

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Langzeitergebnisse des transjugulären intrahepatischen
portosystemischen Stent-Shunts (TIPS) mittels
expandierten Polytetrafluorethylen (ePTFE) gemantelten
Stentgrafts**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hans Entzian
aus Leipzig

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. T. Kröncke
 2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Jahnke
 3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Radeleff

Datum der Promotion: 05.06.2011

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	LEBERZIRRHOSE.....	1
1.2	DIAGNOSTIK DER LEBERZIRRHOSE.....	2
1.2.1	<i>Labor</i>	2
1.2.2	<i>Sonographie</i>	3
1.2.3	<i>Leberbiopsie</i>	4
1.3	KLINIK DER LEBERZIRRHOSE	4
1.4	FOLGEN UND KOMPLIKATIONEN DER LEBERZIRRHOSE	5
1.4.1	<i>Gastrointestinale Blutungen</i>	7
1.4.2	<i>Aszites</i>	8
1.4.3	<i>Hepatische Enzephalopathie</i>	9
1.5	BEHANDLUNGSMABNAHMEN BEI HE, ASZITES UND VARIZENBLUTUNGEN.....	9
1.5.1	<i>Allgemeinmaßnahmen</i>	9
1.5.2	<i>Spezifische Maßnahmen</i>	10
1.5.3	<i>Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt</i>	11
1.5.3.1	<i>TIPS-Komplikationen</i>	12
1.5.3.2	<i>Gemantelter Stent – Viatorr</i>	13
1.6	ZIELSETZUNG	14
2	PATIENTEN UND METHODEN	15
2.1	PATIENTEN	15
2.1.1	<i>Ätiologie der Leberzirrhosen</i>	17
2.1.2	<i>TIPS-Indikationen</i>	18
2.1.3	<i>Gründe für den Einsatz des Viatorr-Stentgrafts</i>	20
2.1.4	<i>Patientenausschlusskriterien</i>	20
2.2	DEFINITIONEN	21
2.2.1	<i>Technischer Erfolg</i>	21
2.2.2	<i>Shunt dysfunktion</i>	21
2.2.3	<i>Stenosen</i>	21
2.2.4	<i>Shuntverschluss (Okklusion)</i>	22
2.2.5	<i>Durchgängigkeit</i>	22
2.2.6	<i>Beobachtungszeitraum</i>	22
2.2.7	<i>Sterblichkeit</i>	22
2.3	METHODEN	23
2.3.1	<i>Aufbau des Viatorr-Stentgrafts</i>	23
2.3.2	<i>Ablauf der TIPS-Implantation</i>	25
2.3.3	<i>Varizenembolisation</i>	27
2.3.4	<i>Interventionelle Komplikationen</i>	27
2.3.5	<i>Studiendesign</i>	27
2.3.6	<i>Datenerhebung</i>	28
2.3.6.1	<i>Stammdaten und Studienparameter</i>	29
2.3.6.2	<i>Ätiologie</i>	29
2.3.6.3	<i>Indikation</i>	29
2.3.6.4	<i>Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS)</i>	29
2.3.6.5	<i>Invasive Druckmessung</i>	30
2.3.6.6	<i>Intervention</i>	30
2.3.6.7	<i>Erschwerende Konditionen</i>	30
2.3.6.8	<i>Laborparameter</i>	30
2.3.6.9	<i>Parameter zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen</i>	33
2.4	STATISTIK	33

3	ERGEBNISSE	34
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	34
3.1.1	<i>Alters- und Geschlechtsverteilung</i>	34
3.1.2	<i>Beobachtungszeitraum</i>	35
3.2	KLINISCHER VERLAUF	36
3.2.1	<i>TIPS – Präinterventionell</i>	39
3.2.1.1	Portosystemische Drücke	39
3.2.1.2	Sonographische Voruntersuchung	40
3.2.1.3	Child-Pugh-Score	41
3.2.1.4	Child-Pugh-Stadien	43
3.2.1.5	MELD-Score	44
3.2.2	<i>TIPS – Implantation</i>	45
3.2.2.1	Viatorr-Konfiguration.....	45
3.2.2.2	Heparin	45
3.2.2.3	Komplikationen	46
3.2.3	<i>TIPS – Postinterventionell</i>	48
3.2.3.1	Portosystemische Druckgradient (PSG)	48
3.2.3.2	Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS).....	51
3.2.4	<i>TIPS – Verlauf</i>	52
3.2.4.1	Child-Pugh-Score vs. MELD-Score	53
3.2.4.2	PSG	59
3.2.4.3	FKDS.....	63
3.2.4.4	PSG vs. FKDS	66
3.2.4.5	PSG vs. MELD-Score	68
3.2.4.6	FKDS vs. MELD-Score.....	69
3.2.4.7	Komplikationen	71
3.2.4.7.1	Reinterventionen insgesamt	71
3.2.4.7.2	Stent-Shunt Thrombosen	73
3.2.4.7.3	Stent-Shunt Stenosen	74
3.2.4.8	Mortalität	75
3.2.4.9	Lebertransplantationen	78
4	DISKUSSION	79
4.1	TIPS-DYSFUNKTIONEN	79
4.2	ÜBERLEBEN.....	84
4.3	HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIEN	86
4.4	RELATIONEN DER VERLAUFSPARAMETER ZUEINANDER	87
4.5	STUDIENLIMITIERUNGEN	90
4.6	STUDIENVORTEILE	90
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	91
6	LITERATURVERZEICHNIS	93
	DANKSAGUNG.....	103
	CURRICULUM VITAE.....	104
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	105

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Die als irreversibles Endstadium vieler chronisch verlaufender Lebererkrankungen auftretende Leberzirrhose ist durch eine diffus gestörte Gewebe- und Gefäßstruktur mit knotigen Veränderungen charakterisiert. Die Extrazellulärmatrix kann auf das bis zu Zehnfache ansteigen. Innerhalb dieser zunehmenden Matrix finden sich Kurzschlussgefäße, die Blut vorbei am Leberparenchym aus der splanchnischen in die systemische Zirkulation ableiten (intrahepatische porto-systemische Shunts). Diese führen zu einem irreversiblen Strukturumbau der Leberläppchen (Schuppan 2008).

Ursächlich für die bindegewebige Zunahme ist die Aktivierung von hepatischen Sternzellen. Im gesunden Gewebe dienen sie als Ito-Zellen der Speicherung von Retinoiden. Im Rahmen chronischer Lebererkrankungen werden sie jedoch zur Proliferation und Transdifferenzierung in Myofibroblasten angeregt und werden zu Hauptproduzenten der Extrazellulärmatrix bei Leberzirrhose. Zusammen mit ihrer kontraktilen Eigenschaft tragen sie somit zur Erhöhung des sinusoidalen Flusswiderstandes erheblich bei (Brandão 2006, Rockey 2006a). Auslösende Ätiologien dieser Mechanismen sind exemplarisch in Tabelle 1 dargestellt. In Deutschland sind die chronisch ethyltoxischen und die chronisch viral bedingten Hepatitiden am häufigsten (Tacke 2010).

Das Ein-Jahr-Überleben beträgt nach D'Amico et al. (2006) 78%. Todesursachen sind demnach vor allem Leberversagen, gefolgt von Varizenblutungen und Leberkarzinomen. Bundesweit führten im Jahre 2004 laut Statistischem Bundesamt chronische Leberkrankheiten bei 17,3 Personen je 100 000 Einwohnern (Männer 22,5; Frauen 11,3) zum Tod (Schelhase 2005).

Tabelle 1. Ursachen der Leberzirrhose (Mod. nach Bahr 1999)

toxisch	Alkohol Medikamente Chemikalien
viral	Hepatitis B Hepatitis C Hepatitis B + D
autoimmun	Autoimmunhepatitis primär biliäre Zirrhose Overlap-Syndrome
biliär	sekundär biliäre Zirrhose bei Gallensteinen, Infekten, Strikturen primär sklerosierende Cholangitis Gallenwegsstenose Mukoviszidose
metabolisch-hereditär	Hämochromatose Morbus Wilson Alpha-1-Antitrypsinmangel Porphyria cutanea tarda Glykogenose Typ IV Galaktosämie
kardio-vaskulär	chronische Rechtsherzinsuffizienz Pericarditis constrictiva Budd-Chiari-Syndrom Veno-okklusive-Erkrankungen Morbus Osler
sonstige	konnatale Syphilis Toxoplasmose Schistosomiasis
kryptogen	

1.2 Diagnostik der Leberzirrhose

1.2.1 Labor

Typische Zeichen der Leberinsuffizienz sind die verminderte Syntheserate und die gestörte Entgiftungsfunktion. Fatalerweise sind diese Werte erst in fortgeschrittenen Phasen der Leberzirrhose pathologisch verändert.

So sind Parameter der hepatischen Syntheseleistung, wie Cholinesterase, Gerinnungsfaktoren, Quick-Wert und Albumin erniedrigt. Eine Erhöhung tritt hingegen bei Werten auf, die mit der hepatischen Entgiftungskapazität korrelieren, wie Bilirubin und Ammoniak. Die Höhe der Transaminasen (ALT, AST) ist abhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie. Sie können auch in fortgeschrittenen Zirrhosestadien im Normbereich liegen. Häufig findet sich aufgrund einer fokalen Cholestase durch Regeneratknoten bzw. durch die gestörte Architektur der Leberläppchen eine leichte Induktion von Gamma-GT und Alkalischer Phosphatase (Silva 2004).

Weitere Labordiagnostik beinhaltet virologische und immunologische Parameter zum Ausschluss angeborener Stoffwechselerkrankungen (Gressner 2007, Rockey 2006b, Spycher 2001, Wald 2007, Zeniya 2005).

1.2.2 Sonographie

Eine unregelmäßige Leberoberfläche infolge knotiger Veränderungen, ein abgerundeter Leberrand, rarefizierte Gefäße und ein inhomogenes Leberparenchym lassen sich mittels Sonographie effizient darstellen. Sie bietet sich außerdem zur Darstellung und Quantifizierung von Aszites an (Kurz 2006, Steinmaurer 1984). Die Differenzierung zwischen Regeneratknoten und dem HCC mittels Sonographie gestaltet sich häufig schwierig. Hier kann eine Feinnadelbiopsie hilfreich sein (Sporea 2007).

Der Pfortaderfluss kann mittels Duplexsonographie gemessen werden. So können Ursachen portaler Hypertension, wie Pfortaderthrombosen oder das Budd-Chiari-Syndrom geklärt werden (Vogt 2005).

In den letzten Jahren wurde die auf Ultraschall basierende „transiente Elastographie“ als neuartiges Konzept der nicht-invasiven Fibroseabschätzung vorgestellt. Sie bestimmt über die Geschwindigkeit gepulster Vibrationswellen die Leberelastizität. Bei Leberzirrhose ist man so in der Lage den Grad des fibrotischen Umbaus anhand der Geschwindigkeitszunahme der elastischen Welle zu quantifizieren (Rockey 2006b, Wells 2005).

