereits nach 3 Monaten (Ausnahme für HZV, $p < 0,01$; Abbildung 7A) und dann auch im Verlauf 1 Jahr nach TIPS-Implantation lagen alle systemischen Kreislaufparameter wieder in ihrem Ausgangsniveau (Tabelle 5).

Die drei Patienten mit Shuntinsuffizienz bzw. kompletter Stenose des Stents im Beobachtungszeitraum wiesen eine ausgeprägte hyperdynamie Kreislaufsituation auf und zeigten keine wesentliche Änderung ihrer jeweiligen systemischen Kreislaufparameter im Verlauf (Abbildung 7A-C). Zu den jeweiligen Zeitpunkten der Re-Interventionen lagen bei Basalwerten vor TIPS-Implantation von 26 mmHg, 29 mmHg bzw. 31 mmHg die Werte für den relativen Pfortaderdruck wieder bei bei 22 mmHg, 25 mmHg bzw. 30 mmHg.

Der Blutfluss in der Vena azygos war 30 min nach TIPS-Implantation um 18,8 % reduziert (335 ± 116 ml/min versus 474 ± 138 ml/min vor TIPS, $p < 0,005$). Er nahm im Verlauf kontinuierlich weiter ab und erreichte seine niedrigsten Werte zum letzten Meßzeitpunkt 1 Jahr nach der TIPS-Anlage (240 ± 104 ml/min, $p < 0,001$ im Vergleich zum Basalwert; Abbildung 7C).

Die genannten Veränderungen der Kreislaufparameter blieben auch bestehen, wenn nur die 17 Patienten, bei denen komplett alle Untersuchungen im Beobachtungszeitraum durchgeführt worden

waren, in einer per-protocol-Analyse berücksichtigt wurden. Auch zeigten die Kreislaufparameter dieselben Verläufe im Beobachtungszeitraum, wenn die vier Patienten mit Shuntinsuffizienz komplett aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika sowie systemische und hepatische Kreislaufparameter bei Patienten mit Leberzirrhose (n = 21) vor und 30 min, 1 Woche, 3 Monate sowie 1 Jahr nach TIPS-Implantation					
Parameter	vor TIPS	30 min nach TIPS	1 Woche nach TIPS	3 Monate nach TIPS	1 Jahr nach TIPS [*]
Child-Grad (A / B / C)	4 / 14 / 3	n.b.	4 / 12 / 5	5 / 13 / 3	8 / 7 / 2
Pugh-Punkte ^{**}	8,1 ± 1,8	n.b.	8,3 ± 1,9	8,0 ± 1,8	7,6 ± 1,7
HR (/min)	80 (66 - 132)	90 ^c (66 - 140)	82 (62 - 132)	78 (58 - 132)	72 (54 - 125)
MAP (mmHg)	88 (66 - 132)	96 ^a (75 - 128)	88 (75 - 116)	88 (67 - 127)	89 (70 - 126)
FPAP (mmHg)	17 (8 - 33)	22 ^c (12 - 47)	20 (7 - 40)	16 (6 - 44)	17 (10 - 30)
WPAP (mmHg)	10 (3 - 21)	16 ^d (4 - 27)	13 ^a (4 - 23)	10 (4 - 21)	10 (8 - 18)
ZVD (mmHg)	6 (1 - 18)	9 ^b (2 - 22)	8 ^a (1 - 20)	7 (0 - 12)	7 (4 - 10)
HZV (l/min)	7,1 (4,0 - 11,0)	8,5 ^c (5,0 - 13,8)	7,8 ^b (4,5 - 12,4)	7,6 ^b (5,3 - 13,9)	7,2 (4,3 - 11,2)
HI (l/min·m ²)	3,8 (2,4 - 6,0)	5,2 ^c (3,0 - 7,5)	4,7 ^b (2,5 - 6,6)	4,2 ^a (2,6 - 7,4)	3,9 (2,6 - 6,0)
SV (ml)	90 (31 - 128)	97 ^b (36 - 134)	101 ^b (34 - 149)	99 ^b (40 - 142)	94 (34 - 122)
SVR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	914 (574 - 1542)	781 ^a (473 - 1510)	864 ^a (516 - 1458)	835 (605 - 1247)	916 (710 - 1477)
PVR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	70 (18 - 320)	67 (8 - 310)	51 (23 - 523)	58 ^a (18 - 498)	58 ^a (29 - 222)
rel.PP (mmHg)	20 (9 - 31)	11 ^d (4 - 23)	n.b.	n.b.	n.b.
AzVBF (ml/min)	457 (239 - 706)	371 ^c (132 - 556)	287 ^d (28 - 690)	300 ^c (42 - 643)	241 ^d (77 - 485)
Vmax _{stent} (cm/sec)	-	105 ^{***} (60 - 140)	104 (55 - 142)	100 (50 - 136)	100 (50 - 138)
FV _{stent} (ml/min)	-	1440 ^{***} (870 - 2500)	1400 (875 - 2450)	1400 (880 - 2500)	1375 (850 - 2300)

Median, Bereich bzw. MW ± SD.

^{*} n = 2 (Child-Grad A und B) zogen ihr Einverständnis zur erneuten invasiven Messung der Kreislaufparameter zurück; n = 2 (Child-Grad B und C) verstarben 8 bzw. 11 Monate nach TIPS-Implantation (fulminante Varizenblutung ohne Hinweis auf Shuntinsuffizienz 2 Wochen zuvor in der farbkodierten Duplexsonographie bzw. Myokardinfarkt)

^{**} nach per-protocol-Analyse (n = 17) - vor TIPS: 7.7 ± 1.3 und 1 Jahr nach TIPS: 7.6 ± 1.7 (n.s.)

^{***} Tag 1 nach TIPS-Implantation.

versus „vor TIPS“: ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, ^c p < 0,005, ^d p < 0,001.

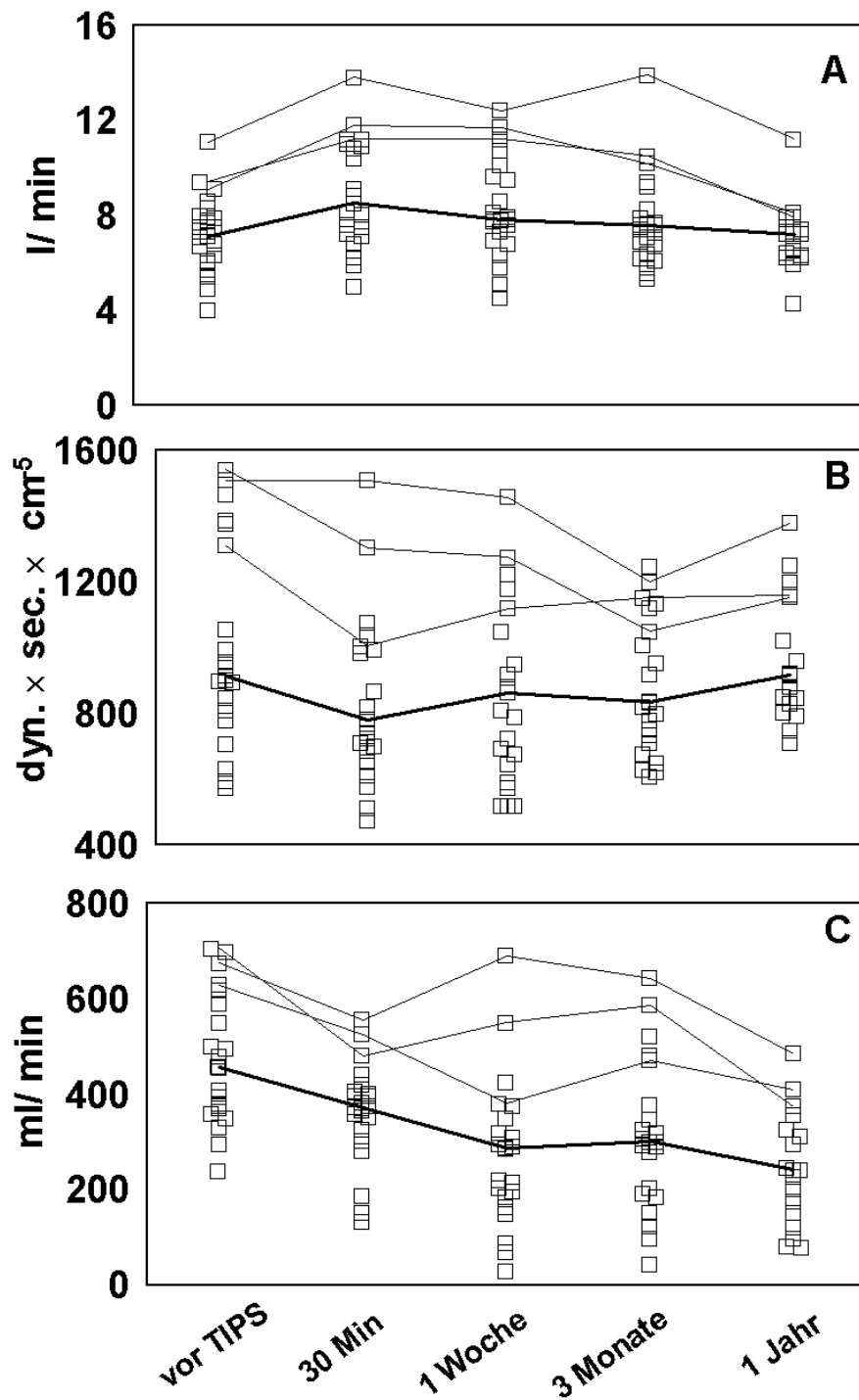


Abbildung 7: Herzzeitvolumen (HZV), systemischer peripherer Gefäßwiderstand (SVR) und Blutfluss in Vena azygos (AzVBF) bei 21 Patienten vor und nach TIPS-Implantation (dicke Linie = Medianwerte; dünne Linien = drei Patienten mit Shuntinsuffizienz im Beobachtungszeitraum).

A) HZV vor versus nach TIPS: nach 30 min ($p < 0,005$), nach 1 Woche ($p < 0,01$), nach 3 Monaten ($p < 0,01$), nach 1 Jahr (n.s.); **B) SVR vor versus nach TIPS:** nach 30 min ($p < 0,05$), nach 1 Woche ($p < 0,05$), nach 3 Monaten (n.s.), nach 1 Jahr (n.s.); **C) AzVBF vor versus nach TIPS:** nach 30 min ($p < 0,005$), nach 1 Woche ($p < 0,001$), nach 3 Monaten ($p < 0,005$), nach 1 Jahr ($p < 0,001$).

Zwischen der Änderung der relativen Druckdifferenz in der Vena portae (rel.PP) und dem Blutfluss in der Vena azygos (AzVBF) vor und 30 min nach TIPS-Implantation ließ sich eine signifikante Korrelation nachweisen ($R_s = -0,48$, $p < 0,02$; Abbildung 8). Im Gegensatz dazu zeigten das HZV vor und 30 min nach TIPS-Implantation weder zum AzVBF ($R_s = 0,34$ und $0,36$, jeweils $p > 0,05$) noch zum rel.PP ($R_s = 0,14$ und $0,18$, jeweils $p > 0,05$) eine signifikante Beziehung. Außerdem fand sich keine Korrelation zwischen den absoluten Differenzen von HZV und AzVBF bzw. HZV und rel.PP.

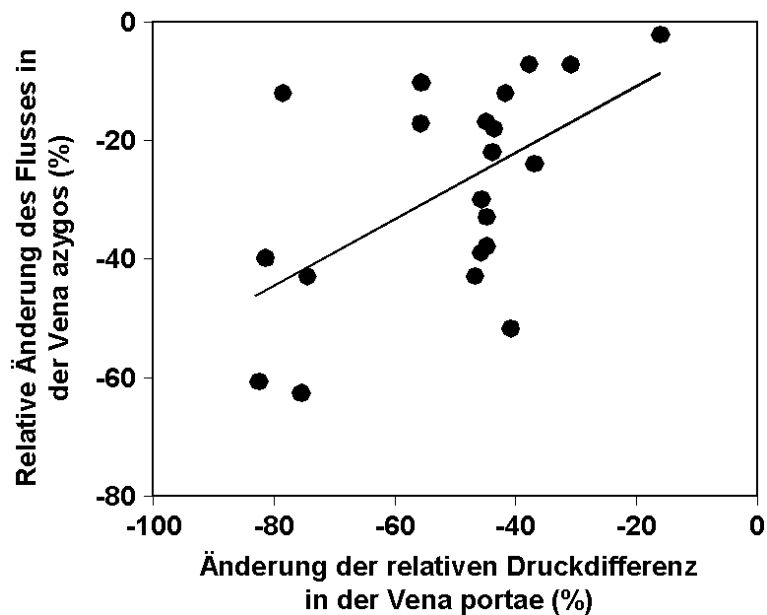


Abbildung 8: Beziehung zwischen der Änderung der relativen Druckdifferenz in der Vena portae (rel.PP) und dem Blutfluss in der Vena azygos (AzVBF) bei Patienten ($n = 21$) vor und 30 min nach TIPS-Implantation. Spearman-Rangkorrelationstest $R_s = -0,48$, $p < 0,02$; Regressionsgerade: $y = 0,36 + 0,56 x$.

Die hepatische Sorbitol-Clearance als Maß für den hepatischen Blutfluss nahm signifikant von $8,0 \pm 3,1$ ml/min/kg (vor TIPS) auf $5,9 \pm 3,0$ ml/min/kg (nach 1 Woche, $p < 0,01$), $6,4 \pm 3,6$ ml/min/kg (nach 3 Monaten, $p < 0,02$) und $5,7 \pm 2,8$ ml/min/kg (nach 1 Jahr, $p < 0,01$) ab.

Im Verlauf trat bei fünf Patienten nach TIPS-Implantation eine manifeste HE Grad I ($n = 4$) bzw. II ($n = 1$) auf, die jeweils erfolgreich durch eine Erhöhung der Laktulosedosis bzw. Laktuloseeinläufe behandelt wurde. Bei 2 / 6 Patienten ließ sich im Verlauf kein Aszites mehr nachweisen, bei 4 / 6 konnte die Dosis der Diuretika reduziert werden. Die Routinelaborparameter änderten sich im Beobachtungszeitraum nach der TIPS-Implantation nicht.

5.1.2 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die systemischen und hepatischen Kreislaufparameter - *Diskussion*

Die beiden wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind zum einen die direkt postinterventionell auftretende weitere Verschlechterung der vorbestehenden hyperdynamen Kreislaufsituation mit einem weiteren Anstieg des Herzzeitvolumens und einer Abnahme des systemischen peripheren Gefäßwiderstands und zum anderen eine Rückkehr aller Kreislaufparameter innerhalb eines Jahres nach TIPS-Implantation auf die Ausgangswerte vor Intervention. Die bisher zu diesem Thema publizierten Arbeiten beschreiben ausschließlich Daten, welche zwischen 30 Minuten und 4 Monaten post interventionem gemessen wurden (4, 7, 46, 87, 97, 107, 115, 116, 166, 215, 226, 227). Die vorliegende Untersuchung unterscheidet sich von diesen Arbeiten in zwei wesentlichen Punkten: 1) sie beschreibt kurz- und auch langfristige, bis zu 1 Jahr nach TIPS auftretende Effekte; 2) sie untersucht vor und nach TIPS den Blutfluss in der Vena azygos als Maß für den gastroösophagealen Kollateralkreislauf (22, 24).

In Übereinstimmung mit bisherigen Daten wurde eine akut auftretende Erhöhung des ZVD, des geblockten Drucks in der Arteria pulmonalis sowie des Herzzeitvolumens als kurzfristige Konsequenz nach TIPS mehrfach beschrieben (7, 46, 87, 97, 115, 116, 166, 215, 226, 227). Als unmittelbar nach TIPS-Anlage auftretende, hämodynamisch bedingte klinische Komplikationen wurden ein akutes Lungenödem, ein akutes Herzversagen sowie ein Myokardinfarkt berichtet (85, 86, 89). Der Mechanismus hierfür ist bisher unklar. Es ist gut vorstellbar, dass eine Umverteilung des Blutvolumens vom portalen zum systemischen venösen Kreislaufsystem, ein Rückgang der Aszitesbildung, ein vermehrter Übertritt vasoaktiver Substanzen in den Systemkreislauf und/oder eine iatrogenbedingte Volumenexpansion während der TIPS-Anlage zu diesem Phänomen beitragen. Die akut auftretenden hämodynamischen Veränderungen wurden jedoch bisher in keiner der publizierten Studien mit der periinterventionell verabreichten Flüssigkeits- und Kontrastmittelmenge korreliert. Da in der vorliegenden Untersuchung die periinterventionell intravenös verabreichte Menge der Elektrolytlösung bei allen Patienten identisch war, während das verabreichte Volumen an hypertonem Kontrastmittel individuell variierte, scheinen die hochsignifikanten Korrelationen zwischen der verabreichten Menge an Kontrastmittel und den kurzfristigen Änderungen der Kreislaufparameter am ehesten artifiziell durch die direkte Splenoportographie bedingt zu sein.

Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder eingeschränkter Herzleistung tragen ein erhöhtes Risiko für postinterventionelle hämodynamische Probleme (85). Dies wird durch die Tatsache unterstrichen, dass die auch in anderen Arbeiten beobachtete kurzfristige Erhöhung des Druckes im pulmonalen Kreislauf nach TIPS eine signifikante Mehrbeanspruchung des Myokards bedeutet, dessen Leistung bei Patienten mit Zirrhose bekanntermaßen reduziert ist (15, 85). In der vorliegenden Studie traten bei keinem Patienten akute hämodynamische Komplikationen auf. Die Gründe hierfür sind eine strenge Selektion und die detaillierte präinterventionelle Untersuchung der Patienten, welche zum Zeitpunkt der

TIPS-Implantation alle kreislaufstabil waren und keine Zeichen einer verminderten kardialen bzw. pulmonalen Funktion aufwiesen.

Angaben zu Auswirkungen eines chirurgisch angelegten Shunts auf die systemische Kreislaufsituation bei Patienten mit Zirrhose sind spärlich und inkonsistent. Ein signifikanter Anstieg des Herzzeitvolumens wurde nach Anlage eines mesocavalen Shunts, jedoch nicht nach Anlage eines distalen splenorealen Shunts berichtet (161), während eine andere Studie einen solchen Anstieg auch nach einer splenorealen Shuntoperation berichtete (119). Nach End-zu-Seit portocavalem Shunt wurden sowohl eine nichtsignifikante (52) als auch signifikante (60) Erhöhung des HZV und eine Abnahme des SVR beobachtet. Zusätzlich beschrieben zwei Arbeiten eine sofortige und signifikante Verschlechterung der hyperdynamen Kreislaufsituation einen und drei Tage nach Anlage eines portocavalen Shunts (72, 208). Diese widersprüchlichen Ergebnisse der operativ angelegten Shunts lassen eine Extrapolation der hämodynamischen Daten auf die Situation nach TIPS-Anlage nicht zu.

In der vorliegenden Arbeit sind die Ausgangswerte der systemischen Kreislaufparameter sowie die kurzfristigen Effekte 30 Minuten nach TIPS-Implantation in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderen Arbeitsgruppen (7, 24, 46, 85, 87, 97, 115, 215, 226, 227). Die weitere Verschlechterung der hyperdynamen Kreislaufsituation nach TIPS basiert auf dem beobachteten Anstieg der kardialen Vorlast mit Anstieg von MAP, FPAP, WPAP, ZVD, HZV und HI und der signifikanten Abnahme des SVR (Tabelle 5). Da alle Patienten im Verlauf als ihre eigene Kontrolle dienten, ist es unwahrscheinlich, dass eine Unterschätzung der Ausgangswerte zu einer signifikanten Verzerrung der intraoperativen hämodynamischen Veränderungen unter der eingesetzten Prämedikation und Analgesie beigetragen hat. Außerdem scheint ein signifikanter Anstieg des Herzindex nach chirurgischem portocavalem Shunt ein für das Überleben innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 2 Wochen prognostisch günstiger Faktor zu sein, da Patienten, welchen einen solchen Anstieg des HI nicht aufwiesen, den Eingriff im Verlauf nicht überlebten (219). Nach TIPS wird sowohl über eine erhöhte (97; Tabelle 5) als auch eine unveränderte (7, 227) Pulsrate berichtet. Dabei liegen die Ausgangswerte in diesen beiden letztgenannten, früheren Untersuchungen ca. 15 % unter den üblicherweise bei Patienten mit portaler Hypertension beobachteten Werten für die Pulsrate (24, 32, 97, 165). Möglicherweise lässt sich diese Diskrepanz durch die bei den Patienten verabreichte Allgemeinnarkose erklären (7, 227).

In drei weiteren Arbeiten wurden systemische Kreislaufparameter ausschließlich einen Monat nach TIPS-Implantation untersucht und ein signifikanter Anstieg von HZV und HI sowie ein deutlicher Abfall des SVR beschrieben (7, 166, 226, 227). Im Gegensatz dazu waren in der vorliegenden Arbeit alle anderen Parameter außer HZV, HI und PVR nach 3 und 12 Monaten nicht mehr signifikant unterschiedlich zu den Ausgangswerten (Tabelle 5). Dies lässt sich nicht mit einer möglicherweise zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden Shuntinsuffizienz (d.h. Stenose bzw. Okklusion) erklären, da alle Shunts in der farbkodierten Duplexsonographie regelrecht (offen) zur Darstellung kamen und auch endoskopisch keine Varizen nachweisbar waren.