1.2.3 Leberbiopsie

Da nicht-invasive Methoden die histologische Beurteilung unklarerer und chronischer Lebererkrankungen derzeit nicht ersetzen können, ist die Leberbiopsie weiterhin ein wichtiger Bestandteil in deren Diagnostik (Ratziu 2005, Rockey 2006b). Als Standardmethode gilt die perkutane Gewebeentnahme. In Abhängigkeit von der Indikation oder bei Vorliegen von Kontraindikationen stellen je nach lokaler Expertise transjuguläre und laparoskopische Leberbiopsien alternative Punktionstechniken dar. Letztere ermöglicht in der Diagnostik der Leberzirrhose und der unklaren Lebervergrößerung zusätzlich die makroskopische Beurteilung sowie die Erfassung und gezielte Biopsie von kleinen fokalen Zusatzbefunden (Denzer 2007).

1.3 Klinik der Leberzirrhose

Aufgrund der fibrösen Vernarbungen entstehen lokale Umleitungen des Blutflusses und mechanische Einschränkungen. Zum einen erhöht sich dadurch der hepatische Flusswiderstand (Backward-Flow-Theorie), zum anderen kommt es durch die hyperdynamische Situation über die Mesenterialgefäße zum erhöhten Einstrom in das Splanchnikusgebiet bei Leberzirrhose (Forward-Flow-Theorie).

Dies resultiert in portaler Hypertension und einer Abnahme der Sauerstoff- und Substratversorgung der Hepatozyten (Chaparro 2007). Dem folgt ein klinisches Spektrum von kompletter Asymptomatik, über Allgemeinsymptome der Frühphase

wie Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Druck- oder Völlegefühl im Oberbauch und Meteorismus bis hin zu Multiorganversagen. Daneben treten häufig Leberhautzeichen, wie Spider naevi, Caput medusae, Mundwinkelrhagaden und Palmar- und Plantarerythem auf. Diese geben allerdings keinen sicheren Aufschluss über Aktivität, Stadium oder Ätiologie der Erkrankung. Fernerhin kann es beim Mann durch hormonelle Störungen zum Verlust der männlichen Sekundärbehaarung, Potenzstörungen, Hodenatrophie und Gynäkomastie kommen. Demgegenüber seltener sind Menstruationsstörungen bei der Frau (Codes 2007).

In der Spätphase der Leberzirrhose lassen sich Dekompensationszeichen und Komplikationen feststellen. Die pathophysiologisch bedeutsamsten sind Ikterus, hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, Ödeme und hämorrhagische Diathesen. Zusätzlich finden sich ätiologiespezifische klinische Zeichen wie ein dunkles Hautkolorit bei Hämochromatose oder neurologische Symptome bei M. Wilson. Bei intrapulmonalen arteriovenösen Shunts (hepatopulmonales Syndrom) können sich Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel manifestieren (Heidelbaugh 2006).

Zur besseren Einschätzung des Stadiums der Leberzirrhose anhand klinischer und Laborparameter wurden verschiedene Scores entwickelt. Die gebräuchlichsten sind der Child-Pugh- und der MELD-Score.

1.4 Folgen und Komplikationen der Leberzirrhose

Wesentliche Folge und Komplikation der Leberzirrhose ist die portale Hypertension (>10 - 15 mm Hg) mit der Ausbildung von Aszites und von oberflächlichen Varizen in Ösophagus und Magen einschließlich der Gefahr entstehender Blutungen (de Franchis 2005, Stumm 2000). Ferner sind metabolische und zelluläre Störungen, eine hepatische Enzephalopathie und ein erhöhtes Infektionsrisiko von Bedeutung.

Ihr jeweiliges Auftreten ist entscheidend für die Prognose der Erkrankung (Garcia-Tsao 2006, Schuster 2003).

Zur Beurteilung der Druckverhältnisse der Pfortader können die Duplex-Sonographie und die invasive Druckmessung angewandt werden. Mit letzterer kann der portosystemische Druckgradient (PSG) ermittelt werden. Dieser ist die Differenz des Druckes in der Pfortader und des Druckes in der systemischen Zirkulation, gemessen entweder in den Lebervenen oder der Vena cava inferior. Sein Referenzbereich liegt zwischen 10 –15 mm Hg (de Franchis 2005, Vorobioff 2007).

Auslösende Faktoren der portalen Hypertension sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2. Pathogenese der portalen Hypertension
(Mod. nach Treiber 2005)**

Prähepatisch	Thrombotischer Verschluss (Pfortader, Milzvene) Arteriovenöse Fistel im Portalbett Idiopathische Splenomegalie
Intrahepatisch	
Präsinusoidal	Myeloproliferative Erkrankungen M. Boeck Kongenitale Leberfibrose Lebermetastasen AV-Fisteln Idiopathische portale Hypertension
Sinusoidal	Leberzirrhose
Postsinusoidal	Venookklusive Erkrankungen
Posthepatisch	Vena cava-Obstruktion Rechtsherzversagen

1.4.1 Gastrointestinale Blutungen

Durch den erhöhten Druck in der Pfortader und der Rückstauung in das venöse System können sich Ösophagus-, Magenfundusvarizen, sowie erosive Gastritiden als Blutungsquelle ausbilden. Ab einem Druck in diesen Gefäßen von >12 mm Hg steigt die Rupturgefahr erheblich an. Die Blutverluste können geringfügig bis erheblich sein, so dass akute gastrointestinale Blutungen zu den medizinischen Notfällen gehören. Eine leichtgradige chronische Blutung kann lange Zeit unbemerkt bleiben, führt aber oftmals zu einer Anämie (Dagher 2001, Kravetz 2007).

Häufigste lebensbedrohliche Komplikation bei der Leberzirrhose sind die Ösophagusvarizen, von denen abhängig von der Varizengröße bis zu ein Drittel innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung blutet (Albillos 2007, Vlavianos 2001). Risikofaktoren für das Auftreten einer Ösophagusvarizenblutung sind eine bereits vorangegangene Varizenblutung, Varizen 3-4. Grades, Red-Color-Signs (punktförmige Aussackungen) und Blue-Wale-Signs (kleine geschlängelte Venolen) auf den Varizen und ein persistierender Alkoholabusus (Ichikawa 2001).

Patienten, die die erste Blutung überleben, haben ein Risiko für Rezidivblutungen von bis zu 50% innerhalb von 6 Wochen, sowie 70% bis 80% in den ersten 2 Jahren (D'Amico 2003, Graham 1981). Abhängig von dem Schweregrad der Blutung und dem Ausmaß der Leberdysfunktion liegt die Mortalitätsrate zwischen 15% (Carbonell 2004, D'Amico 2003, Stokkeland 2006) und 40% (Graham 1981). Um dem entgegen zu wirken, sind präventive Maßnahmen empfohlen (Heller 2007, Vorobioff 1996).

1.4.2 Aszites

Innerhalb von 10 Jahren entwickeln die Hälfte der zirrhotischen Patienten Aszites (Saadeh 2004).

Die Ausbildung lässt sich wiederum mit der hyperdynamen Kreislaufsituation der Leberzirrhose erklären. Maßgeblich ist die inadäquate Dilatation peripherer arterieller Gefäße woraus ein zentraler Volumenmangel resultiert. Das verminderte intravasale Volumen wird über Barorezeptoren registriert und es folgt eine Steigerung der kardialen Auswurfleistung und die Aktivierung verschiedener Hormonsysteme (u.a. Renin-Angiotensin-System, Katecholamine). Es resultiert eine Zunahme der Natrium- und Wasserretention, gefolgt von einer Expansion des Blutvolumens. Aufgrund der verminderten Proteinsynthesekapazität der Leber fällt der kolloidosmotische Druck. Neben peripheren Ödemen sammelt sich freies Transudat in der Bauchhöhle an. Dabei kann der Aszites Größenordnungen von mehreren Litern erreichen (Cárdenas 2005, Kuiper 2007a).

Abhängig von der Ätiologie der Zirrhose überleben nur etwa 50% der Patienten weitere 2 bis 5 Jahre nach erstmaligem Auftreten von Aszites (Saadeh 2004, Schouten 2007). Die Prognose verschlechtert sich noch mit dem Auftreten einer spontanen bakteriellen Peritonitis (Sheer 2005).

Klinisch treten Bauchumfang- und Gewichtszunahme auf. Das Abdomen ist vorgewölbt mit evtl. verstrichenem Nabel oder Nabelhernie. Im Liegen bilden sich ausladende Flanken aus, die im Gegensatz zu abgemagerten Extremitäten stehen können. Massiver Aszites kann durch die Ausbildung eines Zwerchfellhochstandes zur Dyspnoe und zur Refluxösophagitis führen. Weiterhin werden Leisten-, Bauchwand- und Zwerchfellhernien durch den erhöhten intraabdominellen Druck begünstigt. Bei Spannungsaszites treten oft Schmerzen hinzu (Baccaro 2007).

1.4.3 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine häufige, aber potentiell vollständig reversible Komplikation der Leberzirrhose. So sind 30% bis 70% der Leberzirrhotiker von ihr betroffen (Schepke 2001, Schomerus 1993). Sie basiert auf einer mangelnden Entgiftung ZNS-toxischer Stoffe durch die Leber aufgrund einer Leberinsuffizienz oder einer verminderte First-Pass-Clearance infolge von portosystemischen Shunts. Auslösend wirkt Mangan und vor allem Ammoniak, das vermehrt nach erhöhtem Eiweißumsatz anfällt. Proteinreiche Mahlzeiten, Obstipationen, intestinale Blutungen, Medikamente als auch fiebernde Infekte können Verwirrung und Schläfrigkeit bis hin zu Leberausfallkoma bewirken (Butterworth 2000, Mas 2006).

1.5 Behandlungsmaßnahmen bei HE, Aszites und Varizenblutungen

Entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität und das Überleben zirrhotischer Patienten hat die Therapie der meist schwerwiegenden Komplikationen. Im Vordergrund sollte immer die kausale Behandlung der Leberzirrhose stehen. Wenn dies nicht möglich oder nur unzureichend ist, sind ggf. nachfolgende Therapien je nach Symptomausprägung indiziert.

1.5.1 Allgemeinmaßnahmen

Essentiell zur Stabilisierung der Leberfunktionen ist das Meiden lebertoxischer Medikamente und Alkohol. Eine ausreichende Kalorien- und eine optimale Eiweißzufuhr (1,0 g/kg KG) sind bei hepatischer Enzephalopathie angezeigt. Bei Bedarf sollten Vitamine substituiert werden.

1.5.2 Spezifische Maßnahmen

Die spezifische Therapie der Grunderkrankung erfolgt durch die Karenz der ursächlichen Noxe bei medikamenteninduziertem oder (alkohol)toxischem Leberschaden. Anwendung finden ebenfalls immunsuppressive Therapien bei Autoimmunhepatitis, Viruselimination bei chronischer Virushepatitis und Entfernung von akkumuliertem Eisen oder Kupfer bei Hämochromatose bzw. Morbus Wilson. Regelmäßige sonographische und laborchemische Kontrollen senken das Risiko eines primären Leberzellkarzinoms. Ultimo ratio ist die Lebertransplantation (Kuiper 2007b, Schuppan 2008).

Als medikamentöse Therapien stehen die nicht-selektiven Betablocker, Diuretika und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung. In schweren Fällen und bei wiederholt auftretenden Komplikationen muss die Lebertransplantation bzw. die Anlage eines TIPS erwogen werden (Colombato 2007, Ravindra 2008).

Während der letzten 20 Jahre entwickelte sich die Anlage des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts zu einer sicheren und effektiven Behandlung der portalen Hypertension bei Versagen der Standardtherapien. Durch die Steigerung des Enzephalopathierisikos als spezifische Nebenwirkung und frühzeitige Dysfunktionen des Shunts stellten TIPS gegenüber konservativen Behandlungen anfangs keinen Überlebensvorteil dar (Albillos 2005, Cello 1997, Ginès 2002, Meddi 1999). Nach der Verfeinerung des Implantationsverfahren und der Einführung gemantelter Stents deuten neuere Studien auf eine viel versprechende Optimierung der Offenheits- und Überlebensrate des Shunts hin (Maleux 2004, Ochs 2005, Rössle 2006, Vignali 2005).

1.5.3 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Unter einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) versteht man die Seit-zu-Seit-Kurzschlussverbindung zwischen einer Lebervene und einem intrahepatischen Pfortaderast innerhalb des Leberparenchyms. Mithilfe eines tunnelförmigen Drahtgeflechtes (Stent) wird ein rascher Verschluss der Parenchymbrücke verhindert. Ausschlaggebend für die Anlage eines TIPS sind mittels medikamentöser Therapie und/oder endoskopischen Verfahren behandlungsresistente Komplikationen der portalen Hypertension (Rössle 2003, Wong 2006).

Erfahrungen mit dieser Behandlung bestehen seit 1989 und sind seitdem technisch kontinuierlich verbessert worden (Richter 1989). Der TIPS ist eine nichtoperative Intervention mit dem Ziel der portalen Dekompression, wodurch die gestaute Pfortader und Kollateralkreisläufe entlastet werden. Seine Vorteile gegenüber dem chirurgischen Shunt liegen in der geringeren Invasivität des Verfahrens im Vergleich zur offenen operativen Anlage eines Shunts. Klinisch etabliert hat sich das Anlegen eines Stentshunts vor allem bei nicht beherrschbaren und rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen, therapierefraktären Aszites, hepatischem Hydrothorax, sowie bei hepatorenenalen und hepatopulmonalen Syndromen. Außerdem erwies es sich als erfolgreich in der Behandlung des Budd-Chiari-Syndroms, bei Pfortaderthrombosen, ektopischer Varizenblutungen, sowie im Vorfeld von Lebertransplantationen (Boyer 2003, Hidajat 2000, Ota 2002, Safka 2005, Senzolo 2006).

Das notwendige Ausmaß der Absenkung des PSG durch die TIPS-Anlage wird kontrovers diskutiert. Ursprünglich ging man davon aus, dass Werte < 12 mm Hg nötig seien (Garcia-Tsao 1985, Groszmann 1990, Stanley 1998). Neuere Studien postulieren klinische Erfolge bei Reduktion des PSG um $> 50\%$ bzw. $> 20\%$ des initialen Wertes (Biecker 2007, Feu 1995, Rössle 2001).

1.5.3.1 TIPS-Komplikationen

Durch die vielseitige Anwendbarkeit und durch die steigende klinische Relevanz existieren nunmehr über 1000 Publikationen zur Thematik der Shunts, die Vor- und Nachteile abwägen. Für das Verfahren sind dabei folgende Komplikationen beschrieben worden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Komplikationen des TIPS (Mod. nach Lotterer 2004)

	Häufigkeit (%)
TIPS-Dysfunktion	
Thrombose	10 - 15
Stenose/Okklusion	18 - 78
Transkapsuläre Punktion	33
Intraperitoneale Punktion	1 - 2
Sepsis	2 - 12
Enzephalopathie	
neu/verschlechtert	10 - 44
chronisch	5 - 20

Die am meisten gefürchteten Komplikationen der bisher oft verwendeten ungemantelten Stents sind demnach vermehrt auftretende hepatische Enzephalopathien (HE), TIPS-Thrombosen, sowie TIPS-Stenosen (Maleux 2004).

Wie bei allen portosystemischen Shunts ist die **HE** eine zu erwartende Komplikation. Durch Implantation von Reduktionsstents kann der PSG gesteigert werden. Hierbei muss eine Balance zwischen dem Auftreten der HE durch zu starken Shuntfluss und der Gefahr von hypertensiven Komplikationen gefunden werden.

Eine **Thrombose** des Shunts tritt vor allem in der frühen postinterventionellen Phase auf. Das Risiko wird durch die Gabe von Heparin noch während des Eingriffes über eine Dauer von 7 Tagen reduziert (Haskal 1994, Siegerstetter 1997). Akute Thrombosen im Stentbereich können direkt interventionell mechanisch oder durch lokale Lysetherapien behandelt werden.

Stenosen/Okklusionen sind vor allem durch eine hyperproliferative Intima bedingt. Hierbei läuft eine entzündungsähnliche Reaktion innerhalb der Gefäßwand aufgrund von Verletzungen der Endothelschicht ab. Es konnte nachgewiesen werden, dass die hyperplastische Reaktion der Intima in Zusammenhang mit dem Schweregrad der während der TIPS-Implantation durch PTA induzierten Traumen steht (Dolmatch 2007, Edelman 1996, Saxon 1996, Teng 1998, Wong 2008). Daraufhin werden verschiedene Wachstumshormone ausgeschüttet, die die Proliferation der glatten Muskelzellen und die verstärkte Produktion von Extrazellulärmatrix anregen (Rockey 2008, Wang 2008).

Im Folgenden wurden Studienkonzepte erarbeitet, in denen es zur mechanischen Hemmung der hyperplastischen Intima kommt. So zeigten Studien unter der Nutzung eines Polytetrafluorethylen (PTFE) gemantelten Stentgrafts eine verbesserte Offenheitsrate gegenüber ungemantelten Stents (Angermayr 2003b, Haskal 1999, Wong 2008). Der daraus resultierende Rückgang von Interventionen dürfte außerdem zu einer Kostensenkung der Implantation der gemantelten Stents führen (Ockenga 2004).

1.5.3.2 Gemantelter Stent – Viatorr

Der daraufhin ab 2002 auch bei Menschen eingesetzte Viatorr-Stentgraft (Viatorr Endoprosthesis, GORE, Flagstaff, AZ, USA) besteht aus einem elektropolierten, selbst-expandierenden Nitinol-Stent (Nickel-Titan), der eine Prothese aus expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) mit reduzierter Durchlässigkeit stützt.

Die Endoprothese ist in zwei Funktionsbereiche unterteilt: ein ausgekleideter intrahepatischer Bereich und ein nicht ausgekleideter, portaler Bereich.

Durch die Prothese konnte eine Tendenz zur Senkung der Stenoserate gegenüber ungemantelten Stents gezeigt werden (Cejna 2002). Durch die so verminderte Intimahyperplasie ist man nun auch in der Lage kleinere Shunt Durchmesser zu wählen und dadurch das Enzephalopathierisiko zu senken.

Da es sich um eine relativ neue Technologie handelt, besteht ein noch auszubauender Kenntnisstand (Charon 2004, Maleux 2004).

1.6 Zielsetzung

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist die detaillierte Darstellung des klinischen Langzeitverlaufs nach TIPS mittels ePTFE-Stentgraftimplantation (Viatorr). Zur Beurteilung des Verlaufs sollen angiographische und dopplersonographische Befunde ausgewertet, sowie Offenheits-, Komplikations-, Reinterventions- und Überlebensrate nach Stentgrafteinsatz bestimmt werden. Die Leberfunktionsparameter (MELD-Score und Child-Pugh-Score) sollen im Verlauf untersucht und den klinischen Ergebnissen gegenübergestellt werden. Die Auswertung der Daten beinhaltet auch den Vergleich der Ergebnisse mit Literaturangaben internationaler Studien über gemantelte als auch ungemantelte Stents.

Als Besonderheit weist diese Studie zum einen einen langen Nachbeobachtungszeitraum, zum anderen die Nutzung von zwei Standardverfahren in der Funktions- und Verlaufskontrolle des TIPS auf. Ein Nebenziel ist die beiden Verfahren in Bezug zu klinischen Parametern auszuwerten und in Korrelation zu setzen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen Mai 2001 und September 2006 wurden im Institut für Radiologie - Campus Mitte des Universitätsklinikums Charité - Berlin bei 50 Patienten mit Leberzirrhose Implantationen der gemantelten Stents des Typs Viatorr (Viatorr Endoprothese W.L. Gore & Associates, Flagstaff, Ariz., USA) vorgenommen. Die Eingriffe erfolgten aufgrund von Notfällen und elektiv.

Von diesen 50 Patienten (100%) waren 16 (32%) weiblich (durchschnittliches Alter 54 Jahre) und 34 (68%) männlich (durchschnittliches Alter 56 Jahre).

Die laborchemischen und klinischen Ausgangswerte der Patienten können Tabelle 4 und Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 4. Patienten-Charakteristika (Metrische Verteilung)

	Geschlecht			
	weiblich		männlich	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	54	11	56	9
Quick	62	18	64	18
INR	1,43	0,36	1,40	0,27
Albumin	2,92	0,72	2,80	0,48
MELD-Score	14,95	4,81	14,31	5,53

Tabelle 5. Patienten-Charakteristika (Parametrische Verteilung)

	Geschlecht					
	weiblich			männlich		
	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Median	Perzentil 25	Perzentil 75
Bilirubin	2,70	1,20	6,90	2,00	1,00	3,20
Kreatinin	1,04	,67	1,10	,93	,77	1,25
Child-Score	9,50	8,00	11,50	9,00	9,00	11,00

Vor der TIPS-Anlage wurde bei 2 Patienten je eine orthotope Lebertransplantation durchgeführt.

In 3 Fällen wurden bereits Stents anderer Fabrikate implantiert (Anzahl: 1,1,6).

Bei 7 Patienten waren größere Leberräumforderungen mit Hilfe der Sonographie darstellbar. In einem dieser Fälle war das AFP pathologisch erhöht.

Zwei Patienten wiesen vor der Implantation eine chronische Niereninsuffizienz, ein Patient akutes Nierenversagen auf. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Nierenzellkarzinom nachgewiesen.

Zwei Patienten litten unter kardialer Insuffizienz.

Ein Patient wurde HIV positiv getestet.

2.1.1 Ätiologie der Leberzirrhosen

Ätiologisch lassen sich die Patienten mit Leberzirrhose in drei Gruppen unterteilen. Bei über 3/4 der Patienten war die Zirrhose Folge eines langjährigen Alkoholabusus. Die zweite Gruppe bilden virale Hepatitiden (B und C), die zusammen mit über 10% maßgeblich zur Entstehung der Leberzirrhosen beigetragen haben. Weiterhin führten sonstige Erkrankungen wie primäre biliäre Zirrhosen (n = 2), Alpha1-Antitrypsinmangel (n = 1), primäre sklerosierende Cholangitis (n = 1), Hämochromatose (n = 1), Autoimmunkomponenten (n = 1), sowie unbekannte Ursachen (n = 1) zusammen in über 9% zur TIPS-Implantation und somit zu einem Einschluss in die Studie (Tabelle 6 & Abbildung 1).