Da in dieser Arbeit eine direkte Messung des Pfortaderdrucks im Verlauf nach TIPS-Anlage nicht routinemäßig durchgeführt worden ist, könnte der erneute Anstieg der Kreislaufparameter im Verlauf auf das Ausgangsniveau durch einen Anstieg des portalen Druckes, der mittels farbkodierter Duplexsonographie und/oder Endoskopie nicht visualisiert werden kann, verursacht sein. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie wurde von Sanyal et al. (187) für die farbkodierte Duplexsonographie zum Nachweis einer Stentdysfunktion eine Sensitivität von nur 70 % (Spezifität 93 %) im Vergleich zur Endoskopie (Sensitivität 84 %, Spezifität 93 %) und zur direkten Messung des Drucks im Pfortadersystem während einer routinemäßig durchgeführten Angiographie beschrieben. Außerdem fanden Casado et al. (39) eine Sensitivität der farbkodierten Duplexsonographie bei der Entdeckung einer „schweren“ (d.h. HVPG > 15 mmHg) Shunt-dysfunktion von 91 %, aber nur von 40 % bei der Analyse von Patienten mit „moderater“ (d.h. HVPG 12 – 15 mmHg) Shuntinsuffizienz. Einige Argumente sprechen jedoch gegen die mögliche Insensitivität unseres Untersuchungsprotokolls bei der Erfassung einer erneut auftretenden portalen Hypertension wegen einer Shunt-dysfunktion: 1) In keiner der Arbeiten wurde bisher gezeigt, dass die Kombination aus farbkodierter Duplexsonographie und Endoskopie der invasiven direkten Messung des HVPG in der Erfassung einer Shunt-dysfunktion unterlegen ist (187). 2) Es ist schwierig zu erklären, warum das sensitivste, aber auch invasivste Verfahren zur Beurteilung der erneut auftretenden portalen Hypertension einhergeht mit der höchsten Rate an Rezidivblutungen aus Varizen im Vergleich zu anderen Studien, welche ausschließlich auf die farbkodierte Duplexsonographie als Verlaufskontrolle vertrauen (175, 176). Außerdem wurde auch in anderen Arbeitsgruppen über einen Rückgang des sofort nach TIPS-Implantation erhöhten HZV auf die Ausgangswerte innerhalb von 2 Monaten berichtet (46). 3) Eine erneut auftretende portale Hypertension, welche durch die farbkodierte Duplexsonographie nicht erfasst wird, ist bei gleichzeitiger, beständiger und signifikanter Abnahme des Flusses in der Vena azygos im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums sehr unwahrscheinlich (Tabelle 5). 4) Eine potentielle Selektion von Patienten mit guter Leberfunktion und dadurch auch verbesserter hämodynamischer Situation im Verlauf kann ausgeschlossen werden, da die Child-Pugh Klassifikationen im Beobachtungszeitraum nahezu identisch sind. Zusammenfassend legen die Daten nahe, dass die sofortige Verschlechterung der systemischen Kreislafsituation nach TIPS-Implantation nur für wenige Wochen anhält und nicht längerfristig persistiert. Dies wird zusätzlich auch durch die Tatsache bestätigt, dass im Vergleich zu den Ausgangswerten bei 6 / 13 Patienten mit therapierefraktärem Aszites (Child-Pugh Grad B: n = 9, C: n = 4) keine signifikanten Veränderungen der systemischen Kreislaufparameter nachgewiesen werden konnten (116). Somit scheint der Vorteil einer portalen Dekompression durch den TIPS das potentielle Risiko einer kurzfristigen Verschlechterung der hyperdynamen Kreislafsituation zu überwiegen. Festzuhalten bleibt jedoch, dass eine ausreichende kardiale Reserve erforderlich ist, um den Anforderungen der frühen postinterventionellen Phase nachzukommen.

Der erhöhte relative Pfortaderdruck wurde in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten durch die TIPS-Implantation um ca. 50 % gesenkt (7, 46, 61, 68, 70, 130, 166, 175, 226, 227). Außerdem war bei den untersuchten Patienten der Fluss in der Vena azygos charakteristischerweise erhöht (Tabelle 5; 23).

Während der Pfortaderdruck nach Shuntanlage sofort abfiel, ging der Fluss in der Vena azygos verzögert, jedoch kontinuierlich zurück und erreichte seine niedrigsten Werte (Rückgang um ca. 30 – 40 % im Vergleich zum Ausgangswert) erst 1 Jahr nach TIPS-Implantation (Abbildung 7C). Nach chirurgischer Shuntanlage wurde ebenfalls über eine ca. 40 %ige Abnahme des Flusses in der Vena azygos berichtet (22, 23, 24). Im Gegensatz dazu berichteten Lebrec et al. (116) über keine signifikante Änderung der AzVBF-Werte (vor TIPS: 0,66 l/min; 12 Tage nach TIPS: 0,45 l/min; 4 Monate nach TIPS: 0,67 l/min), wobei im Verlauf jedoch nur 6 / 13 Patienten nachuntersucht worden waren.

Die bekannte signifikante Beziehung zwischen dem Fluss in der Vena azygos und dem portalvenösen Druckgradienten ließ sich auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigen (22, 23). Zusätzlich fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den relativen Änderungen für den HVPG und dem Fluss in der Vena azygos nach TIPS (Abbildung 8).

Der sofortige postinterventionelle Anstieg des HZV ist zumindest teilweise durch das während des Eingriffs verwendete hypertone Kontrastmittel erklärbar. Dieses Argument ist jedoch keine Erklärung für die noch bis zu 3 Monate nach TIPS-Implantation zu beobachtenden Veränderungen. Die nicht nachweisbaren Korrelationen zwischen systemischen und hepatischen Kreislaufparametern (speziell Anstieg des HZV versus Abfall des HVPG und HZV versus ZVD) lassen vermuten, dass der Anstieg des HZV auch keine direkte Folge der erhöhten kardialen Vorlast aufgrund des Shuntvolumens ist. Für die bei portaler Hypertension vorliegende hyperdynamische Kreislauflage wurden in tierexperimentellen Studien und Untersuchungen an Patienten verschiedene endogene Vasodilatoren (Glukagon, Prostaglandin E₁ und E₂, Prostazyklin, Stickoxid und Gallensäuren) ermittelt (82). Die kurzfristige Verschlechterung der hyperdynamischen Kreislauflage nach TIPS-Implantation kann somit als Folge des Übertritts einer oder mehrerer vasoaktiver Substanzen in den systemischen Kreislauf und einer reduzierten, verzögerten oder fehlenden Metabolisierung aufgrund der vorliegenden Leberzirrhose interpretiert werden. Der Nachweis solcher Mediatoren war jedoch nicht das Ziel der vorliegenden Arbeit.

5.2.1 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Leberfunktion - *Ergebnisse*

Prospektiv wurden insgesamt 53 Patienten mit TIPS-Implantation wegen rezidivierender Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen (Child-Grad A / B / C = 7 / 38 / 8; n = 14 mit gering bzw. mittelgradig ausgeprägtem Aszites) vor sowie 1 Jahr nach der Intervention untersucht, wobei bei 24 / 53 Patienten die entsprechenden Parameter zusätzlich auch 1 Woche und 3 Monate nach der TIPS-Intervention erhoben wurden. Die Ergebnisse wurden verglichen mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe (Child-Grad A / B / C: 16 / 25 / 12; Aszites bei 21 / 53), welche aufgrund ihrer Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutung endoskopisch behandelt und über mindestens ein Jahr im

Verlauf beobachtet worden war. Zwischen beiden Gruppen (TIPS versus endoskopische Therapie) bestanden zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen Parameter, der Ätiologie und dem Schweregrad der Lebererkrankung, verschiedener Routinelaborparameter und der quantitativen Leberfunktionstests (Tabelle 6).

Tabelle 6: Demographische, klinische und biochemische Charakteristika der Patienten

	TIPS	TIPS (Kurzeiteffekte)	ET
n (m / w)	53 (39 / 14)	24 (18 / 6)	53 (39 / 14)
Alter (Jahre)	51 (34 - 61)	48 (37 - 58)	52 (31 - 63)
Ätiologie der Zirrhose *	41 / 9 / 3 / -	18 / 3 / 2 / 1	38 / 13 / 2 / -
HVPG (mmHg)	33,8 ± 5,9	32,6 ± 5,4	32,9 ± 5,0
Child-Grad A / B / C)	7 / 38 / 8	3 / 17 / 4	16 / 25 / 12
Pugh-Punkte	8,8 ± 1,9	8,7 ± 1,9	8,5 ± 1,8
Alkoholabstinenz im Verlauf (n)	36 / 41 (88%)	15 / 18 (83%)	32 / 38 (84%)
SBP in Anamnese (n) **	5	2	4
HE in Anamnese (n)	14	8	17
Serum-Albumin (g/l)	33 ± 7	32 ± 6	34 ± 5
Serum-Bilirubin (µmol/l)	41 ± 29	39 ± 27	37 ± 27
Quick (%)	68 ± 18	66 ± 15	66 ± 17
Serum-Natrium (mmol/l)	133 ± 7	134 ± 6	136 ± 5
Serum-Keatinin (µmol/l)	90 ± 21	92 ± 18	87 ± 18
GFR (ml/min)	86 ± 24	88 ± 25	91 ± 21

Median, Bereich bzw. MW ± SD.

* Ätiologie der Leberzirrhose: alkoholisch / chronisch viral / primäre biliäre Zirrhose / kryptogen.

** SBP = spontane bakterielle Peritonitis

Kein signifikanter Unterschied zwischen der TIPS-Gruppe und der ET-Gruppe bzw. der TIPS-Teilgruppe.

Normbereiche: Serum-Albumin 35 – 52 µmol/l, Serum-Bilirubin < 17 µmol/l, Quick > 70 %, Serum-Natrium 134 – 148 mmol/l, Serum-Kreatinin < 88 µmol/l, GFR 100 – 150 ml/min.

Tabelle 7: Child-Pugh-Klassifikation und Pugh-Punkte vor und 1 Jahr nach TIPS-Implantation bzw. endoskopischer Therapie

	vor TIPS	1 Jahr nach TIPS	p	vor ET	1 Jahr nach ET	p
Grad A (n)	7	11	n.s.	16	18	n.s.
Grad B (n)	38	32	n.s.	25	28	n.s.
Grad C (n)	8	10	n.s.	12	7	n.s.
Pugh-Punkte	8,8 ± 1,9	8,2 ± 1,7	n.s.	8,5 ± 1,8	8,1 ± 1,6	n.s.

MW ± SD.

Sowohl die Routinelaborparameter als auch die Child-Pugh Klassifikation änderten sich in beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum nicht (Tabelle 7). Im Verlauf trat bei 14 Patienten nach TIPS-

Implantation (26 %) eine manifeste HE Grad I (n = 9) bzw. Grad II (n = 5) auf und in der ET-Gruppe bei 9 Patienten (17 %; Grad I: n = 7, Grad II: n = 2), die jeweils erfolgreich durch eine Erhöhung der Laktulosedosis bzw. Laktuloseeinläufe behandelt wurde. Zum direkten Untersuchungszeitpunkt 1 Jahr nach der Intervention wiesen 5 Patienten in der TIPS-Gruppe und 2 Patienten in der ET-Gruppe Zeichen der HE Grad I auf. Bei den 14 Patienten mit Aszites in der TIPS-Gruppe ließ sich bei n = 5 im Verlauf kein Aszites mehr nachweisen und bei n = 7 konnte die Dosis der Diuretika reduziert werden, während sie bei zwei Patienten unverändert fortgesetzt werden musste.

Durch die TIPS-Implantation wurde der relative Pfortaderdruck sofort und signifikant von 34 ± 6 auf 12 ± 4 cmH₂O (minus 68 ± 5 %, $p < 0,001$) gesenkt.

Die Ergebnisse der quantitativen Leberfunktionstests vor und nach TIPS sind in Abbildung 9 dargestellt. Die Parameter der zytosolischen sowie mikrosomalen Funktion und auch der hepatische Plasmafluss waren im Vergleich zu den Ausgangswerten im Verlauf 1 Jahr nach TIPS-Implantation signifikant erniedrigt. So war die Lidocain-Metabolisierung (MEGX-Test) von 42 ± 21 auf 34 ± 18 ng/ml (-19 %; $p < 0,05$), die Aminopyrindemethylierung (ABT) von $0,20 \pm 0,16$ auf $0,15 \pm 0,11$ %dose*kg/mmolCO₂ (-25 %; $p < 0,05$), die GEK von $3,6 \pm 0,9$ auf $3,3 \pm 0,8$ mg/min/kg (-9 %; $p < 0,05$), die SCL von $7,0 \pm 2,8$ auf $5,1 \pm 1,6$ ml/min/kg (-27 %; $p < 0,01$), der HBF von $10,2 \pm 3,9$ auf $7,7 \pm 2,2$ ml/min/kg (-24 %; $p < 0,01$) und die ICG-k von $0,06 \pm 0,04$ auf $0,05 \pm 0,02$ min⁻¹ (-17 %; $p < 0,05$) reduziert. Im Gegensatz dazu verbesserte sich der MEGX-Test signifikant nach 1 Jahr (von 42 ± 18 auf 51 ± 20 ng/ml, $p < 0,05$) in der endoskopisch behandelten Gruppe, während die anderen QLFT's unverändert blieben.

Die signifikante Abnahme des hepatischen Plasma- (SCL) und Blutflusses (HBF) ließ sich auch nach Stratifizierung der Patienten entsprechend ihrer initialen Child-Pugh-Klassifikation nachweisen (Tabelle 8). Für die zytosolische und mikrosomale Leberfunktion war dies ebenfalls zu beobachten. Eine statistische Signifikanz erreichten die Veränderungen jedoch nur bei den Child-A- (MEGX) und den Child-B-Patienten (MEGX, ABT, GEK).

In der Untergruppe von 24 / 53 Patienten, bei denen die Kurzzeiteffekte der TIPS-Implantation auf die QLFT's untersucht wurden, ließen sich die signifikante Abnahme der Werte für SCL, HBF, ICG-k und GEK bereits nach 1 Woche dokumentieren. Der Metabolismus für Lidocain war erst nach 3 Monaten signifikant gegenüber dem Ausgangswert reduziert (Tabelle 9).

Die Änderungen (Δ [1 Jahr - Basalwert]) des MEGX-Tests und des ABT waren signifikant miteinander korreliert ($R_s = 0,633$, $p < 0,005$). Außerdem ließen sich signifikante Beziehungen zwischen den Abnahmen für den MEGX-Test bzw. den ABT zu den Veränderungen der SCL ($R_s = 0,836$, $p < 0,001$ bzw. $R_s = 0,602$, $p < 0,01$), des HBF ($R_s = 0,793$, $p < 0,001$ bzw. $R_s = 0,612$, $p < 0,01$) und der ICG-k ($R_s = 0,628$, $p < 0,01$ bzw. $R_s = 0,486$, $p < 0,01$) darstellen.

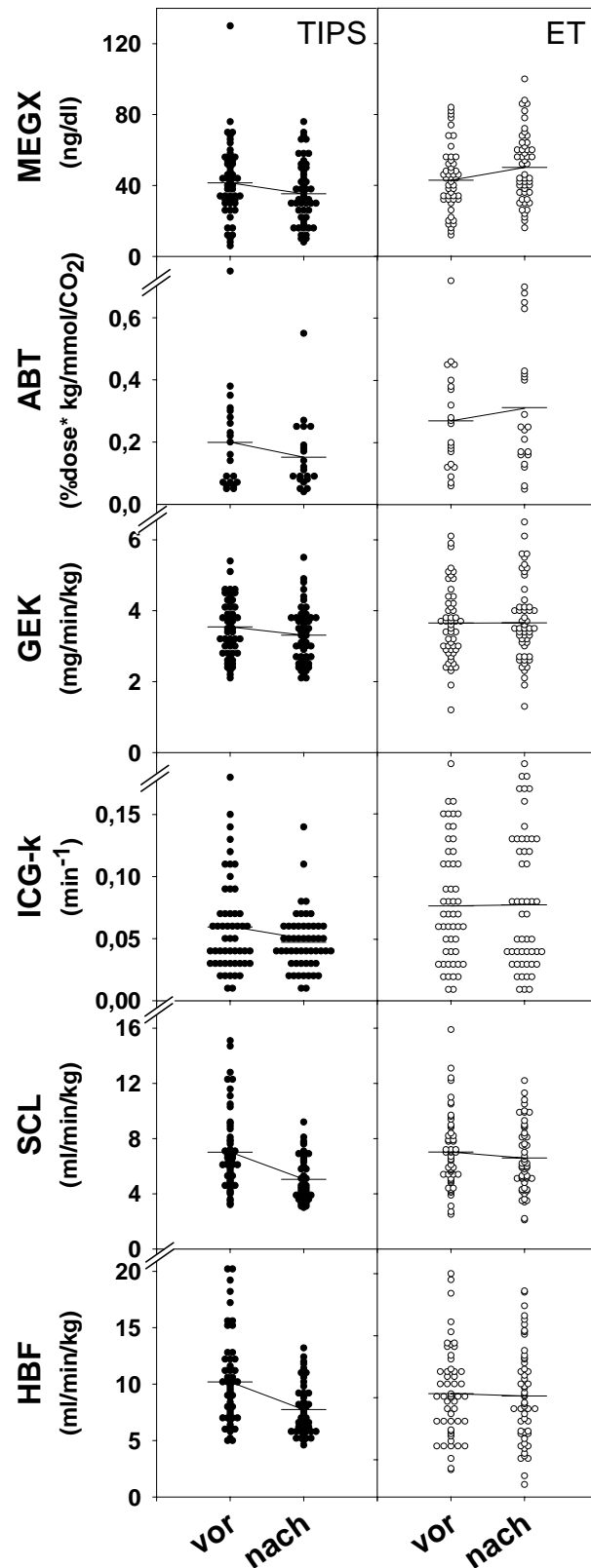


Abbildung 9: MEGX, GEK, SCL, HBF und ICG-k (jeweils n = 53) und ABT (jeweils n = 21) vor und 1 Jahr nach TIPS-Implantation (geschlossene Kreise) und endoskopischer Therapie (ET, offene Kreise; dicke Linie = jeweilige Medianwerte).

TIPS-Gruppe: MEGX, ABT, GEK und ICG-k vor versus nach TIPS (jeweils $p < 0,05$), SCL und HBF vor versus nach TIPS (jeweils $p < 0,01$).

ET-Gruppe: MEGX vor versus nach TIPS ($p < 0,05$), ABT, GEK, ICG-k, SCL und HBF vor versus nach TIPS (jeweils n.s.).

Vor TIPS versus vor ET: ABT und ICG-k (jeweils $p < 0,05$), MEGX, GEK, SCL und HBF (jeweils n.s.).

Tabelle 8: Quantitative Leberfunktionstests vor und 1 Jahr nach TIPS-Implantation bzw. endoskopischer Therapie in Abhängigkeit der basalen Child-Pugh-Klassifikation

	vor TIPS	1 Jahr nach TIPS	p	vor ET	1 Jahr nach ET	p
<i>Child-Pugh Grad A</i>						
MEGX	46 ± 18	36 ± 20	< 0.05	51 ± 21	59 ± 21 ^b	< 0.05
ABT	0.28 ± 0.10	0.24 ± 0.06	n.s.	0.30 ± 0.18	0.32 ± 0.22 ^b	n.s.
GEK	3.4 ± 0.6	3.2 ± 0.6	n.s.	4.0 ± 1.0	3.8 ± 0.8	n.s.
SCL	7.4 ± 3.7	4.9 ± 1.1	< 0.01	8.7 ± 2.9	7.7 ± 2.9 ^b	n.s.
HBF	10.9 ± 4.4	7.5 ± 1.7	< 0.01	12.8 ± 3.7	12.3 ± 4.3 ^b	n.s.
ICG-k	0.08 ± 0.04	0.05 ± 0.03	< 0.05	0.11 ± 0.04	0.10 ± 0.06 ^a	n.s.
<i>Child-Pugh Grad B</i>						
MEGX	43 ± 21	36 ± 17	< 0.05	39 ± 10	49 ± 18 ^b	< 0.02
ABT	0.21 ± 0.19	0.14 ± 0.13	< 0.02	0.24 ± 0.13	0.26 ± 0.15 ^a	n.s.
GEK	3.6 ± 0.9	3.3 ± 0.8	< 0.05	3.7 ± 1.2	3.8 ± 1.3	n.s.
SCL	6.8 ± 2.5	4.9 ± 1.7	< 0.001	6.7 ± 2.2	6.4 ± 2.4 ^a	n.s.
HBF	9.9 ± 3.6	7.3 ± 2.4	< 0.001	10.1 ± 2.9	9.6 ± 3.3 ^a	n.s.
ICG-k	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.02	< 0.05	0.07 ± 0.04	0.07 ± 0.03 ^a	n.s.
<i>Child-Pugh Grad C</i>						
MEGX	32 ± 13	32 ± 19	n.s.	38 ± 22	42 ± 16 ^a	n.s.
ABT	0.15 ± 0.09	0.14 ± 0.10	n.s.	0.14 ± 0.05	0.13 ± 0.04	n.s.
GEK	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.9	n.s.	3.1 ± 0.9	3.1 ± 0.9	n.s.
SCL	7.7 ± 3.6	5.7 ± 1.7	< 0.01	6.5 ± 1.8	6.2 ± 1.5	n.s.
HBF	10.7 ± 5.2	7.2 ± 2.5	< 0.01	9.4 ± 4.0	8.8 ± 2.4	n.s.
ICG-k	0.06 ± 0.05	0.04 ± 0.01	n.s.	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.03	n.s.

MW ± SD.

Für MEGX, GEK, SCL, HBF, and ICG-k: jeweils 53 Patienten in der TIPS- bzw. ET-Gruppe; für ABT: jeweils 21 Patienten in der TIPS- bzw. ET-Gruppe.

MEGX-Test (ng/ml), ABT (%dose*kg/mmolCO₂), GEK (mg/min/kg), SCL und HBF (ml/min/kg), and ICG-k (min⁻¹).

TIPS versus ET: ^a p < 0.05, ^b p < 0.01, ^c p < 0.001.

Tabelle 9: Kurzfristige Effekte auf verschiedene quantitative Leberfunktionstests bei 24 Patienten nach TIPS-Implantation

	vor	nach 1 Woche	nach 3 Monaten	nach 1 Jahr
MEGX	43 ± 14	44 ± 14	35 ± 17 ^a	35 ± 18 ^a
GEK	3.7 ± 0.7	3.5 ± 0.7 ^a	3.4 ± 0.8 ^a	3.3 ± 0.9 ^a
SCL	6.4 ± 1.8	4.8 ± 1.4 ^b	4.5 ± 1.0 ^b	4.6 ± 1.7 ^b
HBF	9.3 ± 2.8	7.1 ± 2.0 ^b	6.9 ± 1.5 ^b	7.1 ± 2.1 ^b
ICG-k	0.06 ± 0.03	0.04 ± 0.02 ^a	0.04 ± 0.02 ^a	0.04 ± 0.02 ^a

MW ± SD.

MEGX-Test (ng/ml), ABT (%dose*kg/mmolCO₂), GEK (mg/min/kg), SCL und HBF (ml/min/kg), and ICG-k (min⁻¹).

versus „vor TIPS“: ^a p < 0.05, ^b p < 0.01.

5.2.2 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Leberfunktion - *Diskussion*

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten sowohl eine sofortige als auch eine langanhaltende Verschlechterung der hepatischen Funktion(en) nach TIPS, während solche Veränderungen nach endoskopischer Therapie nicht gefunden wurden. Obwohl eine Verschlechterung der Leberfunktion aufgrund der reduzierten portalvenösen Durchblutung der Leber nach einer Shuntanlage ein wesentliches Risiko auch einer TIPS-Implantation darstellt, sind die Informationen bezüglich der Konsequenzen des TIPS auf die metabolische Kapazität einer zirrhotisch veränderten Leber sehr limitiert. Frühere Arbeiten fokussierten entweder nur auf kurzfristige Auswirkungen des TIPS zwischen einer Woche und drei Monaten post interventionem (99, 166) oder beschrieben nur Späteffekte 6 und 12 Monaten nach TIPS (12, 187). Außerdem waren die Ergebnisse in Bezug auf das Vorliegen oder das Fehlen einer Änderung der hepatischen Funktionen bzw. deren potentieller Reversibilität uneinheitlich. Diese Inkonsistenz läßt sich teilweise erklären durch die verschiedenen eingesetzten Testmethoden, die variablen Beobachtungszeitrahmen und eine inadäquate Größe der untersuchten Patientengruppen (12). Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von diesen Studien in vier wichtigen Punkten: 1) Es wurden sowohl kurz- als auch langfristige Effekte der TIPS-Implantation über einen Nachbeobachtungszeitraum bis zu 1 Jahr nach Intervention untersucht. 2) Zur Bestimmung der hepatischen Funktion(en) wurden neben den routinemäßig bestimmten Laborwerten verschiedene etablierte, spezielle QLFT's durchgeführt. 3) In die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit elektiver TIPS-Anlage einbezogen. Patienten mit notfallmäßig durchgeführter TIPS-Anlage (meist Hochrisiko-Patienten mit oft kritischer klinischer Situation zum Zeitpunkt der Shuntanlage und dadurch bedingter erhöhter periinterventioneller Letalität) führen zu einer Inhomogenität der Gruppe, damit zu einer Verzerrung der Werte (Bias) und wurden deshalb hier nicht analysiert. 4) Die Veränderungen der hepatischen Funktion(en) nach TIPS wurden verglichen mit den Ergebnissen der QLFT's einer nach Alter und Geschlecht gematchten, ausschließlich endoskopisch behandelten Patientengruppe.