Tabelle 6. Ätiologien der Leberzirrhosen

PSC primäre sklerosierende Cholangitis
PBC primäre biliäre Zirrhose

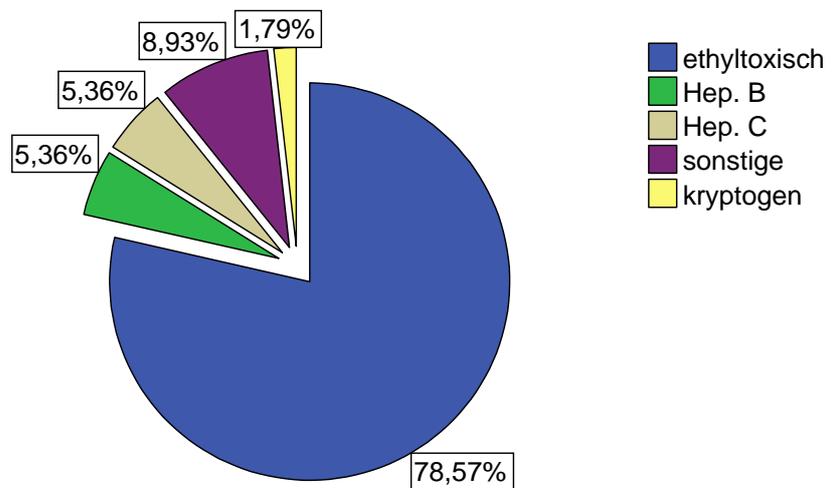
		Geschlecht	
		weiblich	männlich
Ätiologie	ethyltoxisch	14	30
	Hep. B	1	2
	Hep. C	1	2
	andere	2	3
	alpha1 -Antitrypsinmangel		
	PSC		
	PBC		
	Hämochromatose		
	Autoimmunkomponente		
unbekannt	1	0	

In sieben Fällen war die Genese auf zwei Kausalitäten zurückzuführen. Bei einer Patientin konnte die Ursache der Zirrhose nicht bestimmt werden, der Verdacht lag auf Medikamentenintoxikation, da alle prüfaren Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden.

Im Beobachtungszeitraum konsumierten 9 TIPS-Patienten nach Eigenaussagen weiterhin Alkohol.

Abbildung 1

Ätiologien der
Leberzirrhosen



2.1.2 TIPS-Indikationen

Grund für die TIPS-Implantationen waren bei allen 50 Patienten Komplikationen ihrer Leberzirrhose. Da die Anlage des TIPS als Reservetherapie gilt, hatten die meisten Patienten mehrere Krankheitserscheinungen, die den Einsatz des Stents rechtfertigten.

In 41 Fällen wiesen die Patienten einen refraktären Aszites (d.h. kein Ansprechen auf hohe Dosen von Diuretika, diätische Maßnahmen, Bettruhe und häufige Parazentesen) auf. Fünf dieser Patienten litten außerdem unter einem Hydrothorax.

In 24 Fällen waren rezidivierende Ösophagus- und/oder Fundusvarizenblutungen (d.h. mindestens zweimalige Blutungen der Varizen trotz endoskopischer und medikamentöser Behandlung) Indikation für den TIPS. Von diesen hatten 17 keine aktuellen Blutungen, so dass der Eingriff elektiv vorgenommen werden konnte. Die übrigen 7 Patienten hatten akute Blutungen und mussten den TIPS als Notfall implantiert bekommen. Alle 24 Patienten wurden bei den vorangegangenen Blutungen bereits mehrfach mit Sklerotherapien oder Ligaturen behandelt.

Zusätzliche Indikation des Stents war das hepatorenale Syndrom bei 20 Patienten. Andere Ursachen (z. B. Blutungen aus atypischen Gefäßen, rezidivierende Phasen hepatischer Enzephalopathien aufgrund von GI-Blutungen) wurden in 7 Fällen beschrieben. Tabelle 7 gibt die Indikationen geschlechtergetrennt wieder.

Tabelle 7. Indikationen für TIPS-Implantation

		Geschlecht	
		weiblich	männlich
Indikation	refraktärer Aszites	13	28
	Ösoph.varizenblutung	7	17
	hepatorenales Syndrom	9	11
	Hydrothorax	3	2
	andere	2	5

2.1.3 Gründe für den Einsatz des Viatorr-Stentgrafts

Aufgrund folgender Kriterien wurde als Implantat der PTFE-gemantelte Viatorr den ungemantelten Alternativen vorgezogen:

- hoher porto-systemischer Druckgradient (> 20 mm Hg),
- Verletzung von Gallenwegen und/oder Arterien bei multiplen Punktionsversuchen,
- grundsätzlich beim Budd-Chiari-Syndrom,
- "operator preference".

2.1.4 Patientenausschlusskriterien

Kriterien, die vor der TIPS-Anlage zum Ausschluss von Patienten aus der Studie führten, waren:

- relativ: Bilirubin > 5 mg,
- unspezifische Infektionen, Sepsis, Spontane bakterielle Peritonitis,
- Abgangsstenosen des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior,
- Rechtsherzinsuffizienz,
- gesicherte Lebermalignome.

Diese Kriterien fanden unter Umständen bei Notfällen eingeschränkt Anwendung.

2.2 Definitionen

2.2.1 Technischer Erfolg

Die Herstellung eines effizienten Shunts zwischen Lebervene und Pfortader mit kompletter Entfaltung des Stentgrafts, hepatopetalem Kontrastmittelabstrom, Senkung des portosystemischen Druckgradienten (PSG) um 50% gegenüber dem Ausgangswert oder einem post-interventionellem Gradienten im Bereich von 10-15 mm Hg wurde als technischer Erfolg definiert.

2.2.2 Shunt Dysfunktion

Shunt Dysfunktionen wurden vermutet, wenn die mittlere Strömungsgeschwindigkeit im Stentshunt weniger als 50 cm/s betrug und/oder das Wiederauftreten klinischer Symptome der portalen Hypertension, wie Aszites, Varizen oder Blutungen zu verzeichnen war. Bei allen Patienten mit Verdacht auf Dysfunktionen wurde neben der Ultraschalluntersuchung, der Shunt angiographisch mit Messung des PSG dargestellt und ggf. therapiert. Behandlungsmöglichkeiten waren zum einen die rein mechanische Dilatation des Shunts mittels Ballonkatheter zum anderen die Implantation eines weiteren Stents. Die Rekanalisation wurde bei komplett verschlossenen Stents durchgeführt. Um den portosystemischen Fluss zu erhöhen kam auch die Schaffung eines Parallelshunts in Betracht.

2.2.3 Stenosen

Stenosen lagen bei einer mindestens 50%igen Reduktion des Stentlumens und/oder einem > 5 mm Hg Anstieg des PSG gegenüber der letzten Messung vor.

2.2.4 Shuntverschluss (Okklusion)

Ein Shuntverschluss (Okklusion) war der komplette Verschluss des Shunts ohne nachweisbaren Blutfluss in der Dopplersonographie bzw. ohne angiographische Lumendarstellung.

2.2.5 Durchgängigkeit

Der Aspekt der Durchgängigkeit wurde unterteilt in primär (ununterbrochene Durchgängigkeit ohne Reinterventionen) und sekundär (Durchgängigkeit nach der ersten Reintervention bis zur nächsten Reintervention oder Shunt Dysfunktion).

2.2.6 Beobachtungszeitraum

Die Zeitspanne ausgehend von der TIPS-Anlage bis zum Zeitpunkt des letzten Kontrolltermins bzw. zum eventuellen Lebertransplantations- oder Todesdatum entspricht dem Beobachtungszeitraum. Patienten wurden als „lost to follow-up“ betrachtet, wenn sie zwei aufeinander folgende angiographische Kontrolluntersuchungen nicht wahrnahmen.

2.2.7 Sterblichkeit

Die Frühsterblichkeit definiert die Zahl der Verstorbenen innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS-Implantation. Die Gesamtsterblichkeit bezieht alle Todesfälle während der Studiendauer ein. Ausgenommen hiervon ist die Anzahl der Patienten, die sich im Verlauf der Studie einer Lebertransplantation unterzogen.

2.3 Methoden

2.3.1 Aufbau des Viatorr-Stentgrafts

Der Stent, der in dieser Arbeit beurteilt wird (Viatorr) ist ein selbstexpandierender Nitinol-Stent mit hoher radialer Aufstellkraft und einer inneren ultradünnen PTFE-Ummantelung. Außenseitig ist ein modifizierter expandierter PTFE-Film, der den transmuralen Durchtritt von Galle und Muzinen verhindert (Abbildung 2(a)). Auf diese Weise wird die Hyperproliferation der Intima, welches ein wiederholt auftretendes Problem intrahepatischer Stents darstellt, gehemmt.

Das Implantat ist zusammengesetzt aus einem 2 cm langen ungemantelten portalseitigen Anteil und einem expandierten PTFE-gemantelten intrahepatischen Anteil. Die Grenzfläche der Abschnitte ist durch einen Goldring markiert (Abbildung 3 (b)). Außerdem ist eine kleinere Goldmarkierung in das proximale Ende des gemantelten Abschnitts integriert, um so durch seine röntgendichte Eigenschaft die Implantation des Stents zu vereinfachen.

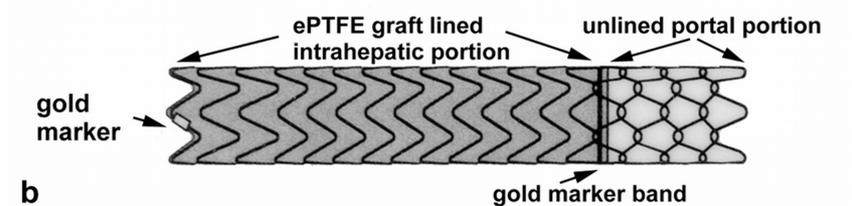
Abbildung 2 (a).

Expandierter Viatorr-Stentgraft mit erkennbarem ungemanteltem und einem PTFE-gemantelten Anteil (Pfeile)



Abbildung 3 (b).

Schematische Darstellung des Viatorr-Stentgrafts



Das Implantat ist auf einem Applikationskatheter befestigt und wird durch eine transhepatisch bis in die Portalvene eingebrachte Schleuse eingebracht. Durch Rückzug der Schleuse wird der ungemantelte Anteil portalseitig passiv freigesetzt. Der gemantelte Abschnitt wird nach Rückzug der Schleuse bis in den rechten Vorhof über einen Fadenzug vom Applikationskatheter manuell kontrolliert im dilatierten Leberparenchym freigesetzt.

Der Viatorr ist kommerziell erhältlich in drei verschiedenen Durchmessern (8, 10 und 12 mm) und in einem Längenbereich des gemantelten Abschnitts von 40 bis 70 mm.

2.3.2 Ablauf der TIPS-Implantation

Die TIPS-Implantation lief in allen Fällen nach einem standardisierten Protokoll und üblicherweise in Lokalanästhesie und unter Analgosedierung ab. Unter Nutzung der rechten Vena jugularis interna als Zugangsweg konnte über eine 11 French Schleuse das angulierte Punktionssystem in der rechten Lebervene positioniert werden. Anschließend wurde unter kombinierter Ultraschall- und Durchleuchtungskontrolle mittels modifizierter Colapinto-Punktionsnadel eine intrahepatische Verbindung der rechten Lebervene zum rechten Pfortaderhauptstamm hergestellt. Nach erfolgreicher Punktion des Pfortadersystems konnte ein Führungsdraht über den Pfortaderhauptstamm eingeführt werden. Dieser diente zur Positionierung eines Pigtail-Katheters in der Pfortader zur portalen Druckmessung und zur angiographischen Darstellung der Portalzirkulation. Anschließend wurde der Parenchymtrakt mit einem Ballonkatheter dilatiert. Über den entstandenen Parenchymtrakt konnte die Schleuse und Stentgraft in den Pfortaderhauptstamm eingeführt werden.

Abbildung 4.

Angiographische Kontrolle mit Nachweis einer portalen Stenose des TIPS (Pfeil).

Ursächlich ist eine unvollständige Abdeckung des Parenchymaltrakts durch den gemantelten Abschnitt der Stentprothese.



Die gesamte Prozedur erfolgte in 30 bis 180 Minuten, während die Implantation selbst maximal 15 Minuten in Anspruch nahm. Der Kreislauf der Patienten wurde nach dem Eingriff 24 Stunden auf Station engmaschig kontrolliert.

2.3.3 Varizenembolisation

Bei gut funktionierenden Shunts waren die Varizen nach der Implantation angiographisch nicht mehr nachweisbar. Bestand dennoch eine hepatofugale Kollateralzirkulation, wurde diese kathetertechnisch mit fasertragenden Spiralen oder Gewebekleber (Histoacryl) embolisiert. Auch endoskopisch nicht stillbare venöse Blutungen aus Ösophagusvarizen mit Zustrom aus der V. gastrica sinistra oder anderen Kollateralverbindungen (Vv. gastricae breves) wurden auf diese Weise gestoppt.

2.3.4 Interventionelle Komplikationen

Mögliche Komplikationen der Viatorr-Implantation beruhen meist auf Verletzungen durch die Punktionsnadel. Hepatische Strukturen, wie intrahepatische Gallengänge, Arterien oder die Organkapsel können verletzt werden. Ebenfalls kommen extrahepatische Punktionen beispielsweise der Leberarterie, des Gallenganges, der Gallenblase, der Nebennierenvene oder des Peritoneums mit Gefährdung retroperitonealer Strukturen vor (LaBerge 1993, Rössle 1994). Ursache ist meist eine zu zentrale Punktion oder eine zu weit vorgeführte Punktionsnadel. Obwohl bei derartigen Fehlpunktionen lebensbedrohliche und letale intraabdominelle Blutungen und Leberversagen beschrieben worden sind, bleiben die meisten folgenlos (Coldwell 1995, Haskal 1993, Richter 1995).

2.3.5 Studiendesign

Bei jedem Patienten wurde vor und nach dem Eingriff, sowie im 3-monatigen Rhythmus dopplersonographisch die Richtung des Shuntdurchflusses, dessen Geschwindigkeit, sowie die Durchgängigkeit und der Durchmesser der Lebervenen und des Stents gemessen. Zu beachten ist, dass die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) direkt und auch einige Tage nach Implantation des

Stentgrafts nur eingeschränkt möglich ist. Der Grund liegt in einer akustischen Barriere durch eingeschlossene Mikrobäschen im Inneren des ePTFE (Hausegger 2004, Lake 2006).

Vor und nach der TIPS-Implantation wurde der venöse Blutfluss außerdem angiographisch beurteilt, sowie der PSG und dessen Veränderung durch den TIPS dokumentiert. Dieses Verfahren der angiographischen Einschätzung und zusätzlichen PSG-Messung wurde nach 3 Monaten und danach jeweils alle 6 Monate durchgeführt. Auch der Verdacht auf Stenosierung bzw. TIPS-Fehlfunktion aufgrund klinischer Symptome der portalen Hypertension und/oder sonographischen Auffälligkeiten wurde angiographisch abgeklärt.

2.3.6 Datenerhebung

Zur retrospektiven Analyse der Patientendaten und der jeweiligen Befunde der durchgeführten Viatorr-Implantationen wurden sämtliche archivierten Untersuchungsbögen der medizinischen Universitätsklinik Charité - Berlin von Mai 2001 bis März 2008 anhand der Patientennamen und deren Geburtsdaten manuell herausgesucht und ausgewertet. Es wurde immer die gesamte Patientenakte gesichtet, um auch Verlaufskurven, ärztliche Anordnungen und weitere Angaben in die Auswertung mit einzubeziehen. Der Befund der TIPS-Implantation konnte zusätzlich auch begrenzt über das Programm „Medora“ eingesehen werden. Bei „Lost to follow-ups“ wurde in 13 Fällen der zuletzt bekannte Hausarzt nach der Situation des Patienten befragt. Daneben wurden fehlende Akten (z. B. noch nicht archivierte, verliehene, verloren gegangene Akten) auf den Stationen und Ambulanzen ermittelt.

Neben den Stammdaten konnten so alle erforderlichen Angaben zu allgemeinen klinischen und laborchemischen Parametern zum Zeitpunkt der Intervention, sowie Daten der Kontrolluntersuchungen mit einer speziell für diese Dissertation entworfenen Datenbank erfasst werden.

2.3.6.1 Stammdaten und Studienparameter

Von jedem Patienten wurde der Name, Geschlecht, Geburtsdatum und Zeitpunkt der TIPS-Implantation erfasst. Des Weiteren wurden allgemeine klinische Parameter und Laborparameter in die Datenbank aufgenommen.

2.3.6.2 Ätiologie

Zugrunde liegende Krankheitsbilder der Leberzirrhosen wurden protokolliert (Tabelle 6. Ätiologien der Leberzirrhosen).

2.3.6.3 Indikation

Indikationen für die TIPS-Anlage können Tabelle 7 entnommen werden. Es ist zu beachten, dass multiple Indikationen zur TIPS-Anlage möglich waren.

2.3.6.4 Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS)

Durch die FKDS vor und nach der Intervention konnte die jeweilige Blutflussgeschwindigkeit gemessen werden. Aufgrund der Möglichkeit von Lufteinschlüssen in gemantelten TIPS war eine spätere Messung in einigen Fällen nötig.

2.3.6.5 Invasive Druckmessung

Bei den invasiven Druckmessungen wurden aus der Spanne der gemessenen Druckkurven von Vena cava superior (VCS) und Vena portae die bestimmten Mittelwerte erfasst und daraus die portosystemischen Druckgradienten (PSG) berechnet. Diese Werte, vor und nach Implantation in Bezug gesetzt, ergaben ein Maß für die Druckänderung durch die Intervention.

2.3.6.6 Intervention

Aus dem Befund wurde Stenttyp, Anzahl der implantierten Stents, Stentgröße (Diameter x Länge in Millimetern), Notwendigkeit von zusätzlichen ungemantelten Stents, Heparinmenge und gegebenenfalls Heparinmenge ermittelt.

2.3.6.7 Erschwerende Konditionen

Das Auftreten von Pfortaderthrombosen, kavernösen Transformationen, portokavalen Shunts und ggf. deren Embolisationen, sowie Komplikationen und technisches Versagen während der Eingriffe wurden festgehalten.

2.3.6.8 Laborparameter

Die Laborparameter Quick, INR, Kreatinin, Serum Albumin und Bilirubin dienen zur Berechnung des MELD-, sowie des Child-(Turcotte-)Pugh-Scores (CPS). Dies geschah durch spezielle Formeln und Vorgaben. Für den CPS wurden standardisierten Wertebereichen Punkte zugeordnet.

Child-Pugh-Score

Die Child-Pugh-Klassifikation dient zur einheitlichen Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Stadien. Standardisierte Wertebereiche für Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, INR, Ausprägung des Aszites und Stärke einer hepatischen Enzephalopathie ermöglichten das Errechnen der CPS (Tabelle 8), anhand derer sich die zugehörigen Klassen (Tabelle 9) definieren ließen (Pugh 1973).

Tabelle 8. Ermittlung des Child-Pugh-Scores

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Bilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0
Serum-Albumin (g/dl)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 - 2,3	>2,3
Aszites im Ultraschall	kein/gering	mäßig/ therapierbar	massiv/ therapierefraktär
hepatische Enzephalopathie	kein/gering	mäßig/ therapierbar	massiv/ therapierefraktär

Tabelle 9. Child-Pugh-Klassen

Punkte	Klasse	Beurteilung
5-7	A	gute Leberfunktion
8-10	B	mäßige Leberfunktion
11-15	C	geringe Leberfunktion

MELD-Score

Der MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease - Score) ist ein weiteres Instrument zur Abschätzung des Schweregrads der Leberzirrhose, welches den CPS als Surrogatparameter für die Einschätzung der Dringlichkeit und Allokation einer Lebertransplantation durch Eurotransplant abgelöst hat. Der MELD-Score errechnet sich nach standardisierter Formel aus dem Bilirubin-, Kreatinin- und dem INR-Wert und kann von 6 (leichte Erkrankung) bis 40 (schwere Erkrankung) reichen.

$$\text{MELD-Score} = 9,57 \times \text{Ln}(\text{Kreatinin mg/dL}) + 3,78 \times \text{Ln}(\text{Bilirubin mg/dL}) \\ + 11,20 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 6,43$$

Das Minimum der Kreatinin- und Bilirubinparameter ist definitionsgemäß 1 mg/dl. Der maximale Serum-Kreatininspiegel wird auf 4 mg/dl festgelegt. Wurde der Patient in der vergangenen Woche mindestens zweimal dialysiert wird der Serum-Kreatininwert auf 4 mg/dl gesetzt.

Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sind steigende MELD-Scores mit zunehmender hepatischer Dysfunktion und Mortalität assoziiert (Kamath 2001).

2.3.6.9 Parameter zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen

Zu den oben genannten Terminen der Kontrolluntersuchungen wurden die aktuellen Ergebnisse der farbkodierten Dopplersonographien, der Angiographien und der invasiven Druckmessungen erfasst. Eine eventuelle Funktionsabnahme des Shunts infolge einer geringfügigen Teilthrombosierung oder Verdickung der Neo-Intima stellte nicht zwangsweise eine Indikation für eine Stentrevision dar. Die transjuguläre Revision des Shunts war jedoch immer dann indiziert, wenn erhebliche Symptome wiederkehrten (z. B. blutungsgefährdende Varizen, Rezidivblutung, Aszites). Bei fehlender Blutungsgefahr oder Ausbleiben des Aszites war eine Manipulation des Shunts nicht angezeigt, da erneut die Gefahr einer Verschlechterung der hepatischen und zerebralen Funktion bestand. Demnach wurde zum Zeitpunkt der Kontrollen neben den Laborparametern, die zur Berechnung des CPS, sowie des MELD-Scores nötig waren, jegliche wiederauftretenden bzw. sich verschlechternden Grunderkrankungen (z. B. Aszites, GI-Blutung) und Enzephalopathien registriert. Des Weiteren wurden bei der Notwendigkeit von Reinterventionen die Ursachen, Abläufe und anschließende Druckmessungen protokolliert.

2.4 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2003 (englisch), die statistische Analyse erfolgte in SPSS Version 15.0 (englisch).