Zur Interpretation der vorliegenden Daten müssen die folgenden, methodisch bedingten Einschränkungen berücksichtigt werden: 1) Der Einsatz einer gematchten Kontrollgruppe anstatt einer Randomisierung der Patienten zum jeweiligen Therapieverfahren könnte zu einem Selektionsbias geführt haben. Zwischen beiden Gruppen fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich demographischer, klinischer und mehrerer biochemischer Parameter (Tabelle 6). 2) Die Auswertung der Daten von Patienten, welche mindestens für 1 Jahr nachbeobachtet wurden, könnte zur Selektion eines besseren Risikoprofils der Patientengruppen geführt haben. Da diese Voraussetzung jedoch für alle Patienten identisch war, kann dies nicht als Erklärung für die Unterschiede zwischen der TIPS- und der ET-Gruppe dienen. 3) Ein unterschiedlicher Alkoholkonsum zwischen TIPS- und ET-Patienten könnten ebenfalls die Ergebnisse beeinflusst haben. In beiden Gruppen tranken nur wenige Patienten im Verlauf „geringe“ bis „moderate“ Mengen Alkohol (Tabelle 6).

In Übereinstimmung mit den vorliegenden Daten zeigten frühere Untersuchungen keine signifikante Änderung routinemäßig bestimmter Laborwerte (z.B. Serum-Bilirubin und -Albumin sowie Quick) und damit auch der Child-Pugh-Klassifikation nach TIPS (Tabelle 7; 98, 112, 166, 175, 187, 209). Im Gegensatz dazu war für die QLFT's eine signifikante Abnahme der Werte im Beobachtungszeitraum nachzuweisen (Abbildung 9; Tabelle 8 und 9). Quantitative Leberfunktionstests können aufgrund ihres Extraktions- und Metabolisierungsverhaltens prinzipiell eingeteilt werden in blutflussabhängige (ICG und Sorbitol) sowie blutflussunabhängige Tests (ABT, GEK) sowie Tests, die einer intermediären Extraktion unterliegen (Lidocain, MEGX; 18, 19, 121). Eine Verschlechterung blutflussabhängiger QLFT's ist aufgrund des reduzierten hepatischen Blutflusses nach TIPS und eines sog. „sinusoidalen Stealeffekts“ vorhersagbar und nicht unerwartet. So berichteten Jalan et al. (99) neben einem vorübergehenden Anstieg des Serum-Bilirubins und der Transaminasen auch über die Abnahme der ICG-Clearance eine Woche nach TIPS-Implantation. Inwieweit eine Rückkehr dieser Parameter zum Ausgangsniveau drei Monate nach TIPS-Anlage durch eine gewisse Reduktion des Shuntflusses mit erneutem Anstieg des Pfortaderdrucks im Rahmen einer beginnenden Shuntinsuffizienz bedingt ist, bleibt jedoch in dieser Arbeit unklar. In einer weiteren Studie mit allerdings kleiner Patientenzahl wurde ebenfalls über einen Rückgang der ICG-Clearance innerhalb eines Monats nach TIPS berichtet (166). In der vorliegenden Arbeit konnte bereits eine Woche nach TIPS-Implantation sowohl eine signifikante Abnahme der Werte für die Leberdurchblutung (ICG-CI, SCL und HBF) als auch für die zytosolische Funktion (GEK) nachgewiesen werden, während die MEGX-Werte erst drei Monate nach Shuntanlage signifikant abgenommen hatten. Die Werte sämtlicher QLFT's persistierten auf diesem erniedrigten Niveau oder verschlechterten sich kontinuierlich weiter im gesamten Beobachtungszeitraum (Tabelle 9).

Nur in zwei weiteren Untersuchungen finden sich Angaben zu langfristigen Auswirkungen des TIPS auf einzelne Aspekte der Leberfunktion. Sie weisen zusätzlich inkonsistente Ergebnisse auf. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Daten (Abbildung 9, Tabelle 8 und 9) fanden Sanyal et al. eine signifikante Reduktion der Lidocainmetabolisierung bei Patienten mit Child-Grad B und C sowie der ICG-Clearance bei Child C-Patienten 1 Jahr nach TIPS (187). Im Gegensatz dazu konnten Baron et al. keine statistisch signifikante Abnahme der mikrosomalen Funktion in einer hochselektionierten Patientengruppe 6 Monate nach TIPS nachweisen, obwohl die Werte des ABT zu diesem Zeitpunkt um 16 % und die Ergebnisse des MEGX-Tests um 30 % abgenommen hatten (12). Die Diskrepanz dieser Befunde ist wahrscheinlich durch die inadäquat geringe Anzahl an untersuchten Patienten in den beiden Studien bedingt. Inwieweit auch unterschiedliche Shuntdurchmesser zu diesen Unterschieden beitragen, ist unklar und aufgrund der fehlenden Angaben in den Studien nicht nachprüfbar. In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Beziehung zwischen dem Shuntdurchmesser oder dem Abfall des HVPG und der Abnahme der QLFT's dokumentiert werden.

Bei einem Viertel bzw. einem Drittel der Patienten führt die TIPS-Implantation zum Neuauftreten bzw. zur Verschlechterung einer vorbestehenden hepatischen Enzephalopathie (42, 146, 175, 209; in der vorliegenden Arbeit: 14 / 53 Patienten). Eine Korrelation zwischen der Abnahme der ICG-Clearance und

eines einfachen sowie auch komplexen Reaktionstests wurde drei Monate nach TIPS gezeigt (99). Nach Anlage eines distalen splenorenalen Shunts wurde ein ähnliches Phänomen beschrieben (113). Auch in der vorliegenden Arbeit war die ICG-Eliminationskonstante nicht nur signifikant nach TIPS im Vergleich zu ET reduziert (Abbildung 9), sondern auch signifikant deutlicher reduziert bei den 14 Patienten, welche im Verlauf nach TIPS eine HE entwickelten im Vergleich zu den 39 Patienten ohne HE ($0,06 \pm 0,03 \rightarrow 0,03 \pm 0,02 \text{ min}^{-1}$ nach 1 Jahr versus $0,06 \pm 0,04 \rightarrow 0,05 \pm 0,03 \text{ min}^{-1}$, $p < 0,01$).

Der Grad der Abnahme der QLFT's nach TIPS scheint bei Patienten mit mittlerem Schweregrad ihrer Erkrankung am deutlichsten (Tabelle 8). Während nach TIPS die Leberdurchblutung (SCL und HBF) unabhängig vom Child-Pugh-Grad bei allen Patienten signifikant reduziert war, ließ sich eine solche signifikante Abnahme der Werte für die zytosolische und mikrosomale Funktion nur bei Child B-Patienten (GEK, MEGX und ABT) bzw. Child A -Patienten (MEGX) nachweisen. Die Reduktion der ICG-Eliminationskonstanten war am deutlichsten bei den Patienten mit Child-Grad A. Interessanterweise wurde über ein ähnliches Phänomen auch nach chirurgisch angelegtem End-zu-Seit portocavalem Shunt berichtet. Hier zeigte sich eine deutliche Abnahme der ICG-Clearance bei Child A-Patienten im Vergleich zu Child B- und Child C-Patienten (152, 166). Dieser Befund scheint im Widerspruch zu einer anderen Arbeit, in der gezeigt werden konnte, dass die hepatische arterielle Flussreserve, welche portale Perfusionsverluste kompensieren kann, bei Patienten mit Child-Grad A signifikant größer ist als bei Patienten mit Child-Grad B und C (105). Offensichtlich scheint eine zirrhotisch veränderte Leber mit erhaltener metabolischer Funktion und einer gewissen Regenerationskapazität viel sensitiver auf die Reduktion der portalen Perfusion und damit den Verlust trophischer Faktoren zu reagieren als Organe mit weit fortgeschrittenem zirrhotischen Umbau, bei denen die sinusoidale Perfusion mit Pfortaderblut weitgehend aufgehoben ist. Alternativ kann auch spekuliert werden, dass die Tests zur Bestimmung der zytosolischen und mikrosomalen Funktion der Leber die jeweilige metabolische Kapazität in gering- bis mittelgradigen Erkrankungsstadien exakt widerspiegeln, während sie in fortgeschrittenen Stadien ihre Sensitivität bezüglich der Detektion einer weiteren Verschlechterung der Funktionen verlieren.

5.3.1 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Nierenfunktion - *Ergebnisse*

In einer prospektiven Studie wurden 24 Patienten mit therapierefraktärem Aszites vor sowie im Verlauf nach TIPS untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe verglichen, bei der die elektive TIPS-Implantation aufgrund rezidivierend auftretender Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen durchgeführt worden war. Die Ausgangswerte bezüglich klinischer Daten, Routinelaborparameter, des Ausmaßes der portalen Hypertension sowie systemischer und splanchnischer Kreislaufparameter zeigten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 10 und 11). Auch innerhalb der Patientengruppe mit Varizenblutung fanden sich

keine signifikanten Unterschiede für die o.g. Parameter nach Differenzierung hinsichtlich des Vorhandenseins oder Fehlens eines gleichzeitig vorliegenden Aszites.

Tabelle 10: Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit TIPS-Implantation wegen therapierefraktärem Aszites bzw. rezidivierender Varizenblutung

	Gruppe 1: Aszites	Gruppe 2: Varizenblutung
n (m / w)	24 (15 / 9)	24 (15 / 9)
Alter (Jahre)	52 (27 - 69)	53 (29 - 68)
Ätiologie der Zirrhose *	19 / 3 / 1 / 1	16 / 4 / 3 / 1
HVPG (mmHg)	24,4 ± 4,1	23,2 ± 5,3
Child-Grad (A / B / C)	0 / 22 / 2	4 / 17 / 3
Pugh-Punkte	9,4 ± 0,6	7,9 ± 0,5 *

Median, Bereich: MW ± SD.

* Ätiologie der Leberzirrhose: alkoholisch / chronisch viral / primäre biliäre Zirrhose / kryptogen.

TIPS-Gruppe 1 versus TIPS-Gruppe 2: * p < 0,05.

Der Child-Pugh-Score war signifikant höher bei Patienten mit Aszites ($9,4 \pm 0,6$ bzw. $8,2 \pm 0,4$ in Gruppe 1 bzw. 2a) versus ohne Aszites ($6,8 \pm 0,5$ in Gruppe 2b; $p < 0,05$). Auch zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl für die Plasma-Reninaktivität (Gruppe 1 vs. 2a vs. 2b: $6,6 \pm 1,7$ vs. $4,7 \pm 1,3$ vs. $1,9 \pm 0,7$ ng/mL•h; $p < 0,01$, Gruppe 1 und 2a vs. Gruppe 2b) als auch die Plasmakonzentrationen von Aldosteron (2133 ± 707 vs. 684 ± 183 vs. 371 ± 126 pg/mL; $p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$, Gruppe 1 und 2a vs. Gruppe 2b) und Norepinephrin (887 ± 282 vs. 715 ± 123 vs. 516 ± 84 pg/mL; $p < 0,05$, Gruppe 1 und 2a vs. Gruppe 2b). Im Gegensatz dazu wiesen die Plasmakonzentrationen von Endothelin-1 (16 ± 3 vs. 14 ± 5 vs. 13 ± 3 pg/mL) und dem atrialen natriuretischen Peptid (87 ± 26 vs. 79 ± 34 vs. 80 ± 22 pg/mL) keine Unterschiede zwischen den Gruppen 1, 2a und 2b auf.

Der HVPG wurde durch die TIPS-Implantation um 64 ± 5 % reduziert und die systemischen Kreislaufparameter wiesen die bekannten Veränderungen auf (Tabelle 11; 7, 122). Alle Patienten mit bestehendem Aszites sprachen auf die Therapie an. In Gruppe 1 zeigten 16 / 24 Patienten (67 %) eine komplette und 8 Patienten eine partielle Antwort auf die TIPS-Implantation. Von den 13 Patienten mit Aszites aus Gruppe 2 wiesen 9 bzw. 4 Patienten ein komplettes bzw. partielles Ansprechen auf (Tabelle 12).

Tabelle 11: Klinische und biochemische Charakteristika sowie systemische und hepatische Kreislaufparameter vor und 1 Woche, 3 Monate sowie 1 Jahr nach TIPS-Implantation

		vor	nach 1 Woche	nach 1 Monat	nach 3 Monaten
Child-Grad (A / B / C)	Gruppe 1	0 / 22 / 2	4 / 17 / 3	9 / 14 / 1	13 / 10 / 1
	Gruppe 2	4 / 17 / 3	6 / 13 / 5	8 / 13 / 3	11 / 12 / 1
Pugh-Punkte	Gruppe 1	9.4 ± 0.6	8.3 ± 0.7 ^a	8.0 ± 0.5 ^a	7.8 ± 0.4 ^b
	Gruppe 2	7.9 ± 0.5 *	7.7 ± 0.8 *	7.6 ± 0.6	7.4 ± 0.6 ^a
Körpergewicht (kg)	Gruppe 1	78 ± 13	71 ± 12	70 ± 12	69 ± 11 ^a
	Gruppe 2	71 ± 14	70 ± 12	73 ± 10	76 ± 13
MAP (mmHg)	Gruppe 1	88 ± 9	83 ± 11	85 ± 8	87 ± 10
	Gruppe 2	90 ± 11	89 ± 10	91 ± 7	88 ± 10
HR (min ⁻¹)	Gruppe 1	78 ± 7	82 ± 5	85 ± 4	86 ± 5
	Gruppe 2	85 ± 6	83 ± 5	81 ± 7	88 ± 7
HZV (l/min)	Gruppe 1	6.2 ± 2.1	7.3 ± 1.8 ^a	6.6 ± 1.7	6.0 ± 2.2
	Gruppe 2	6.8 ± 2.0	7.5 ± 2.1 ^a	6.7 ± 1.8	6.2 ± 2.0
SVR (dyn•sec•cm ⁻⁵)	Gruppe 1	805 ± 210	648 ± 253 ^a	727 ± 193	886 ± 178
	Gruppe 2	795 ± 215	659 ± 293 ^a	748 ± 275	842 ± 217
HVPG (mmHg)	Gruppe 1	24.4 ± 4.1	11.2 ± 3.3 ^b	n.b.	12.0 ± 2.2 ^b
	Gruppe 2	23.2 ± 5.3	12.4 ± 2.6 ^b	n.b.	11.8 ± 2.7 ^b
Serum-Albumin (g/L)	Gruppe 1	31 ± 5	32 ± 4	33 ± 3	34 ± 5
	Gruppe 2	35 ± 3	33 ± 4	36 ± 7	37 ± 5
Serum-Bilirubin (µmol/L)	Gruppe 1	39 ± 4	45 ± 8	38 ± 6	33 ± 6
	Gruppe 2	34 ± 3	40 ± 6	37 ± 7	29 ± 4
Quick (%)	Gruppe 1	65 ± 13	69 ± 12	72 ± 19	71 ± 16
	Gruppe 2	68 ± 11	67 ± 15	72 ± 14	74 ± 17

MW ± SD.

Normbereiche: Serum-Albumin 35 – 52 µmol/l, Serum-Bilirubin < 17 µmol/l, Quick > 70 %.

versus „vor TIPS“: ^a p<0,05, ^b p<0,01.

Gruppe 1 versus Gruppe 2: * p<0,05, ** p<0,01.

Im Verlauf waren keine Parazentesebehandlungen mehr erforderlich. Die Dosis der Diuretika konnte bei allen Patienten reduziert werden und nur 20 der zuvor 37 mit Patienten mit Aszites (54 %) erhielten im Verlauf noch kleine Dosen an Diuretika (Erhalt des Therapieansprechens, Behandlung peripherer Ödeme; Tabelle 12).

Patienten mit TIPS-Implantation wegen eines therapierefraktären Aszites (Gruppe 1) hatten vor TIPS-Anlage signifikant erhöhte Serum-Kreatininspiegel und erniedrigte Werte für GFR, Serum-Natrium, 24-h-Urinvolumen, 24-h-Urin-Natriumausscheidung sowie die fraktionierte Natriumausscheidung im Vergleich zur Gruppe mit einer TIPS-Implantation wegen rezidivierender Varizenblutung (Gruppe 2).

Tabelle 12: Klinische Daten zu Therapie mit Diuretika, großvolumiger Parazentese und Ausprägung des Aszites vor und nach TIPS-Implantation

		vor	nach 1 Woche	nach 1 Monat	nach 3 Monaten
Spironolacton (mg/d)	Gruppe 1	275 ± 30	275 ± 30	163 ± 21 ^b	87 ± 24 ^c
	Gruppe 2 [§]	95 ± 20 ^{**}	95 ± 20 ^{**}	65 ± 11 ^{b,*}	56 ± 12 ^{b,*}
Furosemid (mg/d)	Gruppe 1	77 ± 24	77 ± 24	44 ± 9 ^b	32 ± 13 ^c
	Gruppe 2 [§]	40 ± 10 [*]	40 ± 10 [*]	28 ± 19 ^{a,*}	24 ± 15
Torasemid (mg/d)	Gruppe 1	12 ± 5	12 ± 5	6 ± 4 ^a	5 ± 2 ^b
	Gruppe 2 [§]	8 ± 5 [*]	8 ± 5 [*]	4 ± 3 ^{a,*}	3 ± 2 ^{b,*}
Großvolumige Parazentese (Anzahl der Patienten)					
	Gruppe 1	24	4 ^c	1 ^c	0 ^c
	Gruppe 2	0 ^{***}	0	0	0
Schweregrad des Aszites (Anzahl der Patienten)					
	Gruppe 1				
	- ausgeprägt	20	4 ^c	1 ^c	0 ^c
	- mittel	4	8	5	3
	- gering	-	9	7	5
	- kein Aszites	-	3	11	16
	Gruppe 2				
	- ausgeprägt	-	-	-	-
	- mittel	4	2	1	-
	- gering	9	7	5	4
	- kein Aszites	11 ^{***}	15 ^{***}	18 ^{b,**}	20 ^{a,**}

MW ± SD.

versus „vor TIPS“: ^a p<0,05, ^b p<0,01, ^c p<0,001,
Gruppe 1 versus Gruppe 2: * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

[§]n = 13

Der Schweregrad des Aszites wurde mittels Sonographie in vier Stufen eingeteilt: „*ausgeprägt*“ (prall gespanntes Abdomen mit freier Flüssigkeit im gesamten Abdomen), „*mittel*“ (Aszitesflüssigkeit im Bereich der Flanken), „*gering*“ (Flüssigkeit nur perihepatisch, perisplenisch und im Bereich der Morinson'schen Furche bzw. des Douglas' Raums), „*kein Aszites*“.

Bereits 1 Woche nach TIPS ließ sich in Gruppe 1 eine signifikante Verbesserung des 24-h-Urinvolumens, der 24-h-Urin-Natriumausscheidung sowie der fraktionierten Natriumausscheidung dokumentieren. Die 24-h-Urin-Natriumausscheidung stieg dabei signifikant in beiden Gruppen an. Diese Verbesserungen der Nierenfunktion blieben im gesamten Beobachtungszeitraum erhalten (Tabelle 13). Aufgrund der unterschiedlichen Natriumzufuhr pro Tag ist ein Vergleich der absoluten Werte für die Natrium-Ausscheidung im Urin zwischen beiden Gruppen nicht möglich.

In Gruppe 2 zeigten Patienten mit (Gruppe 2a) im Vergleich zu ohne Aszites (Gruppe 2b) signifikante Unterschiede hinsichtlich der GFR (76 ± 16 vs. 117 ± 13 ml/min; p < 0,05) und der 24-h-Urin-Natriumausscheidung (63 ± 21 vs. 107 ± 37 mmol; p<0,01). Die Nierenfunktion verbesserte sich in Gruppe 2a ähnlich wie in Gruppe 1, während sie bei Patienten in Gruppe 2b nahezu unverändert blieb.

Der renale Plasmafluss und der renale Gefäßwiderstand änderten sich im Verlauf nach TIPS bis auf einen geringen Anstieg des RPF in Gruppe 1 zum Zeitpunkt 3 Monate nach TIPS-Implantation nicht wesentlich (Tabelle 13).

Tabelle 13: Parameter der Nierenfunktion vor und nach TIPS-Implantation

		vor	nach 1 Woche	nach 1 Monat	nach 3 Monaten
GFR (ml/min)	Gruppe 1	61 ± 17	75 ± 18	97 ± 21 ^a	109 ± 20 ^a
	Gruppe 2	95 ± 22 [*]	104 ± 19 [*]	117 ± 18 ^a	128 ± 31 ^a
RPF (ml/min)	Gruppe 1	431 ± 201	496 ± 215	473 ± 188	510 ± 179 ^a
	Gruppe 2	540 ± 148	592 ± 173	586 ± 151	579 ± 180
RVR (dyne•sec•cm ⁻⁵)	Gruppe 1	11821 ± 3126	11668 ± 3316	10947 ± 3860	10496 ± 3517
	Gruppe 2	8674 ± 2855	8595 ± 2352	8399 ± 2573	8118 ± 2648
Serum-Natrium (mmol/L)	Gruppe 1	128 ± 4	130 ± 5	132 ± 8	135 ± 5 ^a
	Gruppe 2	134 ± 5 ^{**}	135 ± 4 ^{**}	135 ± 6	136 ± 3
Serum-Kreatinin (µmol/L)	Gruppe 1	121 ± 34	103 ± 36	95 ± 24 ^a	82 ± 21 ^b
	Gruppe 2	83 ± 19 ^{**}	83 ± 13 [*]	80 ± 15 [*]	74 ± 14 [*]
24-h-Urinvolumen (ml)	Gruppe 1	663 ± 197	831 ± 258 ^a	1059 ± 287 ^a	1173 ± 325 ^b
	Gruppe 2	1207 ± 504 ^{**}	1317 ± 509 ^{**}	1231 ± 485	1388 ± 441
24-h-Natriumausscheidung im Urin (mmol)	Gruppe 1	31 ± 14	71 ± 30 ^b	74 ± 27 ^b	87 ± 33 ^b
	Gruppe 2	103 ± 45 ⁺	121 ± 48 ^{a,+}	144 ± 47 ^{a,+}	154 ± 45 ^{a,+}
Fraktionierte Natrium-ausscheidung (%)	Gruppe 1	0.22 ± 0.11	0.61 ± 0.17 ^a	1.08 ± 0.21 ^b	0.92 ± 0.18 ^b
	Gruppe 2	0.74 ± 0.21 ^{**}	0.81 ± 0.16 [*]	1.20 ± 0.29	1.02 ± 0.26

MW ± SD.

Normbereiche: GFR 100 – 150 ml/min, RPF 500 – 800 ml/min, RVR 6000 – 7500 dyne•sec•cm⁻⁵, Serum-Natrium 134 – 148 mmol/L, Serum-Kreatinin < 88 µmol/L.versus „vor TIPS“: ^a p<0,05, ^b p<0,01.Gruppe 1 versus Gruppe 2: ^{*} p<0,05, ^{**} p<0,01; ⁺ kein Vergleich wegen Unterschiede in der täglichen Natriumzufuhr.**Tabelle 14: Plasma- bzw. Serumkonzentrationen neurohumoraler vasoaktiver Substanzen vor und nach TIPS-Implantation**

		vor	nach 1 Woche	nach 1 Monat	nach 3 Monaten
PRA (ng/mL•h)	Gruppe 1	6.6 ± 1.7	5.3 ± 1.1 ^b	3.4 ± 1.2 ^c	2.3 ± 0.7 ^c
	Gruppe 2	2.7 ± 1.0 ^{**}	2.1 ± 0.8 ^{a,**}	1.7 ± 0.9 ^{b,**}	1.5 ± 0.8 ^{b,*}
Aldosteron (pg/mL)	Gruppe 1	2133 ± 707	938 ± 436 ^b	583 ± 365 ^c	461 ± 351 ^c
	Gruppe 2	524 ± 307 ^{**}	474 ± 281 ^{**}	398 ± 251 ^{a,*}	376 ± 228 ^{a,*}
Norepinephrin (pg/mL)	Gruppe 1	887 ± 282	767 ± 300	693 ± 271	641 ± 270 ^a
	Gruppe 2	646 ± 266 [*]	610 ± 275	633 ± 257	614 ± 222
Endothelin-1 (pg/mL) ¹	Gruppe 1	16 ± 3	17 ± 4	16 ± 4	15 ± 4
	Gruppe 2	13 ± 5	14 ± 4	14 ± 4	13 ± 4
ANP (pg/mL) ¹	Gruppe 1	87 ± 26	139 ± 36 ^a	78 ± 26	82 ± 23
	Gruppe 2	81 ± 26	112 ± 34 ^a	86 ± 22	79 ± 23

MW ± SD.

Normbereiche: Plasma-Reninaktivität (PRA) 0.5 - 2.5 ng/mL•h, Aldosteron 185 – 275 pg/mL, Norepinephrin 20 – 150 pg/mL, Endothelin-1 4 – 6 pg/mL, atriales natriuretisches Peptid (ANP) 20 – 26 pg/mL.

¹ Die Konzentrationen von Endothelin-1 und ANP wurden in Gruppe 1 bei jeweils 9 Patienten und in Gruppe 2 bei jeweils 7 Patienten bestimmt.versus „vor TIPS“: ^a p<0,05, ^b p<0,01, ^c p<0,001.Gruppe 1 versus Gruppe 2: ^{*} p<0,05, ^{**} p<0,01.

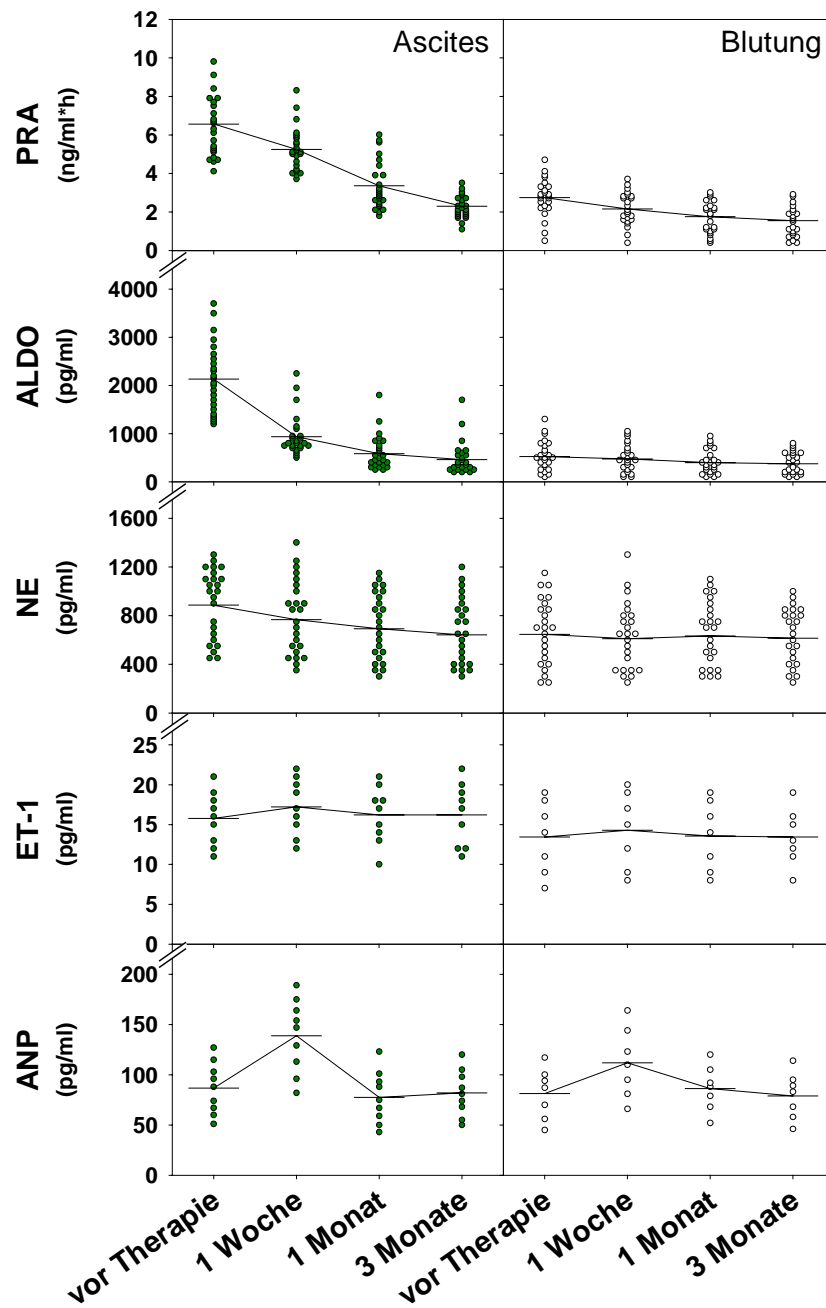


Abbildung 10: PRA, ALDO und Norepinephrin (jeweils $n = 24$) sowie Endothelin-1 (ET-1, $n = 9$) und atriales natriuretisches Peptid (ANP, $n = 9$) vor sowie 1 Woche, 1 Monat und 3 Monate nach TIPS-Implantation wegen Therapie-refraktärem Ascites (geschlossene Kreise) bzw. rezidivierender Varizenblutung (offene Kreise; dicke Linie = jeweilige Medianwerte).

PRA vor *versus* nach TIPS: nach 1 Woche ($p < 0,01$ bzw. $0,05$), nach 1 Monat ($p < 0,001$ bzw. $0,01$), nach 3 Monaten ($p < 0,001$ bzw. $0,01$). PRA Ascites *versus* Blutung: vor, nach 1 Woche und nach 1 Monat (jeweils $p < 0,01$), nach 3 Monaten ($p < 0,05$).

ALDO vor *versus* nach TIPS: nach 1 Woche ($p < 0,01$ bzw. *n.s.*), nach 1 Monat ($p < 0,001$ bzw. $0,05$), nach 3 Monaten ($p < 0,001$ bzw. $0,05$). ALDO Ascites *versus* Blutung: vor und nach 1 Woche (jeweils $p < 0,01$), nach 1 Monat und nach 3 Monaten ($p < 0,05$).

NE vor *versus* nach TIPS: nach 1 Woche und nach 1 Monat (jeweils *n.s.*), nach 3 Monaten ($p < 0,05$ bzw. *n.s.*). NE Ascites *versus* Blutung: vor ($p < 0,05$), nach 1 Woche, nach 1 Monat und nach 3 Monaten (jeweils *n.s.*).

ET-1 vor *versus* nach TIPS: zu jedem Zeitpunkt (jeweils *n.s.*). ET-1 Ascites *versus* Blutung: zu jedem Zeitpunkt (jeweils *n.s.*).

ANP vor *versus* nach TIPS: nach 1 Woche (jeweils $p < 0,05$), ansonsten zu jedem Zeitpunkt (jeweils *n.s.*). ANP Ascites *versus* Blutung: zu jedem Zeitpunkt (jeweils *n.s.*).

Nach TIPS-Implantation wegen eines therapierefraktären Aszites (Gruppe 1) zeigte sich eine stetige und signifikante Reduktion der Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathikoadrenalen Systems, wobei die Werte 3 Monaten nach Intervention noch nicht den Normalbereich erreicht hatten. Die Plasmaspiegel von Endothelin-1 und ANP änderten sich bis auf einen kurzfristigen Anstieg der ANP-Werte 1 Woche postinterventionell im Beobachtungszeitraum nicht (Tabelle 14 und Abbildung 10).

Die Änderungen der Nierenfunktion und der Parameter der vasoaktiven und neurohumoralen Systeme wiesen keine Beziehung zum Ausmaß der Senkung des relativen Pfortaderdruckes durch die TIPS-Implantation auf. Im Gegensatz dazu war die Verbesserung der 24-h-Natrium-Ausscheidung und der Konzentrationen der Parameter der vasoaktiven und neurohumoralen Systeme (Δ [Verlauf minus Basalwert]) signifikant korreliert mit dem jeweiligen Ausgangswert vor TIPS-Implantation (entsprechende R_s : 0,69 – 0,98; entsprechende p : 0,05 – 0,001).

5.3.2 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Nierenfunktion - *Diskussion*

Die vorliegende Untersuchung an insgesamt 48 Patienten zeigte, dass die TIPS-Implantation zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und zur Reduktion der Aktivität vasokonstriktorisch und antinatriuretisch-wirkender Hormonsysteme sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne therapierefraktären Aszites führt. Frühere Arbeiten zur Untersuchung der Nierenfunktion nach TIPS bei Patienten mit therapierefraktärem oder rezidivierendem Aszites fokussierten auf kurzfristige Veränderungen innerhalb eines Zeitraums von 1 – 30 Tagen post interventionem (128, 141, 206, 226, 227) oder wurden nur an sehr wenigen Patienten durchgeführt (48, 116, 157). Dies gilt vor allem für eine randomisierte Studie, welche einen Trend zur Verlängerung des transplantationsfreien Überlebens bei den TIPS-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit wiederholter Parazentesebehandlung berichtete und in der die Natriumausscheidung und die Kreatinin-Clearance nur bei 11 von 29 TIPS-Patienten 6 Monate nach TIPS-Anlage gemessen worden waren (179). Über Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Nierenfunktion bei Patienten ohne Aszites wurde bisher nur in einer kleinen Kohorte von 6 Patienten berichtet (74). Ein direkter Vergleich der publizierten Daten ist nur schwer möglich, da in einigen Studien die Diuretikagabe komplett beendet wurde (226, 227), die Dosis der Diuretika sofort nach TIPS-Anlage geändert wurde (129, 157, 206) oder die Patienten eine nur unter streng kontrollierten Studienbedingungen durchführbare extreme Natriumrestriktion erhielten (205, 226).

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von diesen Studien in mehreren Punkten: 1) Es wurden sowohl kurz- als auch langfristige Effekte der TIPS-Implantation über einen Nachbeobachtungszeitraum bis zu 3 Monaten nach Intervention untersucht. 2) Die tägliche Natriumzufuhr wurde für Patienten mit

therapierefraktärem Aszites oder mit geringer bzw. mittlerer Aszitesmenge pragmatisch auf 50 mmol/Tag und für Patienten ohne Aszites auf 110 mmol/Tag festgelegt. 3) Eine bestehende Diuretikatherapie wurde im Zeitraum 7 Tage vor bis 7 Tage nach TIPS-Implantation in konstanter Dosierung durchgeführt. Im Anschluss wurde die Dosierung entsprechend den Erfordernissen individuell angepasst. 4) Zur Bestimmung der Nierenfunktion wurden neben den routinemäßig bestimmten Parametern zusätzlich die glomeruläre Filtrationsrate und der renale Plasmafluss untersucht. 5) Es wurden zwei große Patientenkohorten untersucht, zum einen Patienten mit terapierefraktärem Aszites, zu anderen Patienten mit rezidivierender Varizenblutung und nur gering- bis mittelgradig ausgeprägtem Aszites bzw. auch ohne begleitenden Aszites.

In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten war der klinische Nutzen der TIPS-Implantation bei Patienten mit terapierefraktärem Aszites beeindruckend (Tabelle 12; 48, 141, 179). Zusätzlich fand sich eine Verbesserung des Aszites und eine entsprechende Möglichkeit zur Reduktion der Diuretikadosierung auch bei Patienten nach TIPS-Implantation wegen rezidivierender Varizenblutungen und gleichzeitigem Vorliegen einer nur geringen bis mittleren Aszitesmenge. Die Verbesserung der Nierenfunktion läßt sich nicht allein durch die Alkoholabstinenz der Patienten erklären, da die Veränderungen im Verlauf nach TIPS sowohl für Patienten mit alkoholischer als auch nicht-alkoholischer Genese ihrer Leberzirrhose ähnlich waren. Außerdem sind spontane Verbesserungen der Nierenfunktion bei Patienten mit terapierefraktärem Aszites bzw. hepatorenalem Syndrom extrem selten (48, 62, 74, 76, 83, 116, 128, 141, 157, 179, 192, 206, 226). Vielmehr konnte in drei kontrollierten, randomisierten klinischen Studien gezeigt werden, dass der TIPS im Vergleich zur wiederholten Parazentesetherapie die klinische Situation der Patienten signifikant verbesserte, eine geringere Anzahl an Parazentesen im Verlauf erforderlich war und es weniger häufig zur Ausbildung eines hepatorenalen Syndroms kam. Die Shuntanlage hatte jedoch keinen Einfluss auf das transplantationsfreie Überleben (76, 179, 192).

Im Gegensatz hierzu wurde nach TIPS aber auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit konsekutiver Hämodialysetherapie beschrieben (141, 157). Die vorliegenden Daten für das 24h-Urinvolumen, die 24h-Urin-Natriumausscheidung sowie die fraktionierte renale Natriumausscheidung bereits innerhalb der ersten Woche nach TIPS bei Patienten mit terapierefraktärem Aszites und auch Patienten mit nur geringer bzw. mittlerer Aszitesmenge unterstützen diese Angaben nicht (Tabelle 13). Sie stehen auch im Widerspruch zu anderen Arbeiten, wonach die Natriurese erst verzögert ein Monat nach TIPS-Anlage nachweisbar war (129, 226) bzw. die Verbesserung der Nierenfunktion nur bei Patienten mit terapierefraktärem Aszites dokumentiert worden war (74).

Die nach TIPS einsetzende Natriurese bei Patienten mit terapierefraktärem Aszites führte mit einiger zeitlicher Verzögerung auch zur Normalisierung der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses sowie der Serumwerte für Natrium und Kreatinin trotz des unveränderten renalen Gefäßwiderstands. Dies bestätigte die Beobachtungen anderer Studien sowohl bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom nach chirurgischem portocavalem Shunt (5, 201) bzw. nach TIPS-Anlage (33)

als auch bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites nach TIPS (83, 227). Bei den Patienten ohne bzw. nur gering- bis mittelgradig ausgeprägter Aszitesmenge verbesserte sich nur die glomeruläre Filtrationsrate im Verlauf nach TIPS signifikant (Tabelle 13), was in einer kleinen Kohorte von nur 6 Patienten nicht beobachtet worden war (74).

Bei einem HVPG < 12 mmHg kommt es nur ausgesprochen selten zur Aszitesbildung (137, 158). Nach TIPS-Anlage tritt kein Rezidiv des Aszites auf, solange der HVPG stabil unter diesem Grenzwert bleibt (39). Trotz der Senkung des HVPG auf ca. 12 mmHg bei allen Patienten in der vorliegenden Arbeit, fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme des HVPG (Δ HVPG [vor minus nach TIPS]) und dem Anstieg der renalen Perfusion. Dies läßt vermuten, dass die Reduktion des Pfortaderdrucks nach TIPS sekundäre Effekte triggert und nicht zum unmittelbar einsetzenden Anstieg der Urin-Natriumausscheidung bzw. zur verzögert auftretenden Verbesserung der GFR und des RPF führt (83). Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt hierbei eine entscheidende Rolle (14, 17, 25, 92, 93, 179). Dies zeigte sich im mit Verbesserung der Nierenfunktion einhergehenden signifikanten Rückgang der vor TIPS-Anlage deutlich erhöhten Werte für die Plasmareninaktivität und das Plasma-Aldosteron, während sich die Werte für Noradrenalin, Endothelin-1 oder ANP nur sehr verzögert verringerten bzw. im Verlauf unverändert blieben (Tabelle 14; 74, 83, 116, 128, 157, 206, 226, 227). Diese Veränderungen der Nierenfunktion und der neurohumoralen Faktoren waren trotz der nach TIPS zu beobachtenden, vorübergehenden und auch signifikanten Verschlechterung der hyperdynamen Kreislaufsituation nachweisbar (Tabelle 11; 122). Der Anstieg des rechtsatrialen Druckes und wahrscheinlich auch des effektiven zentralen Blutvolumens nach TIPS (7, 122, 216) führen anscheinend trotz der vorübergehenden weiteren Reduktion des peripheren arteriellen Gefäßwiderstands zu einer verbesserten renalen Perfusion und damit einer gesteigerten Natriumausscheidung im distalen Tubulus. Inwieweit zusätzlich die beschriebene signifikante Abnahme der zuvor erhöhten Endothelin-1-Konzentrationen im renalen und portalvenösen Gefäßsystem nach TIPS-Anlage eine pathogenetische Rolle beim funktionellen Nierenversagen im Rahmen des therapierefraktären Aszites spielt, ist unklar. Es kann spekuliert werden, dass eine Umverteilung des Blutflusses in den Nieren hin zum Nierencortex aufgrund des Rückgangs der durch Endothelin-1 verursachten Kontraktion der Mesangialzellen den Filtrationskoeffizienten verbessert, falls die Gesamtdurchblutung der Nieren unverändert bleibt (128).

Die Werte für das atriale natriuretische Peptid blieben im langfristigen Verlauf nach TIPS-Anlage bei den hier untersuchten Patienten weitgehend unverändert. Andere natriuretische Peptide, welche möglicherweise in den Natriumhaushalt bei Patienten mit Leberzirrhose mit involviert sind, z.B. das C-type-natriuretische Peptid (84), wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

5.4.1 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Hirnfunktion - *Ergebnisse*

Insgesamt wurden 24 konsekutive Patienten mit rezidivierenden Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen prospektiv über einen Zeitraum von 6 Monaten vor sowie im Verlauf nach TIPS untersucht und mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten, ausschließlich endoskopisch behandelten Kontrollgruppe verglichen. Die Ausgangswerte beider Gruppen waren hinsichtlich klinischer Parameter, der Ätiologie und des Schweregrads der Lebererkrankung, verschiedener Routinelaborparameter, der Parameter der Nierenfunktion sowie systemischer und splanchnischer Kreislaufparameter vergleichbar (Tabelle 15). Im Beobachtungszeitraum verstarben in der TIPS-Gruppe zwei Patienten (Leberversagen, Sepsis), während in der ET-Gruppe drei Patienten (je ein Patient an Leberversagen, Herzversagen, Pneumonie) verstarben und eine Patientin nach 6 Monaten nicht mehr zur Kontrolluntersuchung erschienen war. Die 3- und 6-Monate-Überlebensraten lagen somit in der TIPS-Gruppe bei 100 % bzw. 92 % und in der ET-Gruppe bei 100 % bzw. 83 % (n.s.).

Tabelle 15: Demographische, klinische und biochemische Charakteristika sowie systemische Kreislaufparameter bei Patienten vor TIPS-Implantation bzw. endoskopischer Therapie

	TIPS	Endoskopische Therapie
n (m / w)	24 (14 / 10)	24 (14 / 10)
Alter (Jahre)	52 (36 - 73)	53 (31 - 77)
Ätiologie der Zirrhose *	18 / 3 / 2 / 1	17 / 2 / 3 / 2
HVPG (mmHg)	27.7 ± 5.1	28.7 ± 4.9
Child-Grad (A / B / C)	4 / 13 / 7	6 / 12 / 6
Pugh-Punkte	8.8 ± 2.7	8.6 ± 2.8
Aszites **	9 / 4 / 0	7 / 3 / 1
Alkoholabstinenz im Verlauf (n)	14 / 18 (78%)	12 / 17 (71%)
Sepsis in Anamnese (n)	4	4
SBP in Anamnese (n)	7	6
HE in Anamnese (n)	8	9
HZV (l/min)	6.2 ± 1.9	6.5 ± 2.0
SVR (dyne•sec•cm ⁻⁵)	825 ± 231	795 ± 215
Serum-Bilirubin (µmol/L)	42 ± 23	37 ± 26
Quick (%)	63 ± 15	68 ± 14
Serum-Natrium (µmol/L)	133 ± 6	136 ± 5
GFR (ml/min)	87 ± 23	92 ± 21

Median, Bereich bzw. MW ± SD.

* Ätiologie der Leberzirrhose: alkoholisch / chronisch viral / primäre biliäre Zirrhose / kryptogen.

** Der Schweregrad des Aszites wurde mittels Sonographie in vier Stufen eingeteilt: „ausgeprägt“ (prall gespanntes Abdomen mit freier Flüssigkeit im gesamten Abdomen), „mittel“ (Aszitesflüssigkeit im Bereich der Flanken), „gering“ (Flüssigkeit nur perihepatisch, perisplenisch und im Bereich der Morison'schen Furche bzw. des Douglas-Raums), „kein Aszites“.

Normbereiche: Serum-Bilirubin < 17 µmol/l, Quick > 70 %, Serum-Natrium 134 – 148 mmol/L, GFR 100 – 150 ml/min.

Durch die TIPS-Implantation wurde der relative Pfortaderdruck signifikant von im Mittel 28 mmHg (Bereich: 14 - 43) auf 11 mmHg (Bereich: 4 - 15; minus $60 \pm 6 \%$, $p < 0,001$) gesenkt und blieb im Beobachtungszeitraum unverändert ($11,2 \pm 3,5$, $11,5 \pm 3,2$ und $11,3 \pm 3,1$ mmHg zum Zeitpunkt 1 Woche, 3 und 6 Monate nach TIPS; jeweils $p < 0,01$ vs. Basalwert). Der Shuntdurchmesser betrug im Mittel 10 mm (Bereich 8 - 12). Im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten änderten sich die systemischen Kreislaufparameter entsprechend den bekannten Verläufen. Es kam bei 10 / 13 Patienten zur vollständigen Elimination des vorbestehenden Aszites, der Pugh-Score verbesserte sich signifikant ($8,2 \pm 2,5$ bzw. $8,0 \pm 1,9$ zum Zeitpunkt 3 und 6 Monate nach TIPS; jeweils $p < 0,05$ vs. Basalwert), ebenso das Serum-Kreatinin sowie die GFR.