Demographische Daten und Ergebnisse wurden entsprechend ihrer parametrischen bzw. metrischen Verteilung mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und 0,25-/0,75-Quantilen dargestellt. Die Korrelationsanalysen wurde durch Ermittlung des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman (Spearman's rho) durchgeführt. Bei den statistischen Berechnungen wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 *Patientenkollektiv*

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

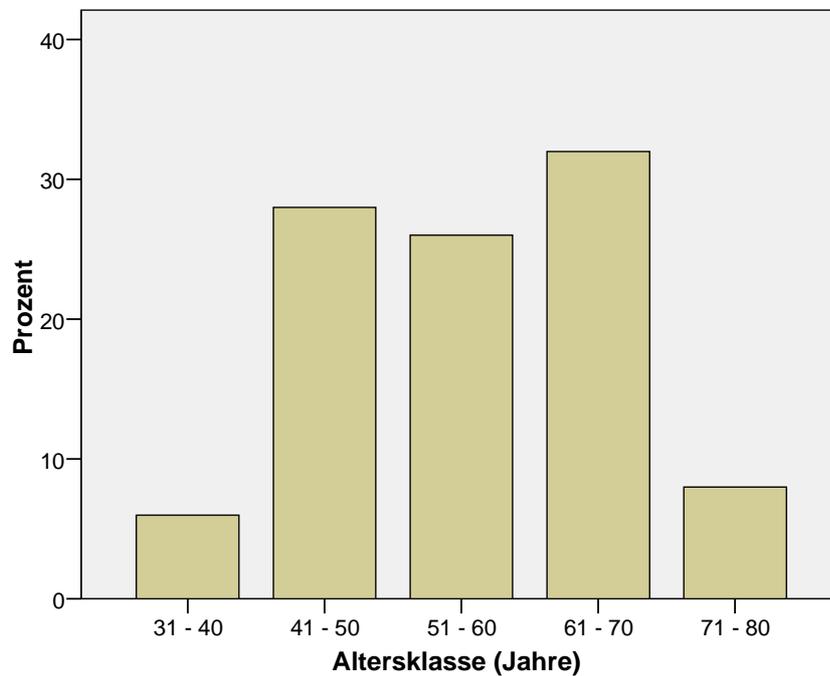
Zwischen Mai 2001 und September 2006 wurden im Institut für Radiologie - Campus Mitte des Universitätsklinikums Charité Berlin, bei Patienten mit Leberzirrhose gemantelte Stents des Typs Viatorr (Viatorr Endoprothese W.L. Gore & Associates, Flagstaff, Ariz., USA) implantiert. Die Eingriffe erfolgten elektiv und aufgrund von Notfällen.

Von den insgesamt 50 Studienteilnehmern waren 16 weiblich und 34 männlich. Die untersuchten Patienten waren zwischen 32 und 71 Jahren alt, das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre. Die Frauen waren im Mittel 54 Jahre, die Männer 56 Jahre alt.

Die Patienten wurden zum Zwecke der Datenauswertung in Altersgruppen eingeteilt. Für deren Bildung wurden Zeitintervalle über 10 Jahren gewählt. Prozentual ist die Gruppe der 31- bis 40-jährigen Patienten mit 6% am geringsten und die Gruppe der 61- bis 70-Jährigen am häufigsten im Kollektiv vertreten (Abbildung 5).

Abbildung 5.

Patientenverteilung
anhand von
Altersgruppen im 10
Jahresintervall



3.1.2 Beobachtungszeitraum

Die Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Patienten war variabel, da sich dieser über 6 Jahre erstreckte. So betrug die individuelle Nachbeobachtungszeit 0 Tage bis 78 Monate, im Mittel über ca. 20 Monate (Tabelle 10). Aus unterschiedlichen Gründen wurden 19 Patienten überhaupt nicht nachuntersucht. In 6 von diesen Fällen wurde der vereinbarte Nachuntersuchungstermin zur invasiven Druckmessung aus unbekanntem Gründen von den Patienten nicht eingehalten. In 13 Fällen ist der vorzeitige Tod dokumentiert.

Tabelle 10. Beobachtungszeit in Monaten

		Beobachtungszeit in Monaten
Mittelwert		19,7
Standardabweichung		24,137
Minimum		0
Maximum		78
Perzentile	25	1,3
	50	8,8
	75	31,26

3.2 Klinischer Verlauf

Tabelle 11 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv. Aufgeführt sind die mittleren Beobachtungszeiträume bis zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt (KP) mit Standardabweichungen (St.abw.). Weiterhin sind mittlere prä- und postinterventionelle Child-Pugh- und MELD-Scores inkl. Streubreiten, durchgeführte Reinterventionen aufgrund Stentstenosen, -thromben und erneute aszitische Dekompensationen enthalten. Die Aufstellung umfasst zudem Studienausschlüsse durch Lebertransplantation und Tod.

Die Ergebnisse werden in den folgenden Kapiteln 3.2.1 bis 3.2.4.9 ausführlich besprochen.

Tabelle 11. Gesamtübersicht der Patientenverläufe nach Kontrollzeitpunkten

VOR/NACH TIPS: direkt vor/nach TIPS-Implantation

KP: Kontrollzeitpunkt

LTX: Lebertransplantation

*vor dem geplanten KP transplantiert bzw. verstorben

** rezidivierende Stenosen/Verschluss eines ungemantelten Luminexx-Stents desselben Patienten, Viatorr regelrecht

Parameter	mittlerer Beobachtungszeitraum ± St.abw. in Monaten	medianer Child-Pugh-Score (Q 0,25/0,75)	mittlerer MELD-Score ± St.abw.	Stent-Stenosen (Intima-hyperpl.)	Stentthromben T: Teilth. K: Kompletth.	rezidiv. Aszites	Stent-knicke	LTX*	Tod*
VOR TIPS (n = 50)	--	9 (8/11)	14,7 ± 5,6	--	3 T 2 K	--	--	--	--
NACH TIPS (n = 50)	--	--	--	--	--	--	--	--	--
1. KP (n = 31)	4,1 ± 2,1	7 (6/8,25)	12,8 ± 3,7	--	2 T	5	--	2	14
2. KP (n = 24)	10,3 ± 3,0	6 (5/7)	10,5 ± 3,4	--	--	2	--	-	2
3. KP (n = 18)	16,9 ± 2,5	5,5 (5/8)	9,9 ± 2,9	2**	--	--	--	2	1
4. KP (n = 16)	23,6 ± 3,5	6,5 (5/8)	12,6 ± 3,7	2**	--	--	--	--	--
5. KP (n = 14)	29,7 ± 4,0	5 (5/7,25)	12,7 ± 4,4	2	1 K**	--	--	1	--
6. KP (n = 11)	36,1 ± 4,6	5 (5/6)	11,8 ± 3,5	1	--	--	--	--	1

VOR/NACH TIPS: direkt vor/nach TIPS-Implantation

KP: Kontrollzeitpunkt

LTX: Lebertransplantation

*vor dem geplanten KP transplantiert bzw. verstorben

** rezidivierende Stenosen/Verschluss eines ungemantelten Luminexx-Stents desselben Patienten, Viatorr regelrecht

Parameter	mittlerer Beobachtungszeitraum \pm St.abw. in Monaten	medianer Child-Pugh-Score (Q 0,25/0,75)	mittlerer MELD-Score \pm St.abw.	Stent-Stenosen (Intima-hyperpl.)	Stentthromben T: Teilth. K: Kompletth.	rezidiv. Aszites	Stent-knicke	LTX*	Tod*
7. KP (n = 9)	41,0 \pm 4,4	5 (5/6)	11,0 \pm 2,8	--	--	--	--	--	--
8. KP (n = 8)	47,8 \pm 5,1	5 (5/6)	11,0 \pm 3,5	--	--	--	1 (geringfügig)	--	1
9. KP (n = 8)	54,9 \pm 5,3	5 (5/6,75)	11,0 \pm 3,3	1	--	--	1	--	--
10. KP (n = 6)	58,9 \pm 5,7	5 (5/7,25)	11,5 \pm 4,8	1	--	1	--	--	--
11. KP (n = 5)	64,8 \pm 6,8	5 (5/7)	11,8 \pm 2,8	--	--	--	--	1	--
12. KP (n = 3)	70,3 \pm 6,4	5 (5/6)	11,0 \pm 1,3	2	--	--	--	1	--
13. KP (n = 2)	73,6 \pm 6,1	5,5 (5/6)	11,1 \pm 1,8	--	--	--	--	--	--
14. KP (n = 1)	75,5	6	12,5	--	--	--	--	--	--

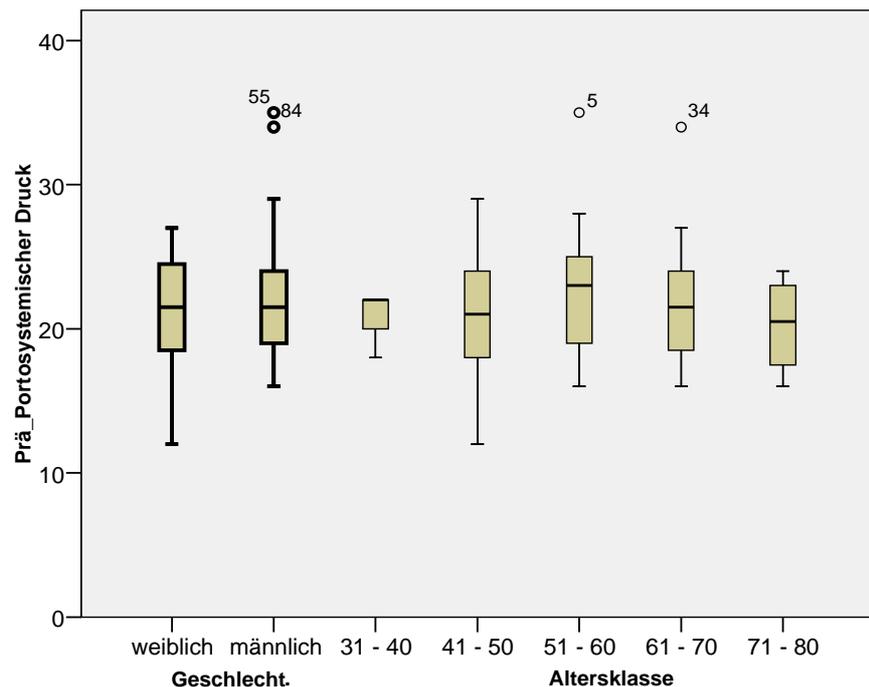
3.2.1 TIPS – Präinterventionell

3.2.1.1 Portosystemische Drücke

Bei den präinterventionellen Druckmessungen der portosystemischen Druckgradienten (PSG) waren, ausgehend von Normaldrücken definiert als kleiner gleich 15 mm Hg, bei allen 50 Patienten deutlich erhöhte Werte messbar (Abbildung 6). Der PSG, der die Differenz aus Pfortaderdruck und dem Druck in der Vena cava superior (VCS) darstellt, lag im Mittel bei $21,6 \pm 4,5$ mm Hg (Quartile 0,25/0,75 = 18,8/24,3 mm Hg; Minimum/Maximum = 12/35 mm Hg).

Abbildung 6.