Tabelle 16: Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie und Parameter psychometrischer Testverfahren sowie der Latenzen des P300-Komplexes vor und nach TIPS-Implantation bzw. endoskopischer Therapie

		vor	nach 1 Woche	nach 1 Monat	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten
HE-Grad (n in 0 / 1 / 2 / 3 / 4) ¹⁾	TIPS	22/2/-/-/-	21/1/1/-/1	18/2/2/2/- ^a	15/2/4/3/- ^b	15/4/3/-/- ^a
	ET	18/2/3/1/- [*]	17/5/2/-/- [*]	21/2/1/1/- [*]	22/1/1/1/- ^{**}	19/1/1/-/- ^{**}
HE-Index	TIPS	0.38±0.07	0.41±0.08	0.45±0.10 ^a	0.42±0.08	0.40±0.08
	ET	0.36±0.08	0.34±0.06	0.34±0.06 [*]	0.35±0.07	0.34±0.07
Serum-Ammoniak (µmol/L)	TIPS	60 ± 18	64 ± 22	63 ± 19	69 ± 12	68 ± 10
	ET	66 ± 23	65 ± 16	61 ± 12	61 ± 10	58 ± 12
ZVT-B (sec)	TIPS	139 ± 48	133 ± 39	129 ± 37	130 ± 35	128 ± 30
	ET	135 ± 42	120 ± 37	121 ± 38	119 ± 36	121 ± 28
LNT (sec)	TIPS	140 ± 43	154 ± 34	148 ± 43	144 ± 37	133 ± 39
	ET	150 ± 51	155 ± 40	139 ± 38	136 ± 36	124 ± 27
N250 (msec)	TIPS	241 ± 32	252 ± 29	259 ± 26 ^a	268 ± 28 ^b	276 ± 25 ^b
	ET	251 ± 25	256 ± 24	251 ± 25	252 ± 24 [*]	247 ± 18 ^{**}
P300 (msec)	TIPS	344 ± 45	358 ± 44 ^a	362 ± 43 ^a	382 ± 41 ^b	391 ± 37 ^b
	ET	339 ± 40	352 ± 42 ^a	343 ± 33 [*]	341 ± 31 ^{**}	334 ± 29 ^{**}

MW ± SD.

¹⁾ Einteilung des HE-Grads nach Parsons-Smith (148).

Normbereiche: Serum-Ammoniak (venös) 35 - 60 µmol/L.

versus „vor TIPS“: ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$.

TIPS-Gruppe versus ET-Gruppe: ^{*} $p < 0,05$, ^{**} $p < 0,01$.

In der ET-Gruppe waren im Mittel eine dreimalige (Bereich: 2 - 6) endoskopische Therapie bis zur vollständigen Eradikation der Ösophagusvarizen erforderlich. Der Pugh-Score ($8,1 \pm 2,6$ und $7,8 \pm 1,8$ zum Zeitpunkt 3 und 6 Monate nach TIPS; jeweils $p < 0,05$ vs. Basalwert) und die GFR verbesserten sich ebenfalls signifikant, am ehesten bedingt durch die Alkoholabstinenz bei Patienten mit alkoholischer Genese ihrer Leberzirrhose.

Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage wiesen 2 / 24 Patienten (8 %) eine am ehesten durch eine kürzlich stattgehabte gastrointestinale Blutung bedingte manifeste HE Grad I auf. In den ersten drei Monaten nach TIPS-Implantation stieg die Rate der manifesten HE bis auf 37,5 % (9 / 24 Patienten, 16 Episoden, $p < 0,01$ versus Basalwert; Tabelle 16) an. Bei zwei Patienten wurde die HE wahrscheinlich getriggert durch einen Diätfehler bzw. die nicht durchgeführte Therapie mit Laktulose, während bei den anderen sieben die TIPS-Implantation den einzigen Risikofaktor für das Auftreten der HE darstellte. Bei 3 dieser 9 Patienten trat erstmalig eine HE-Episode auf („de novo“-HE). Alle HE-Episoden waren akute und kurzfristige Ereignisse mit erfolgreicher Therapie innerhalb von 5 Tagen (Laktuloseeinläufe, vorübergehende Eiweißrestriktion). Chronische Formen der HE wurde nicht beobachtet. Eine Reduktion des Shuntdurchmessers war bei keinem der Patienten erforderlich.

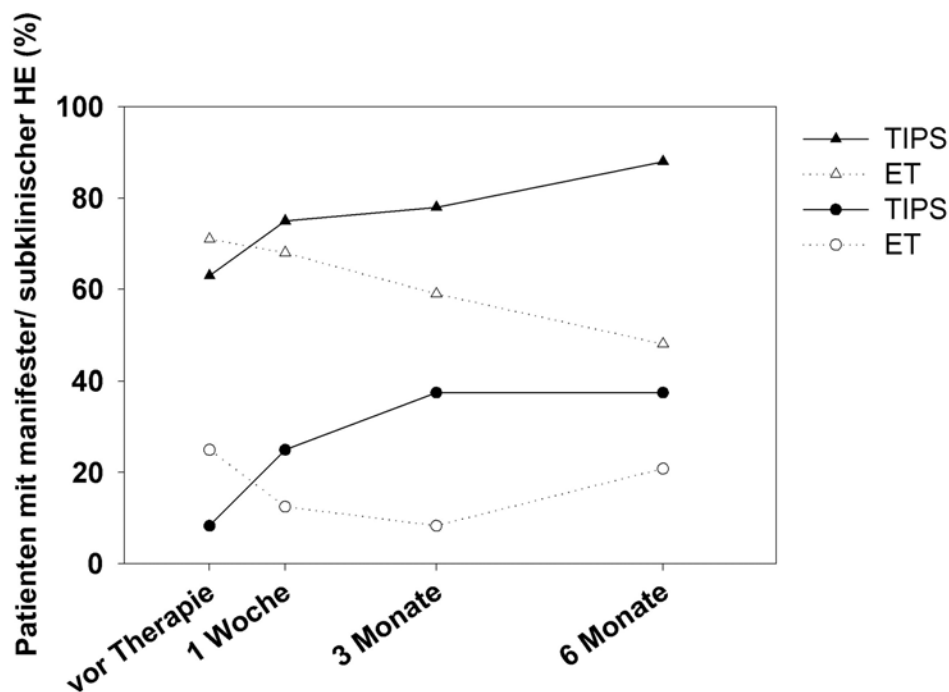


Abbildung 11: Prävalenz der manifesten und der subklinischen hepatischen Enzephalopathie vor und nach TIPS-Implantation bzw. endoskopischer Therapie im Beobachtungszeitraum. Patienten mit manifester (Kreise) oder subklinischer (Dreieck) hepatischer Enzephalopathie vor und nach TIPS-Implantation (geschlossene Symbole) bzw. endoskopischer Therapie (offene Symbole). TIPS versus ET: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Im Gegensatz dazu war bei 6 (25 %) bzw. 7 (29 %) Patienten der ET-Gruppe vor und 1 Woche nach endoskopischer Intervention eine HE bis Grad III aufgrund der stattgehabten gastrointestinalen Blutung zu dokumentieren ($p < 0,05$ versus TIPS-Gruppe). Der Anteil der Patienten mit HE nahm in dieser

Gruppe im Verlauf kontinuierlich ab. Die Prävalenz der manifesten HE bei Patienten mit TIPS im Vergleich zu endoskopisch behandelten Patienten betrug somit 1 Woche nach entsprechender Intervention: 12,5 % vs. 29 % ($p < 0,05$), nach 1 Monate 25 % vs. 12,5 ($p < 0,05$), nach 3 Monaten 37,5 % vs. 8 % ($p < 0,01$) und nach 6 Monaten 32 % vs. 5 % ($p < 0,01$; Tabelle 16, Abbildung 11).

Die Patienten mit manifester HE nach TIPS-Implantation hatten einen signifikant höheren Pugh-Score und eine höhere Anzahl an Ereignissen mit spontaner bakterieller Peritonitis und HE in der Anamnese als Patienten ohne Entwicklung einer HE nach TIPS (Tabelle 17). Der mittlere HVPG nach TIPS war gering, jedoch nicht signifikant niedriger bei den Patienten mit HE-Entwicklung (6 / 9 Patienten mit HVPG < 12 mmHg; Tabelle 18).

Tabelle 17: Demographische, klinische und biochemische Charakteristika sowie systemische Kreislaufparameter bei Patienten mit und ohne manifeste HE im Verlauf nach TIPS-Implantation

	HE	no HE
n (m / w)	9 (5 / 4)	15 (9 / 6)
Alter (Jahre)	53 (37 - 75)	55 (36 - 68)
Ätiologie der Zirrhose *	7 / 1 / - / 1	11 / 2 / 2 / -
HVPG (mmHg)	27.6 ± 4.4	26.9 ± 4.4
Shunt-Durchmesser (mm)	11.4 ± 1.6	10.2 ± 1.4 ¹⁾
Child-Grad (A / B / C)	1 / 5 / 3	3 / 9 / 3 ¹⁾
Pugh-Punkte	10.2 ± 2.8	7.9 ± 2.2 ²⁾
Aszites **	4 / 2 / 0	5 / 2 / 0
Alkoholabstinenz im Verlauf (n) ***	6 / 7	8 / 11
Sepsis in Anamnese (n)	2	2
SBP in Anamnese (n)	5	2 ²⁾
HE in Anamnese (n)	6	2 ²⁾
HZV (l/min)	6.0 ± 1.9	5.9 ± 2.0
SVR (dyne•sec•cm ⁻⁵)	723 ± 167	797 ± 205
Serum-Bilirubin (µmol/L)	48 ± 26	31 ± 20
Quick (%)	60 ± 16	68 ± 19
Serum-Natrium (µmol/L)	128 ± 3	136 ± 6 ³⁾
GFR (ml/min)	84 ± 28	89 ± 21

Median, Bereich bzw. MW ± SD.

* Ätiologie der Leberzirrhose: alkoholisch / chronisch viral / primäre biliäre Zirrhose / kryptogen.

** Der Schweregrad des Aszites wurde mittels Sonographie in vier Stufen eingeteilt: „ausgeprägt“ (prall gespanntes Abdomen mit freier Flüssigkeit im gesamten Abdomen), „mittel“ (Aszitesflüssigkeit im Bereich der Flanken), „gering“ (Flüssigkeit nur perihepatisch, perisplenisch und im Bereich der Morinson'schen Furche bzw. des Douglas Raums), „kein Aszites“.

*** bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose.

Normbereiche: Serum-Bilirubin < 17 µmol/l, Quick > 70 %, Serum-Natrium 134 – 148 mmol/L, GFR 100 – 150 ml/min.

TIPS-Patienten mit versus TIPS-Patienten ohne manifeste HE im Verlauf: ¹⁾ $p < 0,05$, ²⁾ $p < 0,01$, ³⁾ $p < 0,001$.

Tabelle 18: Klinische und biochemische Charakteristika sowie systemische Kreislaufparameter bei Patienten mit und ohne manifeste HE im Verlauf nach TIPS-Implantation

		vor	nach 1 Woche	nach 1 Monat	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten
Child-Grad (A / B / C)	HE	1 / 5 / 3	0 / 4 / 5	0 / 5 / 4	0 / 5 / 4	0 / 5 / 2
	keine HE	3 / 9 / 3 *	2 / 9 / 4 *	6 / 8 / 1 **	7 / 7 / 1 **	8 / 7 / 0 **
Pugh-Punkte	HE	10.2 ± 2.8	10.2 ± 2.5	9.4 ± 2.4 ^a	9.2 ± 2.5 ^a	9.0 ± 1.9 ^a
	keine HE	7.9 ± 2.2 **	8.5 ± 2.7 **	8.2 ± 2.7 *	8.1 ± 2.6 *	7.8 ± 1.8 **
CO (l/min)	HE	6.0 ± 1.9	7.8 ± 1.8 ^a	n.b.	6.6 ± 1.9	6.3 ± 1.7
	keine HE	5.9 ± 2.0	7.8 ± 1.6 ^a	n.b.	6.3 ± 2.2	6.0 ± 2.3
SVR (dyne•sec•cm ⁻⁵)	HE	723 ± 167	618 ± 238 ^a	n.b.	763 ± 160	810 ± 157
	keine HE	797 ± 205	657 ± 241 ^a	n.b.	803 ± 211	833 ± 207
HVPG (mmHg)	HE	27.6 ± 4.4	10.1 ± 2.6 ^b	n.b.	10.6 ± 2.1 ^b	10.9 ± 2.6 ^b
	keine HE	26.9 ± 4.4	11.4 ± 2.7 ^b	n.b.	11.8 ± 2.7 ^b	11.7 ± 2.8 ^b
Serum-Albumin (g/L)	HE	30 ± 7	31 ± 6	31 ± 6	30 ± 6	30 ± 7
	keine HE	35 ± 7	34 ± 5	34 ± 5	35 ± 5	35 ± 4
Serum-Bilirubin (µmol/L)	HE	48 ± 26	58 ± 24 ^a	58 ± 24	61 ± 20	62 ± 20
	keine HE	31 ± 20	40 ± 25 ^a	31 ± 12 *	29 ± 12 *	29 ± 12 **
Quick (%)	HE	60 ± 16	63 ± 13	58 ± 10	59 ± 12	52 ± 16
	keine HE	68 ± 19	64 ± 13	63 ± 12	66 ± 11	68 ± 12 *
Serum-Natrium (mmol/L)	HE	128 ± 3	129 ± 3	130 ± 2	131 ± 3	132 ± 3
	keine HE	136 ± 6 ***	136 ± 5 ***	137 ± 4 **	137 ± 4 **	138 ± 4 **
Serum-Kreatinin (µmol/L)	HE	85 ± 18	82 ± 21	78 ± 14	78 ± 14 ^a	78 ± 19 ^a
	keine HE	86 ± 20	85 ± 16 *	80 ± 12 ^a	76 ± 7 ^a	76 ± 8 ^a
GFR (ml/min)	HE	84 ± 28	90 ± 25 ^a	93 ± 17 ^a	97 ± 23 ^a	106 ± 24 ^b
	keine HE	89 ± 21	94 ± 16	97 ± 18 ^a	109 ± 18 ^a	113 ± 15 ^b

MW ± SD.

Normbereiche: Serum-Albumin 35 - 52 g/L, Serum-Bilirubin < 17 µmol/l, Quick > 70 %, Serum-Natrium 134 - 148 mmol/L, Serum-Kreatinin < 88 µmol/L, GFR 100 - 150 ml/min.

versus „vor TIPS“: ^a p<0,05, ^b p<0,01.

TIPS-Patienten mit versus TIPS-Patienten ohne manifeste HE im Verlauf: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Die Zeit-abhängigen Effekte einer TIPS-Implantation auf klinische Parameter, systemische und splanchnische Kreislaufparameter, Routinelaborparameter und Parameter der Nierenfunktion bei Patienten mit und ohne Entwicklung einer HE sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Serum-Ammoniakspiegel und der psychometrischen Tests nachweisen sowohl vor und nach TIPS-Implantation als auch zwischen der TIPS- und der ET-Gruppe bzw. zwischen den TIPS-Patienten mit und ohne Entwicklung einer HE (Tabelle 16 und 19).

Tabelle 19: Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie und Parameter psychometrischer Testverfahren sowie der Latenzen des P300-Komplexes bei Patienten mit und ohne manifeste HE im Verlauf nach TIPS-Implantation

		vor	nach 1 Woche	nach 1 Monat	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten
HE-Grad (n in 0 / 1 / 2 / 3 / 4) ¹⁾	HE	7/2/-/-/-	6/1/1/-/1	3/2/2/2/- ^a	-/2/4/3/- ^b	-/4/3/-/- ^b
	keine HE	15/-/-/-/-	15/-/-/-/- [*]	15/-/-/-/- ^{**}	15/-/-/-/- ^{***}	15/-/-/-/- ^{***}
HE-Index	HE	0.37±0.06	0.42±0.06	0.48±0.10 ^a	0.47±0.08 ^a	0.42±0.06
	keine HE	0.36±0.07	0.37±0.08	0.40±0.09 [*]	0.38±0.08 [*]	0.37±0.07
Serum-Ammoniak (µmol/L)	HE	67 ± 21	76 ± 24	78 ± 22	68 ± 20	56 ± 8
	keine HE	61 ± 15	55 ± 13	57 ± 13	57 ± 10	55 ± 9
ZVT-B (sec)	HE	138 ± 30	150 ± 29	145 ± 33	144 ± 31	152 ± 38
	keine HE	125 ± 30	134 ± 31	131 ± 25	122 ± 26	129 ± 22
LNT (sec)	HE	155 ± 38	172 ± 44	163 ± 36	159 ± 34	170 ± 35
	keine HE	149 ± 42	149 ± 46	145 ± 29	147 ± 25	146 ± 26
N250 (msec)	HE	267 ± 23	271 ± 22	283 ± 23 ^a	290 ± 20 ^b	294 ± 25 ^b
	keine HE	233 ± 29 [*]	236 ± 26 [*]	238 ± 24 ^{**}	243 ± 26 ^{**}	249 ± 18 ^{**}
P300 (msec)	HE	359 ± 26	378 ± 29 ^a	388 ± 38 ^a	411 ± 26 ^b	420 ± 35 ^b
	keine HE	332 ± 38 [*]	329 ± 43 ^{**}	333 ± 42 ^{**}	346 ± 38 ^{***}	344 ± 31 ^{**}

MW ± SD.

¹⁾ Einteilung des HE-Grads nach Parsons-Smith (148).

Normbereiche: Serum-Ammoniak (venös) 35 - 60 µmol/L.

versus „vor TIPS“: ^a p<0,05, ^b p<0,01.

TIPS-Patienten mit versus TIPS-Patienten ohne manifeste HE im Verlauf: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Vor Therapie ließ sich in Abhängigkeit vom eingesetzten Untersuchungsverfahren (ZVT-B, LNT oder P300-Potential) in der TIPS-Gruppe bei 6, 8 und 15 Patienten (25 %, 33 %, 63 %) und in der ET-Gruppe bei 9, 8 und 17 Patienten (38 %, 33 %, 71 %) eine subklinische hepatische Enzephalopathie nachweisen. In der TIPS-Gruppe nahm die Prävalenz der SHE gemessen mittels des P300-Potentials bis auf 88 % (Zeitpunkt 6 Monate) zu, im Gegensatz dazu nahm sie in der ET-Gruppe bis auf 48 % ab ($p < 0,01$; Abbildung 11). Während die absoluten basalen N250- und P300-Latenzen zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich waren, stiegen sie im Verlauf nach TIPS-Implantation signifikant an (Tabelle 16, Abbildung 12).

Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Entwicklung einer HE nach TIPS-Implantation zeigte sich bereits vor der entsprechenden Intervention eine signifikante Verlängerung der N250- und P300-Latenzen in der erstgenannten Gruppe. Bei 6 / 9 Patienten mit manifester HE im Verlauf lagen die Ausgangswerte für die P300-Latenzen oberhalb des Normbereichs. Während bei den Patienten ohne Entwicklung einer HE nach TIPS die N250- und P300-Latenzen unverändert blieben, stiegen sie bei den Patienten mit HE signifikant weiter an (Tabelle 19, Abbildung 13).

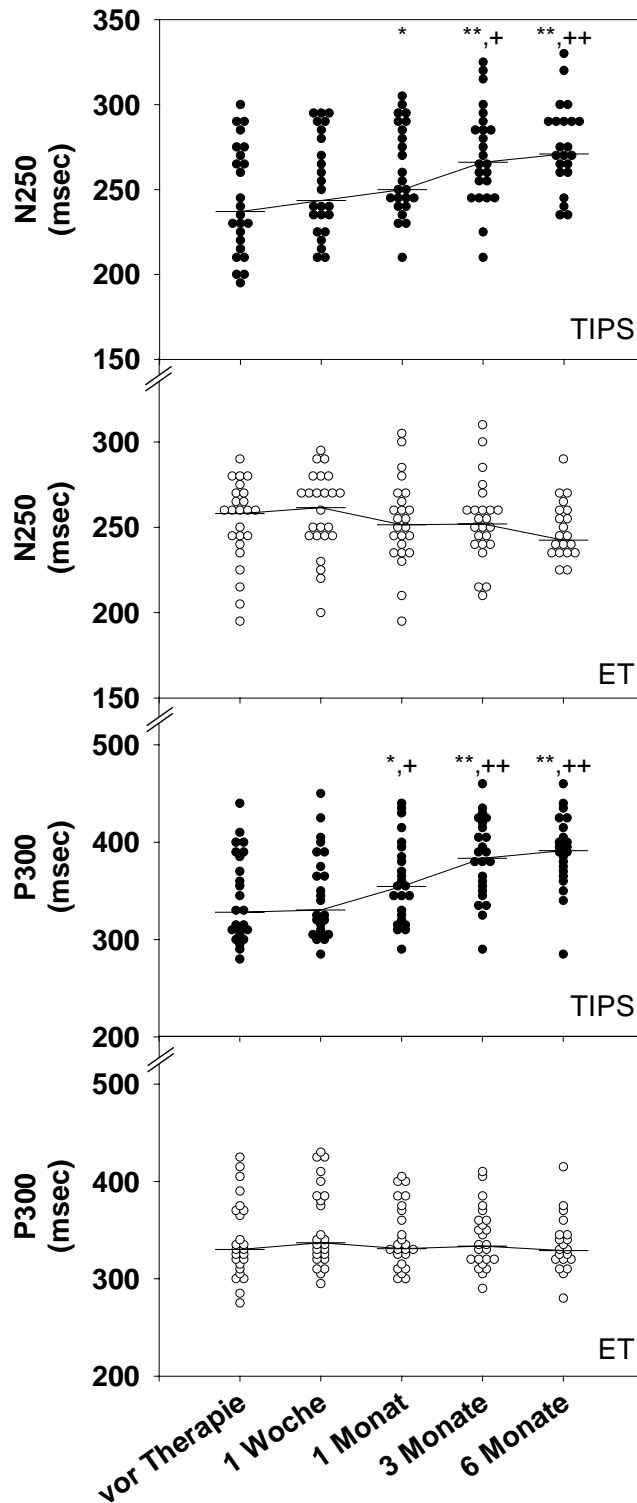


Abbildung 12: N250- bzw. P300-Latenzen bei jeweils 24 Patienten vor sowie 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate nach TIPS-Implantation (geschlossene Kreise) bzw. endoskopischer Therapie (ET, offene Kreise; dicke Linie = jeweilige Medianwerte).

N250 vor versus nach TIPS: nach 1 Woche (n.s.), nach 1 Monat ($p < 0,05$), nach 3 und 6 Monaten (jeweils $p < 0,01$). **N250 vor versus nach ET:** zu jedem Zeitpunkt (jeweils n.s.). **N250 TIPS versus ET:** nach 1 Woche und nach 1 Monat (jeweils n.s.), nach 3 Monaten ($p < 0,05$) und 6 Monaten ($p < 0,01$).

P300 vor versus nach TIPS: nach 1 Woche und nach 1 Monat (jeweils $p < 0,05$), nach 3 und 6 Monaten (jeweils $p < 0,01$). **P300 vor versus nach ET:** nach 1 Woche ($p < 0,05$), zu den anderen Zeitpunkt (jeweils n.s.). **P300 TIPS versus ET:** nach 1 Woche (n.s.), nach 1 Monat ($p < 0,05$), nach 3 und 6 Monaten (jeweils $p < 0,01$).

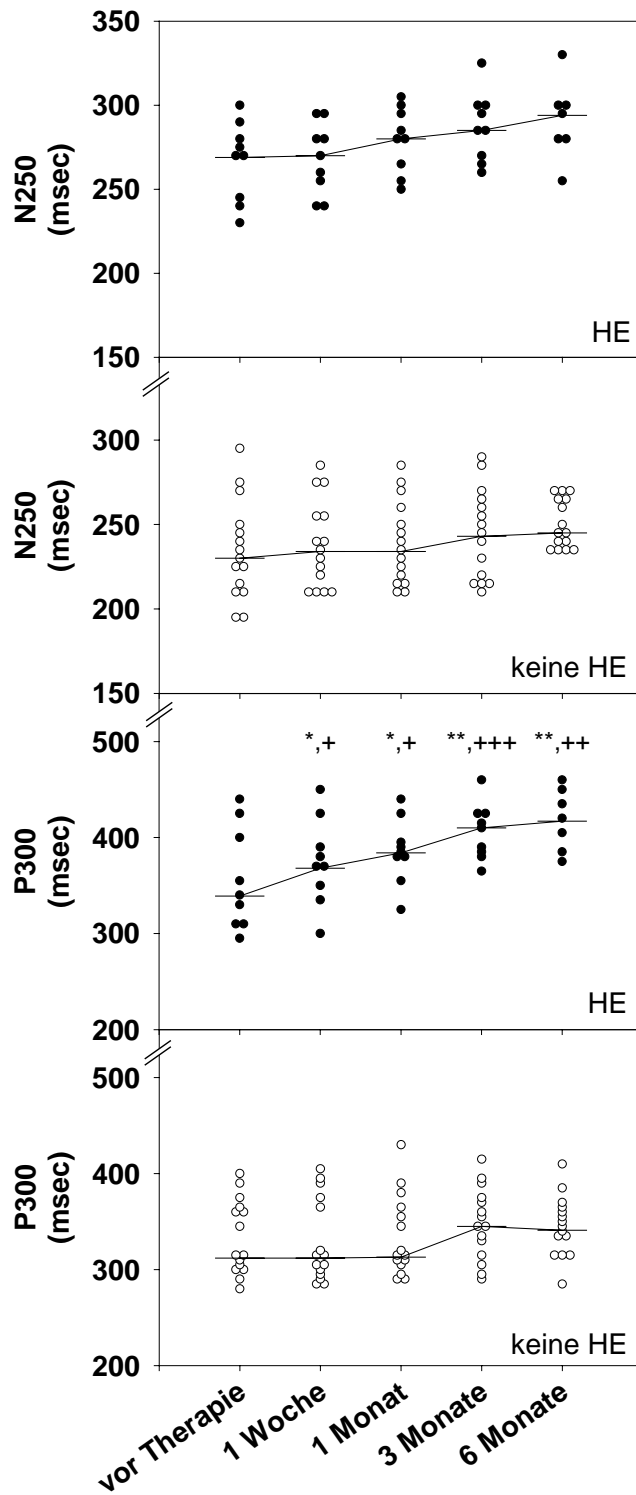


Abbildung 13: N250- bzw. P300-Latenzen vor sowie 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate nach TIPS-Implantation bei 9 Patienten mit Entwicklung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie (geschlossene Kreise) bzw. 15 Patienten ohne manifeste HE (offene Kreise; dicke Linie = jeweilige Medianwerte) nach TIPS-Implantation.

N250 vor versus nach TIPS bei Patienten mit manifester HE: nach 1 Woche (n.s.), nach 1 Monat ($p < 0,05$), nach 3 und 6 Monaten (jeweils $p < 0,01$). **N250 vor versus nach TIPS bei Patienten ohne manifeste HE:** zu jedem Zeitpunkt (jeweils n.s.). **N250 mit versus ohne manifeste HE:** vor und nach 1 Woche (jeweils $p < 0,05$), nach 1 Monat, nach 3 und 6 Monaten (jeweils $p < 0,01$).

P300 vor versus nach TIPS bei Patienten mit manifester HE: nach 1 Woche und nach 1 Monat (jeweils $p < 0,05$), nach 3 und 6 Monaten (jeweils $p < 0,01$). **P300 vor versus nach TIPS bei Patienten ohne manifeste HE:** zu jedem Zeitpunkt (jeweils n.s.). **P300 mit versus ohne manifeste HE:** vor ($p < 0,05$), nach 1 Woche und 1 Monat (jeweils $p < 0,01$), nach 3 Monaten ($p < 0,001$) und nach 6 Monaten ($p < 0,01$).

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer manifesten HE war in den ersten drei Monaten nach TIPS signifikant höher als nach endoskopischer Therapie (59 vs. 23 %; $p = 0,02$). Im Rahmen der univariaten Analyse waren folgende Parameter signifikant mit dem Auftreten einer manifesten HE nach TIPS assoziiert: Alter ($p < 0,05$), Child-Pugh-Score ($p < 0,01$), Shuntdurchmesser ($p < 0,05$), spontane bakterielle Peritonitis bzw. HE in der Anamnese ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$), Serum-Natrium ($p < 0,01$), Serum-Bilirubin ($p < 0,02$) und basale N250- bzw. P300-Latenz (jeweils $p < 0,05$). Andere Variablen wie Geschlecht ($p = 0,83$), alkoholische Genese der Lebererkrankung ($p = 0,43$), hepatofugaler versus hepatopetaler intrahepatischer Pfortaderfluss ($p = 0,48$), pathologischer HE-Index ($p = 0,21$), pathologischer ZVT-B bzw. LNT ($p = 0,13$ bzw. $p = 0,17$) und Ausmaß der portalen Drucksenkung ($> 50\%$ versus $< 50\%$; $p = 0,57$) waren nicht mit dem Auftreten einer nachfolgenden HE korreliert.

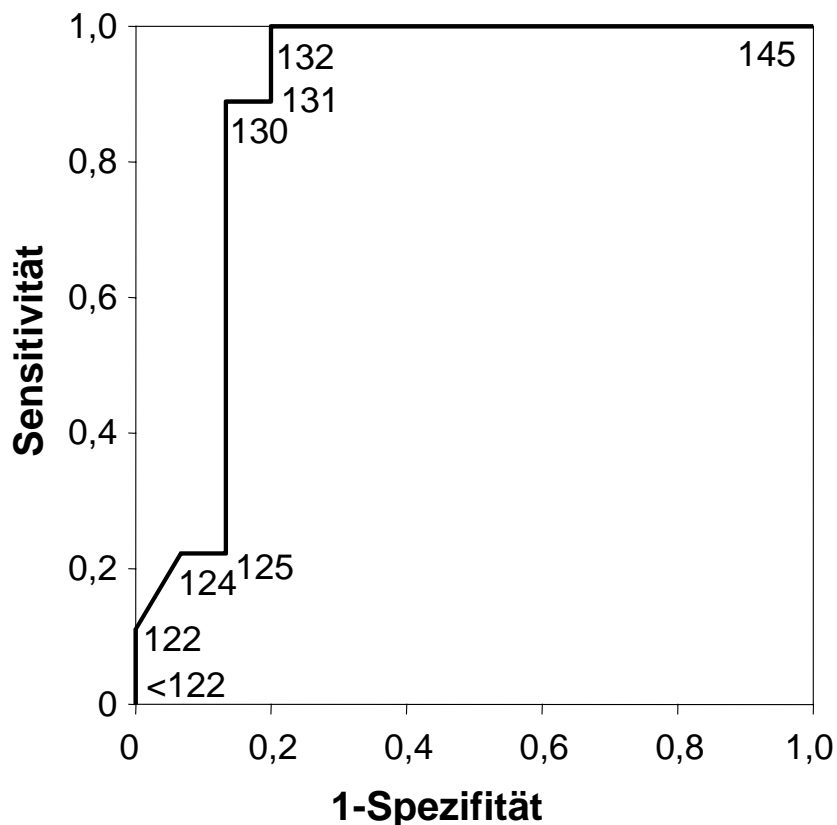


Abbildung 14: Receiver-operator-characteristic curve (ROC-Kurve; Sensitivität = richtig positiv versus [1- Spezifität] = falsch positiv) für die basalen Serum-Natriumwerte (= vor TIPS) zur Vorhersage der Entwicklung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Implantation.

$AUC_{ROC} = 0,885$; $n = 24$; Diskriminationspunkt: $Na = 132$ mmol/L.

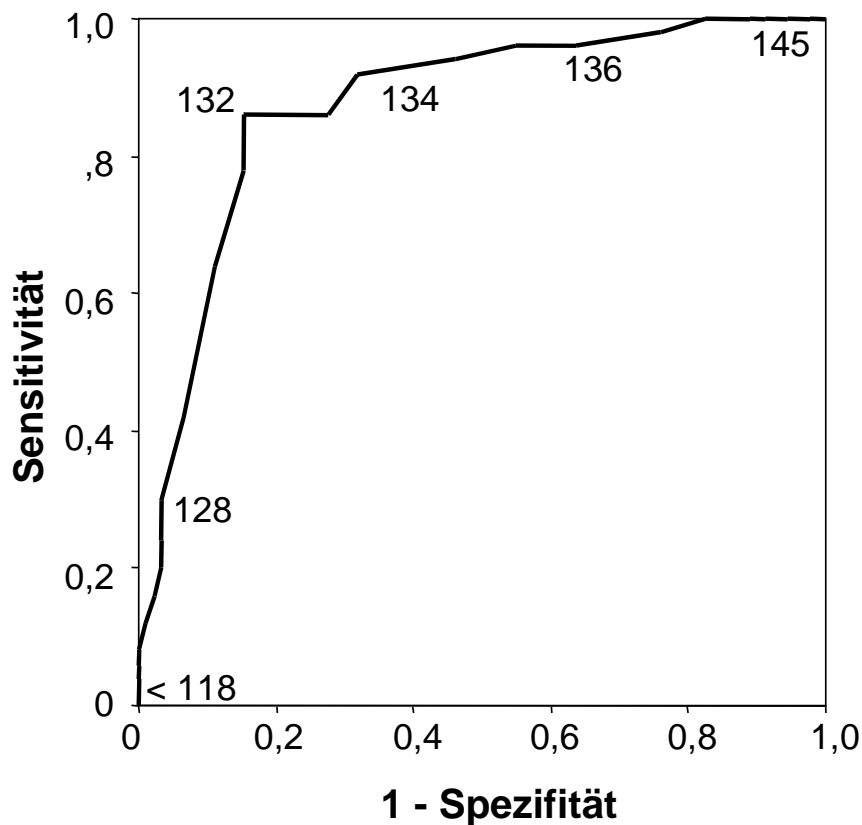


Abbildung 15: Receiver-operator-characteristic curve (ROC-Kurve; Sensitivität = richtig positiv *versus* [1- Spezifität] = falsch positiv) für die basalen Serum-Natriumwerte (= vor TIPS) zur Vorhersage der Entwicklung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Implantation.

AUC_{ROC} = 0,873; n = 141; Diskriminationspunkt: Na = 132 mmol/L.

Nach Eingabe der in der univariaten Analyse prognostisch relevanten Variablen in das Modell der multivariaten Analyse ließ sich die Entwicklung einer manifesten HE nach TIPS-Implantation nur durch eine in der Anamnese vorliegende frühere HE (coefficient: 3,83, Hazard: 8,14, $p < 0,001$) und durch den basalen Serum-Natriumspiegel (coefficient: 1,92, Hazard: 3,72, $p = 0,03$) signifikant vorhersagen. Dabei ist der basale Serum-Natriumwert aufgrund seiner hohen richtig-positiven und niedrigen falsch-negativen Rate zwischen 130 – 132 mmol/L in der Receiver-operator-characteristic curve (ROC-Kurve) exzellent zur Vorhersage einer manifesten HE nach TIPS-Implantation geeignet (Abbildung 14). Um die Verlässlichkeit dieses prognostischen Parameters zu überprüfen, untersuchten wir weitere 141 Patienten mit TIPS-Implantation wegen rezidivierender Varizenblutung bzw. therapierefraktärem Aszites. Bei einem Diskriminationspunkt für den Serum-Natriumwert von 132 mmol/L konnte dieser Parameter mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 81 % die Entwicklung einer HE nach TIPS-Implantation vorhersagen (Abbildung 15).

5.4.2 Auswirkungen der TIPS-Implantation auf die Hirnfunktion - *Diskussion*

Die Daten der vorliegenden prospektiven Arbeit dokumentierten manifeste HE-Episoden bei über einem Drittel der Patienten (37,5 %; 12,5 % mit de novo HE) innerhalb der ersten 3 Monate nach TIPS. Da im Allgemeinen eine TIPS-Anlage bei Patienten mit Varizenblutung(en) nur nach Versagen anderer Therapieoptionen empfohlen wird (sog. second line therapy; 31), wurde in dieser Arbeit keine randomisierte Vergleichsgruppe, sondern eine nach Alter- und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe mit ausschließlich endoskopisch behandelten Patienten untersucht. In dieser letztgenannten Gruppe fand sich keine signifikante Änderung der kumulativen HE-Rate im gesamten Beobachtungszeitraum. Dieses Ergebnis wird durch die Metaanalyse mehrerer randomisierter kontrollierter klinischer Studien bestätigt, deren Auswertung eine signifikant niedrigere postinterventionelle HE-Rate nach endoskopischer Therapie im Vergleich zum TIPS ergab (18,7 % vs. 34,0 %; 146). Bereits im 6-monatigen Zeitraum vor Shuntanlage wiesen 33 % der TIPS-Kandidaten Episoden einer klinisch manifesten HE auf. Da diese Informationen jedoch von Familienmitgliedern oder den behandelten Hausärzten stammen, sind sie zwangsläufig als retrospektive Datenerfassung zu werten. Die wirkliche Rate manifester HE-Episoden vor der Intervention wurde somit wahrscheinlich eher unterschätzt.

Im Gegensatz zu früheren Studien, in denen über eine Gabe von Laktulose nur bei Bedarf berichtet wurde (37, 41, 101, 133, 177, 188, 195), erhielten die Patienten in dieser Arbeit Laktulose bereits prophylaktisch 7 Tage vor Stentimplantation, um identische Untersuchungsbedingungen vor und nach TIPS zu gewährleisten und um andere den mentalen Status beeinflussende Faktoren außer der TIPS-Anlage selbst zu vermeiden. Für Laktulose wurde eine Verbesserung des mentalen Status, der subklinischen HE, der arteriellen Ammoniakspiegel sowie von EEG-Veränderungen bei Patienten mit chronischer HE dokumentiert (139, 199). Somit ist von einer signifikant erhöhten Prävalenz manifester HE-Episoden nach TIPS-Anlage trotz der prophylaktischen Gabe von Laktulose auszugehen (Tabelle 16).

Die nach TIPS-Anlage auftretenden Episoden einer HE waren akute Ereignisse und durch eine intensiviertere Therapie mit vorübergehender Eiweißrestriktion und zusätzlicher Verabreichung von Laktuloseeinläufen suffizient zu behandeln. Chronische Formen einer HE traten in der vorliegenden Studie nicht auf, wurden aber von anderen Arbeitsgruppen in bis zu 10 % (99, 175, 177) und mehr (116, 141, 209) der Patienten mit TIPS gesehen. Nach chirurgischer Shuntanlage ist eine chronische HE bei 20 – 30 % der Patienten ein notorisches Problem (113, 170, 193). Die hohe Prävalenz ist am wahrscheinlichsten durch große Shuntdurchmesser (15 – 20 mm) verursacht (193). Der Einsatz kleinlumiger Gefäßprothesen (z.B. 8 mm portocavaler H-Shunt) reduziert signifikant das Risiko einer chronischen HE (91, 170). In dieser Auswertung war der Shuntdurchmesser bei den 9 Patienten mit Entwicklung einer HE nach TIPS gering aber signifikant größer als bei den 15 Patienten ohne postinterventionelle HE (Tabelle 17). Der Shuntdurchmesser war auch ein prädiktiver Faktor in der

univariaten Analyse. Im Gegensatz dazu konnten Sanyal et al. (185) einen Einfluss des Shuntdurchmessers auf die Entwicklung einer postinterventionellen HE nicht nachweisen.

Im Rahmen der univariaten Analyse wurden noch weitere signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer manifesten HE nach TIPS identifiziert. In Übereinstimmung mit anderen Berichten (98, 175, 185), war eine HE-Episode bereits vor TIPS der stärkste prädiktive Faktor für das Auftreten einer HE nach TIPS. Zusätzlich wurden eine schlechte Leberfunktion (Child-Grad C versus A und B), das Alter, eine spontane bakterielle Peritonitis in der Vergangenheit sowie pathologische Ergebnisse im Zahlenverbindungstest Typ B und in den Latenzzeiten der N250- und P300-Potentiale vor Shuntanlage als signifikante HE-Risikofaktoren in dieser und in anderen Arbeiten ermittelt (37, 140, 175, 185, 207). Zusätzlich war in der vorliegenden Analyse der Serum-Natriumwert ein signifikanter Prädiktor einer postinterventionellen HE. In anderen Studien war dies entweder nicht analysiert oder nicht beobachtet worden (37, 41, 71, 99, 101, 133, 140, 175, 177, 185, 188, 195). Dies beruht wahrscheinlich auf der in diesen Studien fehlenden oder geringen Anzahl an Patienten mit signifikanter Aszitesmenge und dann häufig begleitend niedrigen Serum-Natriumwerten (181). Tatsächlich lag bei 13 / 24 TIPS-Patienten eine gering- bis mittelgradige Menge Aszites zum Zeitpunkt der Intervention vor (Tabelle 15). Als weitere prädiktive Risikofaktoren einer HE wurden eine nicht-alkoholische Ursache der Leberzirrhose (177, 207), weibliches Geschlecht (207) und eine gastrointestinale Blutung in der Vergangenheit (177) beschrieben. Hämodynamische Faktoren (z.B. hepatofugaler versus hepatopetaler Fluss in den intrahepatischen Pfortaderästen und das Ausmaß der Drucksenkung des HVPG durch den TIPS) hatten weder in früheren noch in der vorliegenden Untersuchung einen diesbezüglichen prädiktiven Wert (175, 207).

In der multivariaten Analyse ließ sich die Entwicklung einer manifesten HE nach TIPS-Implantation nur durch eine in der Anamnese vorliegende frühere HE und durch den basalen Serum-Natriumspiegel signifikant vorhersagen. Auch dies war in anderen Untersuchungen nicht beobachtet worden (37, 41, 71, 99, 101, 133, 140, 175, 177, 185, 188, 195). Aufgrund der in zwei unabhängigen Patientenpopulationen nachgewiesenen hohen richtig-positiven und niedrigen falsch-negativen Rate scheint ein Serum-Natriumwert von 132 mmol/L ein exzellenter Parameter zur Vorhersage einer manifesten HE nach TIPS-Implantation zu sein (Receiver-operator-characteristic curve, ROC-Kurve; Abbildung 14 und 15). Außer in lebensbedrohlichen Situationen sollte deshalb bei Patienten mit dokumentierter HE in der Vergangenheit und/oder einem Serum-Natrium < 132 mmol/L von einer TIPS-Anlage Abstand genommen werden.

Die Zahl der Patienten mit HE nach TIPS stieg innerhalb der ersten drei Monate steil an, während später auftretende HE-Episoden in der Regel Rezidive waren (37, 41, 71, 101, 133, 140, 157, 175, 177, 185, 188, 195, 207). Eine später als drei Monate nach TIPS-Implantation neu auftretende („de novo“) HE ist offenbar sehr selten (140). Ähnliche Beobachtungen liegen nach chirurgisch angelegten portosystemischen Shunts vor (90, 91, 113, 170, 193). Als wahrscheinliche Erklärung muss der

sofortiger Shunt-induzierte Übertritt der aus dem Magen-Darmtrakt-stammenden Neurotoxine (z.B. Ammoniak) in den systemischen Kreislauf, gefolgt von entsprechenden Auswirkungen auf das Zentralnervensystem, diskutiert werden. So war bei 13 / 16 HE-Episoden innerhalb der ersten drei Monate (7 / 9 Patienten) die Shunt-Anlage der einzige nachweisbare Faktor.

Eine positive Definition der subklinischen HE fehlt ebenso wie ein oder mehrere akzeptierte und standardisierte Untersuchungsverfahren. Das Armamentarium zur Diagnose einer niedriggradigen und subklinischen HE ist vielfältig: psychometrische Tests verschiedener Art, Computerpsychometrie, N250- und P300-Potentiale nach visueller oder akustischer Reizevokation und klinische Zeichen einer niedriggradig manifesten Enzephalopathie. Alle diese Tests weisen verschiedene Sensitivitäten und Spezifitäten auf und sind teilweise apparativ sehr aufwendig. Insbesondere die einfachen psychometrischen Tests (Zahlenverbindungstest, Liniennachfahrttest) haben das Problem eines möglichen Trainingseffektes bei wiederholter Anwendung. Unter Anwendung dieser psychometrischen Tests (ZVT-B, LNT) wurde in der vorliegenden und zwei weiteren Arbeiten eine Prävalenz der SHE zwischen 25 – 38 % ermittelt (2, 81). Als quantifizierbares und vergleichsweise einfaches, nicht einem Lerneffekt unterliegendes Testsystem wurde kürzlich die „kritische Flickerfrequenz“, d.h. die Frequenz, bei der – von höheren Frequenzen absteigend – ein gepulstes Licht nicht mehr durch Fusion als Dauerlicht, sondern als Folge einzelner Lichtimpulse wahrgenommen wird, bei Patienten mit Leberzirrhose evaluiert. Die Methode unterscheidet perfekt Patienten mit niedriggradiger klinisch manifester Enzephalopathie von solchen ohne Enzephalopathie (Goldstandard: Computerpsychometrie), identifiziert jedoch nur 55 % der Patienten mit bekannter SHE (104). Erfahrungen bei Patienten vor und nach TIPS-Implantation liegen mit diesem noch nicht allgemein verfügbaren Messverfahren nicht vor. Aufgrund der niedrigen Sensitivität beim Nachweis einer SHE bzw. niedriggradigen HE wurde auf die Aufzeichnung und Auswertung von EEG-Ableitungen vor und nach TIPS-Anlage verzichtet (99, 140, 220).

Bisher wurden nur in wenigen Studien die Patienten systematisch mit psychometrischen Testverfahren (ZVT-B, LNT) hinsichtlich der Prävalenz einer SHE nach Shuntanlage untersucht. Dabei sind sowohl eine Verschlechterung des Erinnerungs- und Abstraktionsvermögens nach chirurgischem Shunt (58) und nach TIPS (99) als auch ein unveränderter Befund in den psychometrischen Tests nach chirurgischem Shunt (102, 159) und nach TIPS (185) beschrieben worden. In einer Arbeit wurde bei separater Analyse der einzelnen psychometrischen Tests keine Veränderung 6 Monate nach TIPS festgestellt, während ein Summationswert, welcher all diese Testverfahren berücksichtigte, zu diesem Untersuchungszeitpunkt signifikant erniedrigt war (108). In der vorliegenden Arbeit zeigten der ZVT-B und der LNT keine signifikanten Änderungen im Verlauf nach TIPS (Tabelle 16 und 19) und unterschieden im weiteren Verlauf auch nicht zwischen Patienten mit und ohne manifeste HE-Episoden. Dies wird durch zwei weitere Untersuchungen bestätigt, die nach TIPS-Implantation unveränderte Ergebnisse in den psychometrischen Testverfahren (185) bzw. nur eine vorübergehende Änderung einfacher und komplexer Reaktionstests (140) zeigten.