Präinterventionelle
portosystemische
Druckgradienten nach
Geschlecht und
Altersklassen
aufgeschlüsselt



3.2.1.2 Sonographische Voruntersuchung

Die sonographische Untersuchung der Leber und ihrer zu- und abführenden Gefäße vor TIPS-Anlage war bei 43 Patienten erfolgreich durchführbar. Unter Umständen war es möglich, dass die Aussagekraft individuell schwankte angesichts eventuell bestehenden Aszites, Meteorismus oder Atemnot. Grundsätzlich sah man ein zu erwartendes inhomogenes stellenweise grobknotiges Parenchym der Leber mit zum Teil multiplen Regeneratknoten. Ebenfalls durch diese Bildgebung konnten zwei Hämangiome, mehrere Zysten, sowie echoarme Läsionen in mehreren Patienten festgestellt werden. Von letzteren erwies sich ein Befund im Verlauf der Beobachtungen als hepatozelluläres Karzinom, das erfolgreich durch Radiofrequenzablation in 2 Sitzungen therapiert wurde. Nebenbefundlich konnte in einem anderen Fall ein Nierenzellkarzinom erkannt und später durch Thermoablation behandelt werden. In einem weiteren Patienten stellte sich ein totaler thrombotischer Pfortaderverschluss dar, der durch Lysetherapie beseitigt werden konnte. Darüber hinaus wurde in einem Patienten eine Teilthrombose des gleichen Gefäßes gefunden, die durch den gemantelten Stent planmäßig überdeckt wurde. Trotz der sonographischen Voruntersuchungen wurden während der TIPS-Implantationen zwei weitere Teilthromben entdeckt, sowie ein kompletter Thrombus. Bei letzterem handelte es sich um einen Notfall, wodurch keine vorherige sonographische Exploration durchgeführt werden konnte.

3.2.1.3 Child-Pugh-Score

Der mediane Child-Pugh-Score betrug vor TIPS-Anlage 9 (Q 0,25/0,75 = 8/11; Min/Max = 6/14) bezogen auf das Gesamtkollektiv. Männer wiesen einen medianen Wert von 9 (Q 0,25/0,75 = 9/11,0; Min/Max = 7/13) auf. Der mediane Child-Pugh-Score der Frauen war mit 10 (Q 0,25/0,75 = 8/12; Min/Max = 6/14) immer noch im Bereich des Child-Stadiums B, allerdings mit größerer Streuung (Tabelle 12 & Abbildung 7).

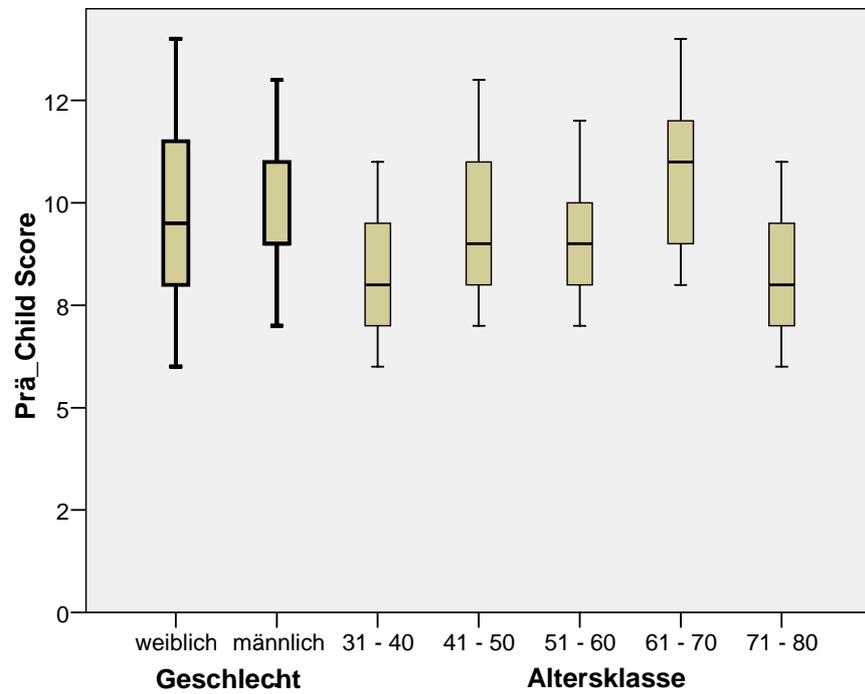
Tabelle 12. Child-Pugh-Score sortiert nach Altersklassen

		Child-Pugh-Score				
		Median	0,25-Quartil	0,75-Quartil	Minimum	Maximum
Alters- klasse	31 - 40	8	6	11	6	11
	41 - 50	9	8	11	7	13
	51 - 60	9	8	10	7	12
	61 - 70	11	9	12	8	14
	71 - 80	8	7	10	6	11

Abbildung 7.

Child-Pugh-Score sortiert
nach Geschlecht und
Altersklassen

Prä: präinterventionell



Die höchsten Child-Pugh-Scores wiesen die 61- bis 70-Jährigen auf. Dahingegen besaßen die 31- bis 40-Jährigen, sowie die 71- bis 80-Jährigen ähnliche im Vergleich niedrigere Scores.

3.2.1.4 Child-Pugh-Stadien

Die Patienten wiesen vor der TIPS-Implantation hinsichtlich des Schweregrades ihrer Leberzirrhose unterschiedliche Child-Pugh-Stadien auf. Im Kollektiv (Tabelle 13) befanden sich 6 Patienten mit einer Zirrhose im Stadium Child-Pugh A (12%), 26 Patienten im Stadium Child-Pugh B (52%) und 18 Patienten im Stadium Child-Pugh C (36%).

Tabelle 13. Geschlechterverteilung der einzelnen Child-Pugh-Untergruppen

Geschlecht	Child-Pugh-Stadium			Gesamt
	A	B	C	
männlich	8,8% (3)	58,8% (20)	32,4% (11)	100% (34)
weiblich	18,8% (3)	37,4% (6)	43,8% (7)	100% (16)
Gesamt	12% (6)	52% (26)	36% (18)	100% (50)

Es fällt auf, dass die Extreme bei den Frauen ausgeprägter sind. So stellen sie prozentual die größte Patientenpopulation zum einen bei Child A, aber auch bei Child C.

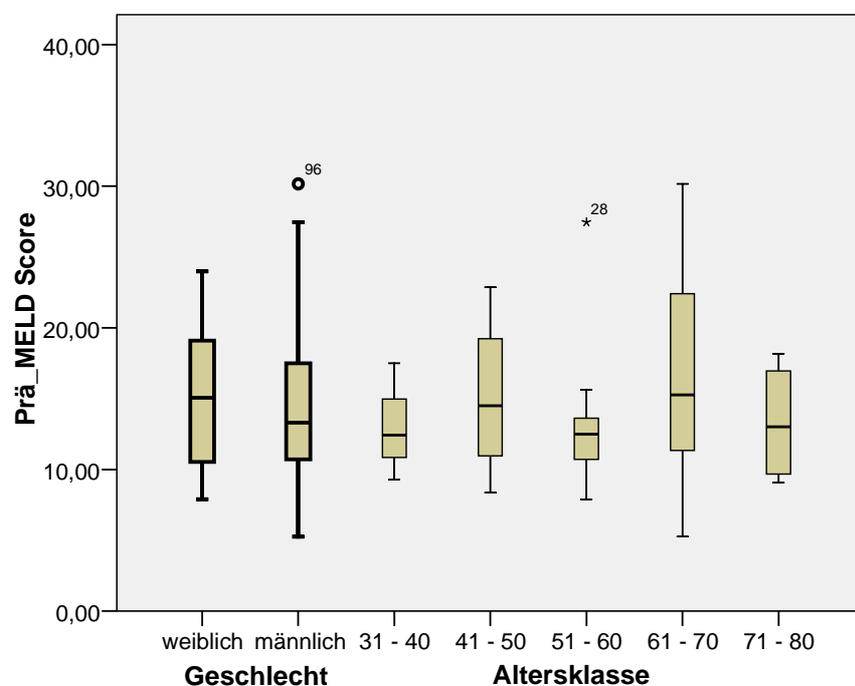
3.2.1.5 MELD-Score

Der mittlere MELD-Score lag vor der Shuntanlage insgesamt bei 14,7 (Q 0,25/0,75 = 10,6/18,4; Min/Max = 5,3/30,2). Männer wiesen einen mittleren Wert von 14,6 (Q 0,25/0,75 = 10,6/17,7; Min/Max = 5,3/30,2) auf. Bei den Frauen ließ sich präinterventionell ein mittlerer Score von 15,0 (Q 0,25/0,75 = 10,4/19,2; Min/Max = 7,9/24,0) errechnen (Abbildung 8).

Abbildung 8.

MELD-Score sortiert nach
Geschlecht und
Altersklassen

Prä: präinterventionell



Hier erkennt man bei den jüngeren Altersgruppen, beispielsweise bei den 31- bis 40-Jährigen gegenüber den 61- bis 70-jährigen Patienten, einen geringeren mittleren MELD-Score, sowie eine geringere Streuung des Selben.

3.2.2 TIPS – Implantation

Insgesamt wurden bei 50 Patienten, 100% technisch erfolgreich, 53 Viatorr-Stentgrafts implantiert, bei 3 Patienten je 2 Stents. Zusätzlich wurde in einem Patienten der Shunt portalseitig mittels eines ungemantelten Memotherm-Stents in der gleichen Sitzung verlängert.

3.2.2.1 Viatorr-Konfiguration

In die Patienten wurden Viatorr-Stentgrafts mit Längen von 50 mm (n = 3; 5,7%), 60 mm (n = 10; 18,9%), 70 mm (n = 21; 39,6%) und 80 mm (n = 19; 35,8%) der ePTFE-Ummantelung eingesetzt. Darüber hinaus besaß jeder Stent ein 20 mm ungemanteltes Segment. Der zusätzliche Memotherm Stent war 40 mm lang.

Die mediane Länge des gemantelten Abschnitts betrug insgesamt 70 mm (Q 0,25/0,75 = 65/80 mm; Min/Max = 50/80 mm), 75 mm bei den Frauen (Q 0,25/0,75) = 65/80 mm; Minimum/Maximum = 60/80 mm) und 70 mm bei den Männern (Q 0,25/0,75 = 60/80 mm; Min/Max = 40/80 mm). Der Durchmesser ergab bei 53 Stents 10 mm und lediglich in einem Fall 8 mm.

3.2.2.2 Heparin

Zur Antikoagulation wurde während des Eingriffes in 44 der 50 Patienten Heparin gegeben (Median: 5000 IE). Die Menge war bei Frauen nicht signifikant geringer als jene, die in Männer injiziert wurde (Q 0,25/0,75 = 4000/5000 IE bzw. 5000/7000 IE; p = 0,124).

3.2.2.3 Komplikationen

In Tabelle 14 sind die Komplikationen, die während der TIPS-Implantation auftraten angegeben.

Tabelle 14. Komplikationen der TIPS-Implantation

PTA: Perkutane transluminale Angioplastie

	n	Häufigkeit
Fehlpunktionen	8	16%
Tod	0	0%
Technische Versager	1	2%
PTA	4	8%

Fehlpunktionen

In 8 von 50 Patienten (16%) traten interventionell Komplikationen im Sinne von Fehlpunktionen auf. In diesen Patienten wurde stets das Gallenwegssystem fehlpunktiert (72,7% der Gesamtkomplikationen). Zusätzlich kam es bei einem Patienten zur Leberkapselperforation (9,1%), sowie in zwei weiteren Patienten zur Fehlpunktion einer Leberarterie (18,2%).