Die vorliegende Arbeit untersuchte zum ersten Mal die zerebrale Funktion von Patienten vor und nach TIPS mit speziellen elektrophysiologischen Methoden. Die N250- und P300-Potentiale beinhalten als elektrophysiologische Marker eines kognitiven Prozesses die Differenzierung und Evaluierung der Stimuli und zeigen, obwohl nicht spezifisch für eine HE, eine exzellente Sensitivität in der Entdeckung früher zerebraler Dysfunktionen bei Patienten mit Leberzirrhose (109). Basierend auf den Ergebnissen der P300-Potentiale lag die Prävalenz der SHE vor Therapie in der TIPS-Gruppe bei 63 % und in der ET-Gruppe bei 71 %. Diese Werte liegen um das zwei- bis dreifache über den Ergebnissen, die in den psychometrischen Tests ermittelt wurden. Dass die SHE von klinischer Relevanz ist, wurde durch die Verschlechterung verschiedener alltäglicher Aufgaben und Leistungen bei diesen Patienten gezeigt (80). Nach TIPS-Anlage kam es zu einer signifikanten Zunahme der N250- und P300-Latenzen im Vergleich sowohl zu den Basalwerten als auch zur Kontrollgruppe mit endoskopischer Therapie. Die Prävalenz der SHE stieg nach TIPS auf ca. 90 % an (Tabelle 16 und 19, Abbildung 12).

Die vorliegende Arbeit zeigte auch zum ersten Mal, dass verlängerte N250- und P300-Latenzen bei Patienten vor geplantem TIPS einen signifikanten prädiktiven Faktor für die Entwicklung einer HE nach TIPS-Anlage darstellten. Mit psychometrischen Testverfahren war eine solche Vorhersage nicht möglich. In einer anderen Studie an 116 konsekutiv untersuchten Patienten mit Leberzirrhose wurde der prognostische Wert des Vorliegens einer SHE hinsichtlich der Entwicklung einer manifesten HE sowie für das Überleben untersucht. Dabei wiesen 25 Patienten mit SHE (Analyse mittels ZVT Typ A, Zahlen-Symboltest und EEG-Spektralanalyse) signifikant häufiger Episoden einer manifesten HE auf. Die Überlebensraten für Patienten mit und ohne SHE waren identisch und wurden von der Child-Pugh-Klassifikation bestimmt. Die Child-Pugh-Klassifikation war der SHE bei der Vorhersage der Entwicklung einer HE überlegen (88). Die hohe Rate bereits präinterventionell pathologisch verlängerter P300-Latenzen bei Patienten, welche nach TIPS eine manifeste HE entwickeln, legen die Vermutung nahe, dass die visuellen P300-Potentiale eher Störungen einer frühen Enzephalopathie und der Entwicklung einer manifesten HE reflektieren als die konventionellen psychometrischen Testverfahren, wenigstens in der klinischen Situation eines portosystemischen Shunts.

6. Literatur

- 1 Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 269 – 276.
- 2 Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemolo R, Caregaro L, Merkel C, Gerunda G, Gatta A. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999; 29: 1662 – 1667.
- 3 Angeli R, Volpin R, Gerunda G, Crighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690 - 1697.
- 4 Antonini M, Della Rocca G, Pugliese F, Pompei L, Maritti M, Coccia C, Gasparetto A, Cortesini R. Hemodynamic and metabolic effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) during anesthesia for orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1996; 9: 403 - 407.
- 5 Ariyan S, Sweeny T, Kerstein MD. The hepatorenal syndrome: recovery after portacaval shunt. *Ann Surg* 1975; 181: 847 – 849.
- 6 Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164 – 176.
- 7 Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994; 19: 129 – 132.
- 8 Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Hargreaves GM, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 987 – 992.
- 9 Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, Delvart V, Danaoui M, Samuel D, Bismuth H. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 590 - 597.
- 10 Balzer C, Lotterer E, Kleber G, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for bleeding angiodysplasia-like lesions in portal hypertensive colopathy. *Gastroenterology* 1998; 115: 167 - 172.
- 11 Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, Salcedo M, Molinero L-M. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609 – 615.
- 12 Baron A, Gulberg V, Sauter G, Waggershauer T, Reiser M, Gerbes AL. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on quantitative liver function tests. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 2315 – 2321.

- 13 Bass NM, Yao FY. Portal hypertension and variceal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and liver disease – Pathophysiology, diagnosis and management*. 7th edition, Band II, Philadelphia, Saunders, 2002: 1487 – 1515.
- 14 Bataller R, Ginès P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 233 – 248.
- 15 Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, Gasbarrini G. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 12: 207 - 216.
- 16 Bernardi M, Laffi G, Salvaguini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, Trevisani F, Gasbarrini N, Naccarato R, Gentilini P. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993; 13: 156 – 162.
- 17 Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 23 – 34.
- 18 Bircher J. Quantitative assessment of deranged hepatic function: a missed opportunity? *Semin Liver Dis* 1983; 3: 275 - 284.
- 19 Bircher J, Lotterer E, von Knebel D. Quantitative liver function tests. In: *Systemic and quantitative hepatology - pathophysiological and methodological aspects*. G. Molino, P. Avagnina (Eds.). Masson S.p.A., Milano, 1990; pp 213 - 225.
- 20 Blum U, Haag K, Rössle M, Ochs A, Gabelmann A, Boos S, Langer M. Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis. Treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis. *Radiology* 1995; 195: 153 – 157.
- 21 Blum U, Rössle M, Haag K, Ochs A, Blum HE, Hauenstein KH, Astinet F, Langer M. Budd-Chiari syndrome: Technical, hemodynamic, and clinical results of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1995; 197: 805 – 811.
- 22 Bosch J, Groszmann RJ. Measurement of azygos venous blood flow by a thermal dilution technique: an index of blood flow through gastroesophageal collaterals in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 424 - 429.
- 23 Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Rigau J, Rodés J. Measurement of azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1985; 1: 125 - 139.
- 24 Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Sem Liver Dis* 1986; 6: 309 - 317.
- 25 Bosch J, Pizcueta MP, Fernandez M, Feu F, Cirera I, Luca A, Garcia-Pagan JC. Hepatic, splanchnic and systemic haemodynamic abnormalities in portal hypertension. *Baillières Clin Gastroenterol* 1992; 6: 425 – 436.

- 26 Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134 – 139.
- 27 Boyer TD, Henderson JM. Portal hypertension and bleeding esophageal varices. In: Zakim D, Boyer TD. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 3rd ed. Saunders, Philadelphia 1996; 720 – 763.
- 28 Boyer TD. Pharmacologic treatment of portal hypertension: past, present and future. *Hepatology* 2001; 34: 834 - 839.
- 29 Boyer TD, Henderson JM. Portal hypertension and bleeding esophageal varices. In *Hepatology: a textbook of liver disease*, eds Zakim D and Boyer TD. Saunders, Philadelphia 2002, 581 - 629.
- 30 Boyer TD, Vargus EV. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. In *Schiff's diseases of the liver*, eds Schiff ER, Sorrell MF and Maddrey WC. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia 2003, 369 - 382.
- 31 Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003; 124: 1700 – 1710.
- 32 Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudi D, Geoffroy P, Lebrec D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic hemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 1204 - 1209.
- 33 Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. 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.
- 34 Brensing KA, Raab P, Textor J, Gorich J, Schiedermaier P, Strunk H, Paar D, Schepke M, Sudhop T, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Prospective evaluation of a clinical score for 60-day mortality after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 723 – 731.
- 35 Bureau C, Carlos J, Pagan G, Layrargues GP, Otal P, Chabbert V, Ranguel T, Cortez C, Perreault P, Peron JM, Gonzalez-Abraldes J, Bouchard L, Bilbao JI, Bosch J, Rousseau H, Ranguel T, Vinel JP, Purpan T. The use of polytetrafluoroethylene (PTFE) covered stents improves the patency of TIPS: results of a randomized study (abstr). *Hepatology* 2002 ;36: 101A.
- 36 Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 457 - 473.
- 37 Cabrera J, Maynar M, Granados R, Gorriz E, Reyes R, Pulido-Duque JM, Rodriguez San Roman JL, Guerra C, Kravetz D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 110: 832 - 839.

- 38 Canizares RB, Rodriguez-Laiz JM, Martin MC, Belda AE, Alonso F, Roldan F, Castro L, Arrequi E, Ricote G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with the Strecker stent for control of refractory acute and chronic variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 285 – 293.
- 39 Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, Escorsell A, Rodriguez-Laiz JM, Gilibert R, Feu F, Schorlemer C, Echenagusia A, Rodés J. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114:1296 - 1303.
- 40 Castells A, Salo J, Planas R, Quer JC, Gines A, Boix J, Gines P, et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 1994; 20: 584 – 591.
- 41 Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, Koch J, Gordon R, Sandhu J, Morgan DR, Ostroff JW, Roche D, Bacchetti P, LaBerge J, Lake JR, Somberg K, Doherty C, Davila M, McQuaid K, Wall SD. Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 858 - 865.
- 42 Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, Boyer TD. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000; 118: 138 – 144.
- 43 Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998; 114: 981 - 987.
- 44 Colapinto RF, Stronell RD, Birch SJ, Langer B, Blendis LM, Greig PD, Gilas T. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Gruntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J* 1982;126: 267 - 268.
- 45 Colapinto RF, Stronell RD, Gildner M, Ritchie AC, Langer B, Taylor BR, Blendis LM. Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience. *Am J Roentgenol* 1983; 140: 709 – 714.
- 46 Colombato LA, Spahr L, Martinet J-P, Dufresne M-P, Lafortune M, Fenyves D, Pomier-Layrargues G. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996; 39: 600 - 604.
- 47 Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Dig Dis* 1977; 22: 541 – 550.
- 48 Crenshaw WB, Gordon FD, McEniff NJ, Perry LJ, Hartnell G, Anastopoulos H, Jenkins RL, Lewis WD, Wheeler HG, Clouse ME. Severe ascites: efficacy of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treatment. *Radiology* 1996; 200: 185 – 192.
- 49 D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332 - 354.

-
- 50 Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and liver disease – Pathophysiology, diagnosis and management*. 7th edition, Band II, Philadelphia, Saunders, 2002: 1227 – 1239.
- 51 Davies MG, Rowan MJ, MacMathuna P, Keeling PWN, Weir DG, Feely J. The auditory P300 event-related potential: an objective marker of the encephalopathy of chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 688 – 694.
- 52 del Guercio LRM, Commaraswamy RP, Feins NR, Wollman SB, State D. Pulmonary arteriovenous admixture and the hyperdynamic cardiovascular state in surgery for portal hypertension. *Surgery* 1964; 56: 57 - 74.
- 53 Desmet VJ, Sciot R, van Eyken P. Differential diagnosis and prognosis of cirrhosis: role of liver biopsy. *Acta gastroenterol belg* 1990; 53: 198 – 208.
- 54 Dodd III GD, Zajko AB, Orons PD, Martin MS, Eichner LS, Santaguida LA. Detection of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction: value of duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1119 - 1124.
- 55 Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron J-M, Pierragi M-T, Rumeau J-L, Pascal J-P, Vinel J-P, Joffre F. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997; 25: 1064 – 1069.
- 56 Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin J-L, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenaline and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome : a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374 – 380.
- 57 Eckardt VF, Grace ND. Gastroesophageal reflux and bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1979; 76: 39 – 42.
- 58 Elsass P, Lund Y, Ranek L. Encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver. A neuropsychological study. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 241 – 247.
- 59 Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, Bru C, Echenagusia A, Granados A, Bosch J. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 35: 385 - 392.
- 60 Even P, Nicollo F, Benhamou JP, Fauvert R. Le débit cardiaque au cours des maladies du foie: effets de l'anastomose porto-cave et des diurétiques. *Rev Int Hepatol* 1966; 16: 955 - 983.
- 61 Fenyves D, Willems B, Lafortune M, Dauzat M, Pomier-Layrargues G. Hemodynamic effects of transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt (TIPSS) in cirrhotic patients. *J Hepatol* 1992; 16 (Suppl 1): S36.
- 62 Ferral H, Bjarnason H, Wegryn SA, Rengel GJ, Nazarian GK, Rank JM, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR. Refractory ascites: early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1993; 189: 795 – 801.

-
- 63 Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsella A, Rodes J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056 - 1059.
- 64 Fleig WE. ChiPS oder TIPS oder gar kein Shunt: Nichtoperative Therapiemöglichkeiten bei Ösophagusvarizen. *Dt Arztebl* 1996; 93 Heft 14 : A-890 – 893.
- 65 Forster J, Delcore R, Payne KM, Siegel EL. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the management of patients with end-stage liver disease. *Am J Surg* 1994; 168: 592 – 597.
- 66 Foshager MC, Ferral H, Nazarian GK, Castaneda-Zuniga WR, Letourneau JG. Duplex sonography after transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS): Normal hemodynamic findings and efficacy in predicting shunt patency and stenosis. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 1 - 7.
- 67 Fried MW, Connaghan DG, Sharma S, Martin LG, Devine S, Holland K, Zuckerman A, Kaufman S, Wingard J, Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of severe venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 588 – 591.
- 68 Ganger DR, Matalon TA, Jensen DM, Patel SK, Brunner M, Rosenblate H, Sillunas D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Efficacy, complications and significance of the learning experience. *Hepatology* 1992; 16: 240A.
- 69 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.
- 70 García-Villarreal L, Zozaya JM, Quiroga J, Sangro B, Longo J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for intractable ascites (IA) - preliminary results. *J Hepatol* 1992; 16 (Suppl 1): S36.
- 71 García-Villarreal L, Martínez-Lagares F, Sierra A, Guevara C, Marrero J, Jimenez E, Monescillo A, Hernandez-Cabrero T, Alonso J, Fuentes R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. *Hepatology* 1999; 29: 27 - 32.
- 72 Gelman S, Aldrete JS, Halpern N. Hemodynamics during porta-caval shunt surgery in humans. *Anesth Analg* 1982; 61: 185 - 186.
- 73 Gerbes AL, Wernze H, Arendt RM, Riedel A, Sauerbruch T, Paumgartner G. Atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in volume regulation of patients with cirrhosis. *Hepatology* 1989; 9: 417 – 422.
- 74 Gerbes AL, Gülberg V, Wiggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998; 28: 683 – 688.

-
- 75 Giannini E, Botta F, Testa E, Romagnoli P, Polegato S, Malfatti F, Fumagalli A, Chiarbonello B, Risso D, Testa R. The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model of end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2855 – 2860.
- 76 Ginès P, Uriz J, Calaborra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839 - 1847.
- 77 Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk KR, LoCicero J III, Lewis WD, Jenkins RL, Trey C. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997; 25: 1366 - 1369.
- 78 Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1081 - 1091.
- 79 Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, Bosch J, Stiegmann GV, Henderson JM, de Franchis R, Wagner JL, Conn HO, Rodés J. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868 – 880.
- 80 Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJC, Essink-Bot M-L, Hop WCJ, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45 – 49.
- 81 Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WCJ, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: 748 – 753.
- 82 Groszmann RJ. Hyperdynamic state in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1993; 17 (Suppl 2): 38 - 40.
- 83 Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28: 416 - 422.
- 84 Gülberg V, Møller S, Henriksen JH, Gerbes AL. Increased renal production of C-type natriuretic peptide (CNP) in patients with cirrhosis and functional renal failure. *Gut* 2000; 852-857.
- 85 Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520 - 528.
- 86 Hadengue A, Moreau R, Sogni P, Soupison T, Vilgrain V, Lebrec D. Risk of adverse hemodynamic effects after intrahepatic shunts (TIPS): preliminary results. *Hepatology* 1992; 16: 241A..
- 87 Hadengue A, Moreau R, Sogni P, Soupison T, Vilgrain V, Lebrec D. Transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt (TIPSS): A prospective study of systemic, splanchnic and renal hemodynamic effects in patients with refractory ascites. *J Hepatol* 1993; 18 (Suppl 1): S36.

-
- 88 Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, Schalm SW. The prognostic significance of subclinical encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2029 – 2034.
- 89 Helton WS, Belshaw A, Althaus S, Park S, Coldwell D, Johansen K. Critical appraisal of the angiographic portacaval shunt (TIPS). *Am J Surg* 1993; 5: 566 - 571.
- 90 Helton WS, Maves R, Wicks K, Johansen K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. surgical shunt in good-risk cirrhotic patients. *Arch Surg* 2001; 136: 17 - 20.
- 91 Henderson JM, Nagle A, Curtas S, Geisinger M, Barnes D. Surgical shunts and TIPS for variceal decompression in the 1990s. *Surgery* 2000; 128: 540 - 547.
- 92 Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 35 – 43.
- 93 Henriksen JH. Cirrhosis: ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J Hepatol* 1995; 23: 25 – 30.
- 94 Heyrovsky A. A new method for the determination of inulin in plasma and urine. *Clin Chim Acta* 1956; 1: 470 – 474.
- 95 Hirner A, Wolff M. Portosystemische Shunt-Chirurgie wegen Ösophagusvarizenblutung. *Dt Ärzteblatt* 1996; 93 Heft 14 : A-893 – A898.
- 96 Huet PM, Villeneuve JP, Pomier-Layrargue G, Marleau D. Hepatic circulation in cirrhosis. In : Benhamou JP, Lebrech D. Portal hypertension. *Clin Gastroenterol* 1985; 14: 155 – 168.
- 97 Huonker M, Schumacher O, Ochs A, Haag K, Hauenstein K.-H., Keul J, Rössle M. Acute hemodynamic effects of TIPS. *Hepatology* 1993; 18: 281A.
- 98 Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND, Hayes PC. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1995; 23: 123 - 128.
- 99 Jalan R, Gooday R, O'Carroll RE, Redhead DN, Elton RA, Hayes PC. A prospective evaluation of changes in neurophysiological and liver function tests following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *J Hepatol* 1995; 23: 697 - 705.
- 100 Jalan R, Redhead DN, Allan PL, Hayes PC. Prospective evaluation of haematological alterations following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 381 - 385.
- 101 Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, Redhead DN, Forbes J, Dillon SF, MacGilchrist A, Finlayson N, Hayes PC. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 26: 1115 - 1122.
- 102 Joelsson B, Åslund U, Hultberg B, Alwmark A, Gullstrand P, Bengmark S. Portal-systemic encephalopathy. Influence of shunt surgery and relations to serum amino acids. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 900 – 906.

-
- 103 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.
- 104 Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35: 357 – 366.
- 105 Kleber G, Steudel N, Behrmann C, Zipprich A, Hübner G, Lotterer E, Fleig WE. Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial doppler and adenosine infusion. *Gastroenterology* 1999; 116: 906 - 914.
- 106 Knechtle SJ, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Pirsch JD, Armbrust MJ, Sproat IA, Wojtowycz MM, McDermott JC, Crummy AB, Belzer FO. Portal hypertension: surgical management in the 1990s. *Surgery* 1994; 116: 687 - 695.
- 107 Korula J, Kravetz D, Katz M, Shonk T, Hanks S, Ross B. Hemodynamic and magnetic spectroscopic (MRS) studies on the effects of transjugular intrahepatic portalsystemic shunt (TIPS). *Hepatology* 1993; 18: 282A.
- 108 Krieger S, Jauß M, Jansen O, Stiehl A, Sauer P, Geißler M, Theilmann L, Krieger D. MRI findings in chronic hepatic encephalopathy depend on portosystemic shunt: results of a controlled prospective clinical investigation. *J Hepatol* 1997; 27: 121 – 126.
- 109 Kügler CFA, Lotterer E, Petter J, Wensing G, Taghavy A, Hahn EG, Fleig WE. Visual event-related P300 potentials in early portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992; 103: 302 - 310.
- 110 Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995; 22: 101 – 110.
- 111 LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 779 - 786.
- 112 LaBerge JM, Somberg KA, Lake JR, Gordon RL, Kerlan R jr, Ascher NL, Roberts JP, Simon MM, Doherty CA, Hahn J, Bacchetti P, Ring EJ. Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients. *Gastroenterology* 1995; 108: 1143 - 1151.
- 113 Lacy AC, Navasa M, Gilibert R, Bru C, Garcia-Pagan JC, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Feu F, Fuster J, Teres J, et al.. Long-term effects of distal splenorenal shunt on hepatic haemodynamics and liver function in patients with cirrhosis: importance of reversal of portal blood flow. *Hepatology* 1992; 15: 616 – 622.
- 114 Lake JR, Ring E, LaBerge J, Gordon R, Roberts J, Ascher N. Transjugular intrahepatic portacaval stent shunts in patients with renal insufficiency. *Transplant Proc* 1993; 25: 1766 - 1767.
- 115 Le Moine O, Devière J, Ghysels M, Bourgeois N, Adler M. Increased hyperkinetic state after transjugular intrahepatic portosystemic stenting (TIPS) in cirrhosis is not related to the degree of portal decompression. *Hepatology* 1993; 18: 282A.

-
- 116 Lebrech D, Giully N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C, Benhamou J-P, Erlinger S, a French Group of Clinicians and a Group of Biologists. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25: 135 - 144.
- 117 Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. N-nitro-L-arginine administration corrects peripheral vasodilation and systemic capillary hypotension and ameliorates plasma volume expansion and sodium retention in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1993; 17: 84 – 90.
- 118 Leevy CM, Sherlock S, Tygstrup N, Zettermann R. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature. Diagnostic criteria and prognosis. Raven Press, New York 1994.
- 119 Levi JU, Zeppa R, Hutson DG. Early hemodynamic effects of the distal splenorenal shunt. *Surg Forum* 1976; 27: 370.
- 120 Lotterer E, Moosmüller A, Wengert A, Hahn EG, Fleig WE. Effects of transjugular intrahepatic portal systemic shunt (TIPS) on liver function in patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 108A.
- 121 Lotterer E, Högel J, Gaus W, Fleig WE, Bircher J. Quantitative liver function tests as surrogate markers for end points in controlled clinical trials. *Hepatology* 1997, 26: 1426 - 1433.
- 122 Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999, 29: 632 - 639.
- 123 Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 387 - 421.
- 124 Mahl TC, Groszmann RJ. Pathophysiology in portal hypertension and variceal bleeding. *Surg Clin N Amer* 1990; 70: 251 – 266.
- 125 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864 - 871.
- 126 Mallery S, Freeman ML, Peine CJ, Miller RP, Stanchfield WR. Biliary-shunt fistula following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1996; 111: 1353 - 1357.
- 127 Martin M, Zajko AB, Orons PD, Dodd G, Wright H, Colangelo J, Tartar R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of variceal bleeding: indications and clinical results. *Surgery* 1993;114: 719 - 726. discussion 726 – 727.
- 128 Martinet J-P, Legault L, Cernacek P, Roy L, Dufresne M-P, Spahr L, Fenyves D, Pomier-Layrargues G. Changes in plasma endothelin-1 and big endothelin-1 induced by transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1996; 25: 700 – 706.

- 129 Martinet JP, Fenyves D, Legault L, Roy L, Dufresne MP, Spahr L, Lafortune M, Pomier-Layrargues G. Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). A caution. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 161 – 166.
- 130 Maynar M, Cabrera J, Reyes R, Górriz E, Pulido-Duque JM, Granados R, Presa F, SanRoman JLR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Clinical and hepatic hemodynamic follow-up. *J Hepatol* 1993; 18 (Suppl 1): S36.
- 131 Meddi P, Merli M, Lionetti R, DeSantis A, Valeriano V, Masini A, Rossi P, Salvaton F, Salemo F, de Franchis R, Capocuccia L, Riggio O. Cost analysis for the prevention of variceal rebleeding: a comparison between transjugular intrahepatic portosystemic shunt and endoscopic sclerotherapy in a selected group of Italian cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 29: 1074 - 1077.
- 132 Menegaux F, Keeffe EB, Baker E, Egawa H, Concepcion W, Russell TR, Esquivel CO. Comparison of transjugular and surgical portosystemic shunts on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 1994; 129: 1018 - 1024.
- 133 Merli M, Salerno F, Riggio O, de Franchis R, Fiaccadon F, Meddi P, Primignani M, Pedretti G, Maggi A, Capocaccia L, Lovaria A, Ugolotti U, Salvatori F, Bezzi M, Rossi P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatology* 1998; 27: 48 - 53.
- 134 Messmann H, Holstege A, Schölmerich J. Lebervenenverschlussdruckmessung – Indikation, Technik, Befunde. *Dtsch med Wschr* 1994; 119: 1245 – 1247.
- 135 Michel P, Bilzer M, Wackershauser T, Gülberg V, Rau HG, Reiser M, Gerbes AL. Successful treatment of chronic Budd-Chiari syndrome with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 1999; 32: 516 – 520.
- 136 Miotti T, Bircher J, Preisig R. The 30-minute aminopyrine breath test: optimization of sampling times after intravenous administration of ¹⁴C-Aminopyrine. *Digestion* 1988; 39: 241 - 250.
- 137 Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, Tobe S, Wit-Sullivan H, Simon M, Heathcote I, Blendis LM. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 1992; 16: 251 – 252.
- 138 Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni J-P, Ichai P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki J-P, Giostra E, Fleuret C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau J-M, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranel J-F. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923 – 930.
- 139 Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *J Hepatol* 1989; 8: 208 – 217.

- 140 Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, Figulla HR, Werner G, Hartmann H, Ramadori G. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998; 28: 1215 – 1225.
- 141 Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332: 1192 - 1197.
- 142 Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B, Lamesch P, Pichlmayr R, Raith H, Scheruhn M, Wrenger M, Wittekind Ch. Monoethylglycine-xylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 845 - 853.
- 143 Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Schulz M, Schmidt FW, Herrmann H. Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 219 – 226.
- 144 Owens CA, Bartolone C, Warner DL, Aizenstein R, Hibblen J, Yaghmai B, Wiley TE, Layden TJ. The inaccuracy of duplex ultrasonography in predicting patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1998; 114: 975 - 980.
- 145 Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Garcia F, Tio FO. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog. *Amer J Roentgenol* 1993; 145: 821 – 825.
- 146 Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612 - 622.
- 147 Paquet KJ, Fleig WE. Sclerotherapy of esophageal varices. In: *Endoscopic control of gastrointestinal hemorrhage*. Papp JP, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 1981; 43 - 71.
- 148 Parsons-Smith BG, Summerskill WHJ, Dawson AM, Sherlock SH. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 1957; 2: 867 – 871.
- 149 Patch D, Nikolopoulou V, McCormick A, Dick R, Amonis A, Wannamethee G, Burroughs A. Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 1998; 28: 454 - 460.
- 150 Pattynama PM, van Hoek B, Kool LJ. Inadvertent arteriovenous stenting during transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure and the importance of hepatic artery perfusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18: 192 - 195.
- 151 Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wschr* 1975; 105 (Suppl 1): 1 – 30.
- 152 Pomier-Layrargues G, Huet PM, Infante-Rivard C, Villeneuve JP, Marleau D, Duguay L. Prognostic value of indocyanine green and lidocaine kinetics for survival and chronic encephalopathy in cirrhotic patients following elective end-to-side portocaval shunt. *Hepatology* 1988; 6: 1506 – 1510.

-
- 153 Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschenes M, Bui B, Perraeult P, Fenyves D, Willems B, Marleau D, Bilodeau M, Lafortune M, Dufresne MP. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut* 2001; 48: 390 - 396.
- 154 Preisig R. Quantitative estimation of severity of liver disease: assessment of prognosis. In Boyer JL, Bianchi L: *Liver cirrhosis*. MTP Press, Lancaster 1987: 197 – 211.
- 155 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.
- 156 Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556 – 560.
- 157 Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, Zozaya JM, Betes M, Herrero JI, Prieto J. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995; 21: 986 – 994.
- 158 Rector WG Jr. Portal hypertension: a permissive factor only in the development of ascites and variceal bleeding. *Liver* 1986; 6: 221 – 226.
- 159 Rehnström S, Simert G, Hansson JA, Johnson G, Vang J. Chronic hepatic encephalopathy. A psychometrical study. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 305 – 311.
- 160 Reichen J, Widmer TH, Cotting J. Accurate prediction of death by serial determination of galactose elimination capacity in primary biliary cirrhosis: a comparison with the Mayo model. *Hepatology* 1991; 14: 504 – 510.
- 161 Reichle FA, Owen OE. Hemodynamic patterns in human cirrhosis: a prospective randomized study of the hemodynamic sequelae of distal splenorenal (Warren) and mesocaval shunts. *Ann Surg* 1979; 190: 523 - 534.
- 162 Richter GM, Nöldge G, Palmaz JC, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, Gerok W, Wenz W, Farthmann E. Transjugular intrahepatic portacaval stent shunt: preliminary clinical results. *Radiology* 1990; 174: 1027 – 1030.
- 163 Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, Inadomi JM and the International Ascites Club. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142 - 153.
- 164 Ring EJ, Lake JR, Roberts JP, Gordon RL, LaBerge JM, Read AE, Sterneck MR, Ascher NL. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation. *Ann Intern Med* 1992; 116: 304 – 309.
- 165 Roderick DG, Plevris JN, Redhead DN, Bouchier IAD, Hayes PC. The acute and chronic effects of isosorbide-5-mononitrate on portal haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 542 - 547.

- 166 Rodríguez-Laiz JM, Bañares R, Echenagusia A, Casado M, Camunez F, Perez-Roldán F, de Diego A, Cos E, Clemente G. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on splanchnic and systemic hemodynamics, and hepatic function in patients with portal hypertension. Preliminary results. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2121 - 2127.
- 167 Rosado B, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: an update. *Liver Transpl* 2003; 9: 207 – 217.
- 168 Rösch J, Hanafe W, Snow H, Barenfus M, Gray R. Transjugular intrahepatic portocaval shunt. *Am J Surg* 1971;121: 588 - 592.
- 169 Rösch J, Hanafee W. Transjugular portal venography and radiologic portocaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969; 92: 1112 – 1114.
- 170 Rosemurgy AS, Goode SE, Zwiebel BR, Black TJ, Brady PG. A prospective trial of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. *Ann Surg* 1996; 224: 378 – 386.
- 171 Rosemurgy AS, Serafini FM, Zweibel BR, Black TJ, Kudryk BT, Nord HJ, Goode SE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 589 - 597.
- 172 Rössle M, Richter GM, Nöldge G, Haag K, Wenz W, Gerok W, Palmaz JC. Performance of an intrahepatic portocaval shunt (PCS) using a catheter technique: a case report. *Hepatology* 1988; 8: 1348A.
- 173 Rössle M, Richter GM, Nöldge G, Siegerstetter V, Palmaz JC, Wenz W, Gerok W. Der intrahepatische portosystemische Shunt. Erste klinische Erfahrungen bei Patienten mit Leberzirrhose. *Dtsch med. Wschr* 1989; 114: 1511 – 1516.
- 174 Rössle M, Sellinger M, Ochs A, Haag K. Liver function and blood flow before and after TIPS. *Hepatology* 1993; 18: 285A.
- 175 Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarner J-M, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein K, Langer M, Gerok W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165 - 171.
- 176 Rössle M. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 1996; 25: 224 – 231.
- 177 Rössle M, Deibert P, Haag K, Ochs A, Olschewski M, Siegerstetter V, Hauenstein K-H, Geiger R, Stiepak C, Keller W, Blum HE. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997; 349: 1043 - 1049.
- 178 Rössle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver* 1998; 18: 73 - 89.
- 179 Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701 - 1707.

-
- 180 Rössle M, Siegerstetter V, Olschewski M, Ochs A, Berger E, Haag K. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding?. A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3379 - 3383.
- 181 Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and liver disease – Pathophysiology, diagnosis and management*. 7th edition, Band II, Philadelphia, Saunders, 2002: 1517 – 1542.
- 182 Russo MW, Zacks SL, Sandler RS, Brown RS jr. Cost-effectiveness analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic therapy for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2000; 31: 358 - 363.
- 183 Sahagun G, Benner KG, Saxon R, Barton RE, Rabkin J, Keller FS, Rosch J. Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1444 - 1452.
- 184 Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, Meregaglia D, Nicolini A, Lubatti L, Riggio O. MELD score is better than Child-Pugh-score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002; 36: 494 – 500.
- 185 Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum III PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 46 – 55.
- 186 Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP, Shiffman ML, Luketic VA. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1996; 23: 32 - 39.
- 187 Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum III PP, Shiffman ML, DeMeo J, Cole PE, Tisnado J. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997; 112: 889 - 898.
- 188 Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum P III, Shiffman M, Cole P, Tisnado J, Simmons S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 849 - 857.
- 189 Sanyal AJ, Contos MJ, Yager D, Zhu YN, Willey A, Graham MF. Development of pseudointima and stenosis after transjugular intrahepatic portasystemic shunts: characterization of cell phenotype and function. *Hepatology* 1998; 28: 22 - 32.
- 190 Sanyal AJ, Reddy KR. Vegetative infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1998; 115: 110 - 115.
- 191 Sanyal AJ, Mirshahi F. Endothelial cells lining transjugular intrahepatic portasystemic shunts originate in hepatic sinusoids: implications for pseudointimal hyperplasia. *Hepatology* 1999; 29: 710 – 718.

-
- 192 Sanyal A, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T and the NASTRA group. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003; 124: 634 - 641.
- 193 Sarfeh IJ, Rypins EB. Partial versus total portacaval shunt in alcoholic cirrhosis. *Ann Surg* 1994; 219: 353 – 361.
- 194 Sauer P, Theilmann L, Herrmann S, Bruckner T, Roeren T, Pichter G, Stremmel W, Stiehl A. Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a randomized trial. *Hepatology* 1996; 24: 1433 - 1436.
- 195 Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, Benz C, Richter GM, Stiehl A. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1997; 113: 1623 - 1631.
- 196 Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Stremmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy* 2002; 34: 690 - 697.
- 197 Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, Rabkin J, Uchida BT, Nishimine K, Keller F. Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 487 - 497.
- 198 Schnegg M, Lauterburg BH. Quantitative liver function in the elderly assessed by galactose elimination capacity, aminopyrine demethylation and caffeine clearance. *J Hepatol* 1986; 3: 164 – 171.
- 199 Schomerus H, Schreiegg J. Prevalence of latent portosystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 231 - 234.
- 200 Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Ginès P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14 – 22.
- 201 Schroeder ET, Anderson GH, Smulyan H. Effects of a portacaval or peritoneovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1979; 15: 54 – 61.
- 202 Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterology* 2002; 2: 2.
- 203 Siegerstetter V, Huber M, Ochs A, Blum HE, Rössle M. Platelet aggregation and platelet-derived growth factor inhibition for prevention of insufficiency of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized study comparing trapidil plus ticlopidine with heparin treatment. *Hepatology* 1999; 29: 33 – 38.
- 204 Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 529 - 534.
- 205 Siuta M, Sanyal AJ, Schubert ML. TIPS for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 1996; 110: 956 – 958.

- 206 Somberg K, Lake JR, Tomlanovich SJ, LaBerge JM, Feldstein V, Bass NM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 1995; 21: 709 - 716.
- 207 Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts J, Lake JR. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 549 - 555.
- 208 Sorensen BM, Bille-Brahe NE, Chritiansen L, Malmstrom J, Vagn Nielson O. Haemodynamics in patients undergoing porto-caval shunt operations. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26: 425 - 428.
- 209 Stanley AJ, Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Hayes PC. Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients. *Gut* 1996; 39: 479 - 485.
- 210 Strauss RM, Martin LG, Kaufman SL, Boyer TD. Transjugular intrahepatic portal systemic shunt (TIPS) for the management of symptomatic cirrhotic hydrothorax. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1520 - 1522.
- 211 Strauss RM, Boyer TD. Hepatic hydrothorax. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 227 - 232.
- 212 Theilmann L, Sauer P, Roeren T, Otto G, Arnold JC, Noeldge G, Richter G, Stiehl A. Acetylsalicylic acid in the prevention of early stenosis and occlusion of transjugular intrahepatic portal-systemic stent shunts: A controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 592 - 597.
- 213 Tygstrup N. Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection. *Scand J Clin Lab Invest* 1966; 18 (Suppl): 118 - 125.
- 214 Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodés J. Terlipresin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43 - 48.
- 215 van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, Ortinez M, Devière J. Effect of transjugular intrahepatic portal systemic shunt (TIPS) on right ventricular function. *Gastroenterology* 1994; 106: A1001.
- 216 Van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, Ortinez M, Devière J. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on right ventricular function. *Hepatology* 1996; 23: 982 - 987.
- 217 Viallet A, Joly Jg, Marleau D, Lavoie P. Comparison of free portal venous pressure and wedged hepatic venous pressure in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1970; 59: 379.
- 218 Wasler M, Davidson DG, Orloff J. The renal clearance of alkalistable inulin. *J Clin Invest* 1955; 34: 1520 - 1523.
- 219 Waxman K, Shoemaker WC. Physiologic determinants of operative survival after portacaval shunt. *Ann Surg* 1983; 197: 72 - 78.
- 220 Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Künkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 75: 289 - 295.

-
- 221 Wensing G, Sabra R, Branch R. Renal and systemic hemodynamics in experimental cirrhosis in rats. Relation to hepatic function. *Hepatology* 1990; 12: 13 – 19.
- 222 Wensing G, Lotterer E, Ahlsdorf H, Kügler CFA, Hahn EG, Fleig WE. Relationship of the aminopyrine breath test and the Child-Pugh score to urinary sodium retention in patients with liver cirrhosis. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 150 - 154.
- 223 Wensing G, Lotterer E, Link I, Hahn EG, Fleig WE. Urinary sodium balance in patients with cirrhosis: relationship to quantitative parameters of liver function. *Hepatology* 1997; 26: 1149 – 1155.
- 224 Witte CL, Tripp MR, Witte MH. Functional renal failure and liver disease. Importance of lymph imbalance in pathogenesis and treatment. *J clin Gastroenterol* 1986; 8: 401 – 403.
- 225 Wong F, Legault L, Tobe S, Skorecki K, Logan AG, Blendis LM. Refractory ascites in cirrhosis: the roles of volume expansion and plasma atrial natriuretic factor elevation. *Hepatology* 1993; 18: 519 - 528.
- 226 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.
- 227 Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Gastroenterology* 1997; 112: 899 - 907.
- 228 Zacks SL, Sandler RS, Biddle AK, Mauro MA, Brown RS jr. Decision-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus distal splenorenal shunt for portal hypertension. *Hepatology* 1999; 29: 1399 - 1405.
- 229 Zeeh J, Lange H, Bosch J, Pohl S, Loesgen H, Eggers R, Navasa M, Chesta J, Bircher J. Steady-state extrarenal sorbitol clearance as a measure of hepatic plasma flow. *Gastroenterology* 1988; 95: 749 - 759.

7. Abkürzungen

ABT	=	Aminopyrin-Atemtest
ALDO	=	Aldosteron
ANP	=	atriales natriuretisches Peptid
AzVBF	=	Blutfluss in Vena azygos
ET	=	endoskopische Therapie
ET-1	=	Endothelin-1
FPAP	=	freier Druck in Arteria pulmonalis
FV	=	Blutvolumen durch den Stenttrakt
GEK	=	Galaktose-Eliminationskapazität
GFR	=	glomeruläre Filtrationsrate
HBF	=	hepatischer Blutfluss
HE	=	hepatische Enzephalopathie
HI	=	Herzindex
HR	=	Pulsrate
HVPG	=	hepatovenöser Druckgradient
HZV	=	Herzzeitvolumen
ICG-k	=	Indocyaningrün-Eliminationskonstante
LNT	=	Liniennachfahrttest
LVSW	=	linksventrikuläre Schlagarbeit
MAP	=	mittlerer arterieller Blutdruck
MEGX	=	Monoethylglycinexylidide-Test
MW	=	Mittelwert
n.b.	=	nicht bestimmt
NE	=	Norepinephrin
PRA	=	Plasma-Reninaktivität
PVR	=	pulmonaler Gefäßwiderstand
QLFT	=	quantitative Leberfunktionstest(s)
RAP	=	rechtsatrialer Blutdruck
rel.PP	=	relativer Druck in der Pfortader
RPF	=	renaler Plasmafluss
RVR	=	renaler Gefäßwiderstand
RVSW	=	rechtsventrikuläre Schlagarbeit
SBP	=	spontane bakterielle Peritonitis
SCL	=	Sorbitol-Clearance
SD	=	Standardabweichung
SHE	=	subklinische hepatische Enzephalopathie

SV	=	Schlagvolumen
SVR	=	systemischer peripherer Gefäßwiderstand
TIPS	=	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Vmax	=	maximale Flussgeschwindigkeit
WPAP	=	geblockter Druck in Arteria pulmonalis
ZVD	=	zentraler Venendruck
ZVT-B	=	Zahlenverbindungstest Typ B

8.1 Thesen

- 1) Die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) führt zu einer sofortigen und langanhaltenden signifikanten Abnahme des hepatovenösen Druckgradienten.
- 2) Nach TIPS tritt eine sofortige Verschlechterung der bei den Patienten vorbestehenden hyperdynamen Kreislaufsituation ein.
- 3) Diese Veränderungen der systemischen Kreislaufparameter sind transient und halten nur für ca. 3 Monate an.
- 4) Im Langzeitverlauf kehren die Werte wieder zu den Ausgangswerten vor TIPS-Implantation zurück.
- 5) Die Reduktion des Flusses in der Vena azygos als Maß für den gastroösophagealen Kollateralkreislauf tritt verzögert ein und nimmt im weiteren Verlauf noch weiter ab.
- 6) Der TIPS führt zu einer sofortigen und anhaltenden Reduktion der Leberdurchblutung sowie der zytosolischen und mikrosomalen Leberfunktion.
- 7) Die Veränderungen der quantitativen Leberfunktionstests sind bei Patienten mit noch kompensierter Leberzirrhose signifikant ausgeprägter als bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung.
- 8) Diese Effekte auf die Leberfunktion sind bei Patienten mit endoskopischer Therapie ihrer Varizenblutung(en) nicht zu beobachten.
- 9) Die TIPS-Implantation reduziert die Aktivität vasokonstriktorisches-wirkender Hormonsysteme (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sympathikoadrenales System).
- 10) Der TIPS führt zu einer sofortigen und anhaltenden Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate sowie des Urinvolumens, der 24-Stunden-Natriumausscheidung im Urin sowie der Nierendurchblutung.
- 11) Die Verbesserung der Nierenfunktion zeigt sich bei Patienten mit TIPS-Anlage wegen therapierefraktärem Aszites und auch wegen rezidivierender Varizenblutung.

- 12) Nach TIPS-Implantation ist das Risiko für die Entwicklung sowohl einer subklinischen als auch manifesten akut-aufretenden Enzephalopathie gesteigert.
- 13) Chronische Formen einer hepatischen Enzephalopathie treten nach TIPS nicht auf.
- 14) Bei Patienten mit endoskopischer Therapie der Varizenblutung lassen sich diese Effekte auf die zerebralen Funktionen nicht nachweisen.
- 15) Die N250- und P300-Latenzen vor TIPS sind mit der Entwicklung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie nach TIPS assoziiert.
- 16) Das Vorliegen einer manifesten hepatischen Enzephalopathie in der Anamnese bzw. ein erniedrigter Serum-Natriumspiegel (< 132 mmol/L) sind in der multivariaten Analyse signifikante unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer manifesten hepatischen Enzephalopathie postinterventionell.

8.2 Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Erich Hans Reinhold LOTTERER
Geburtsdatum: 6. April 1960 in Aichtal-Grötzingen (Baden-Württemberg)
Staatsangehörigkeit: deutsch

Universitäre Ausbildung:

1980 - 1986 Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
 Mai 1986 Medizinisches Staatsexamen, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
 1987 Promotion (Dr. med.), Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

Klinisch-Wissenschaftlicher Werdegang:

09/1986 bis 03/1987 Sanitätsoffizier, Deutsche Bundeswehr, Grundwehrdienst
 (Bundeswehrkrankenhaus Kiel, Abteilung Chirurgie)

04/1987 bis 05/1990 Wissenschaftlicher Assistent, Abteilung Klinische Pharmakologie,
 Georg-August-Universität, Göttingen
 (Leiter: Prof. Dr. med. J. Bircher und Prof. Dr. med. F. E. Bauer)

06/1990 bis 05/1994 Wissenschaftlicher Assistent, Medizinische Klinik I mit Poliklinik,
 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
 (Direktor: Prof. Dr. med. E. G. Hahn)

06/1994 bis 03/1999 Wissenschaftlicher Assistent, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I,
 Martin-Luther-Universität, Halle – Wittenberg
 (Direktor: Prof. Dr. med. W. E. Fleig)

seit 04/1999 Oberarzt, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I,
 Martin-Luther-Universität, Halle – Wittenberg
 (Direktor: Prof. Dr. med. W. E. Fleig)

8.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals anhängig gewesen ist.

Außerdem erkläre ich, dass ich keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma habe, deren Produkt in der Arbeit genannt wird (oder mit einer Firma, welche ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Halle, den 18. August 2003

Dr. med. Erich Lotterer

8.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang E. Fleig für seine jederzeit großzügige Förderung meiner klinisch-wissenschaftlichen Forschungstätigkeiten sowie meiner internistischen und gastroenterologisch-hepatologischen Ausbildung.

Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. med. Johannes Bircher zu außerordentlichem Dank für seine umfassende Förderung meiner ersten hepatologischen und auch klinisch-pharmakologischen Lehrjahre verpflichtet.

Bei Herrn Dr. med. Christoph Balzer bedanke ich mich für seine Mitarbeit bei der Durchführung der TIPS-Implantationen. Für ihre Assistenz bei den TIPS-Implantationen, ihre stetige und fürsorgliche Betreuung der Patienten, die Durchführung der verschiedenen Untersuchungen und technischen Auswertungen der Proben sowie für die statistischen Berechnungen der Daten bedanke ich mich herzlich bei Sigrid Barnick (Schwester), Susanne Behl (Diplom-Mathematikerin), Jutta Drescher (Schwester), Christine Hofmann (MTLA), Gudrun Philipp (Laborantin) und Ursula Sziegoleit (MTLA).

Schließlich bedanke ich mich bei allen Kollegen/innen und Doktoranden/innen der Klinik, die durch die Betreuung der Patienten und die Mitarbeit in den verschiedenen Studienprotokollen zu den in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnissen beigetragen haben.