Blutungen und austretende Gallenflüssigkeit konnten in den gleichen Sitzungen gestillt bzw. interventionell durch Abdeckung der Leckage mit dem gemantelten Viatorr-Stent behoben werden. Aufgrund der Notwendigkeit einer Ummantelung wurde in einigen Fällen statt der geplanten Implantation eines ungemantelten Stents der Viatorr gewählt.

Todesfälle

Verfahrensassoziierte Todesfälle traten nicht auf.

Technische Versager

In einem Fall (2%) machte eine Fehlfunktion eines Viatorr-Stentgrafts (10 x 80 mm) die Implantation von zwei kürzeren Stents (10 x 60 mm, 10 x 50 mm) gleichen Typs nötig.

PTA

Durch Engstellungen im Bereich des portalseitigen und/oder lebervenenseitigen TIPS-Abschnitts nach Entfaltung des selbst expandierenden Stentgrafts mussten bei 4 Patienten insgesamt 6 PTAs durchgeführt werden. Bei 2 der Patienten wurden Dilatationen sowohl im portalseitigen, als auch im lebervenenseitigen Abschnitt der Endoprothesen vorgenommen.

3.2.3 TIPS – Postinterventionell

3.2.3.1 Portosystemische Druckgradient (PSG)

Durch die Intervention konnte der portosystemische Druckgradient in allen Fällen gesenkt werden. So lag nach dem Eingriff ein durchschnittlicher Wert von $9,6 \pm 3,3$ mm Hg (Q 0,25/0,75 = 7/10 mm Hg; Minimum/Maximum = 2/16 mm Hg) vor. Dies bedeutet eine signifikante Druckabnahme im Vergleich zum mittleren Vorwert $21,6 \pm 4,5$ mm Hg ($p < 0,01$).

Zur genaueren Darstellung sind in Tabelle 15 nach Geschlecht und Altersklassen sortiert die jeweilige Anzahl an Patienten und deren mittleren Pfortaderdrücke und VCS Drücke dargestellt. Aus diesen wurden die portosystemischen Druckgradienten samt Standardabweichungen errechnet.

Tabelle 15. Mittelwerte und Standardabweichungen der prä- & postinterventionellen Druckmessungen in mm HG nach Geschlecht und Altersklassen

Prä/Post: vor/nach Intervention

VCS: Vena cava superior

PSG: Portosystemischer Druckgradient

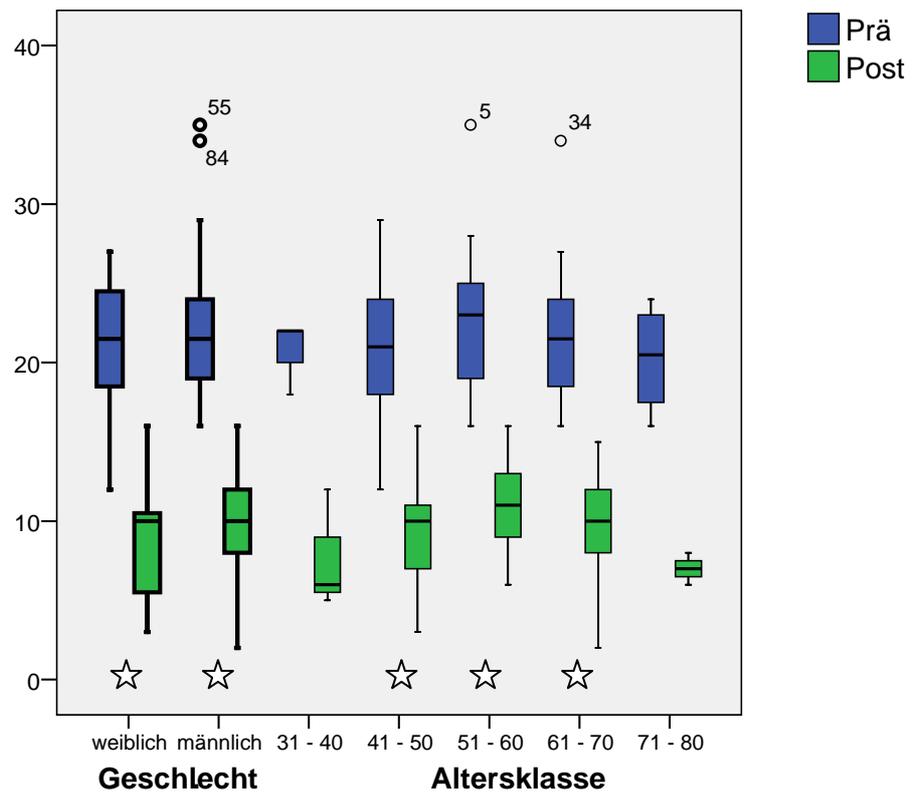
	Geschlecht		Altersklassen					Gesamt
	weiblich Mittelwert (n = 16)	männlich Mittelwert (n = 34)	31 - 40 Mittelwert (n = 3)	41 - 50 Mittelwert (n = 14)	51 - 60 Mittelwert (n = 13)	61 - 70 Mittelwert (n = 16)	71 - 80 Mittelwert (n = 4)	Mittelwert (n = 50)
Prä.Pfortaderdruck	28,5	26,9	26,3	27,0	27,6	27,7	27,8	
Prä.VCS Druck	7,8	5,1	5,7	5,6	4,7	5,9	7,5	
Post.Pfortaderdruck	19,2	17,7	17,7	18,2	18,4	18,5	16,8	
Post.VCS Druck	11,1	7,6	10,0	8,7	8,3	8,3	9,8	
Prä.PSG	21,1	21,8	20,7	20,7	22,9	21,8	20,3	21,6
Standardabw.	4,0	4,8	2,3	4,3	5,1	4,8	3,5	4,5
Post.PSG	8,7	10,0	7,7	9,5	10,9	9,6	7,0	9,6
Standardabw.	3,3	3,3	3,8	3,7	3,2	3,2	0,8	3,3
Drucksenkung	12,4	12,2	13,0	11,2	12,9	12,1	13,3	12,0

In Abbildung 9 fällt besonders gut der Effekt der TIPS-Implantation auf den PSG auf. In fast allen Altersklassen waren signifikante Druckabnahmen messbar.

Abbildung 9.

Vergleich prä- und postinterventionelle portosystemische Druckgradienten nach Geschlecht und Altersklassen aufgeschlüsselt

☆ $p < 0,01$



Zur besseren Übersicht werden im Folgenden lediglich die errechneten portosystemischen Druckgradienten angegeben und auf die Drücke der Pfortader und Vena cava superior verzichtet.

3.2.3.2 Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS)

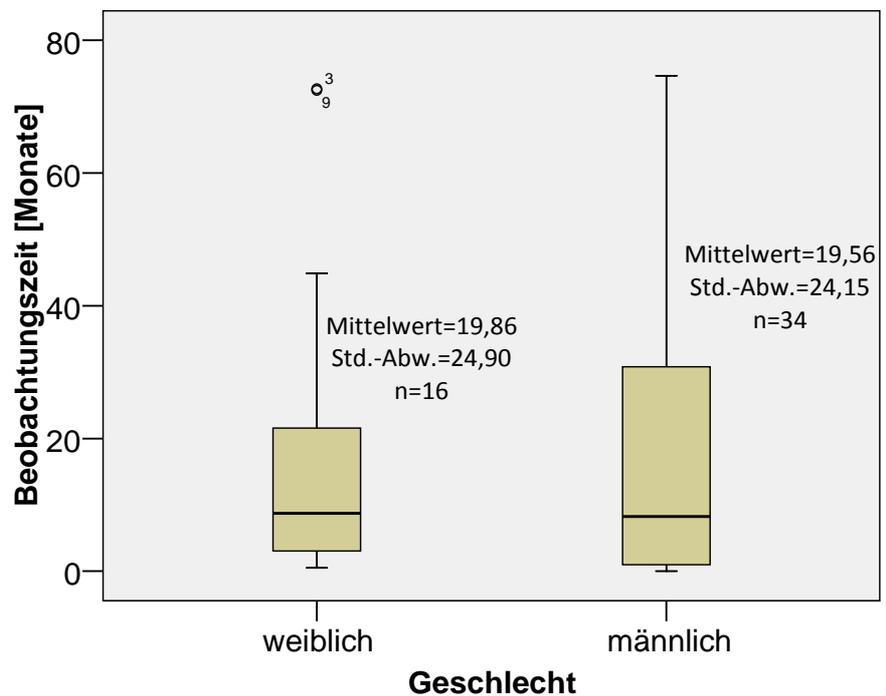
Alle Patienten wurden in den der Shuntanlage folgenden Tagen sonographisch untersucht. Durch farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) konnte aus 27 Patienten eine mittlere Flussgeschwindigkeit von 110 cm/s (Q 0,25/0,75 = 80/130 cm/s; Minimum/Maximum = 30/220 cm/s) der Vena portae abgeleitet werden. Die Mittelwerte unterschieden sich weder zwischen Frauen (102 cm/s) und Männern (112 cm/s), noch unter den Altersklassen (--; 124; 94; 118; 88 cm/s) signifikant. Die Flussrate des gesamten Kollektivs wurde demnach durch die TIPS-Implantation auf gleiche Weise beeinflusst (Tabelle 19. Fallzusammenfassung – Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) nach Geschlecht und Altersklassen in cm/s – Kapitel 3.2.4.3). Zu beachten ist, dass FKDS direkt und auch einige Tage nach Implantation nicht möglich ist bzw. verfälschte Ergebnisse liefern kann. Der Grund liegt in einer akustischen Barriere durch eingeschlossene Mikrobäschen im Inneren des ePTFE (Hausegger 2004, Lake 2006).

3.2.4 TIPS – Verlauf

Der sich anschließende mediane Beobachtungszeitraum beträgt, wie in Abbildung 10 graphisch dargestellt, bei den Frauen 8,7 Monate ($Q_0,25/0,75 = 2,9/25,9$ Monate) und bei den Männern 8,23 Monate ($Q_0,25/0,75 = 1,0/31,8$ Monate).

Abbildung 10.

Medianer
Beobachtungszeitraum
in Monaten



Die folgenden Analysen zur Bestimmung von Zusammenhängen zwischen Verlaufswerten wurden mittels des nichtparametrischen Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman's rho) miteinander korreliert. Signifikante Werte sind durch eine Korrelation im Signifikanzlevel $<0,05$ gegeben.

3.2.4.1 Child-Pugh-Score vs. MELD-Score

Der Child-Pugh-Score korreliert mit dem MELD-Score signifikant nach Spearman (Korrelationskoeffizient: 0,529; $p = 0,043$). Zur visuellen Darstellung der Korrelation der beiden Scores dienen die Abbildung 11 und Abbildung 12 im Anschluss.

Im Schnitt vier Monate nach der Behandlung ($n = 31$) sah man von den anfänglich 18 Patienten nur noch zwei Patienten (6,5%) im Child-Pugh-Stadium C. Zwölf Patienten (38,7%) waren dem Child-Pugh-Stadium B und 17 Patienten (54,8%) dem Child-Pugh-Stadium A zuzuordnen. Dadurch sank der mediane Child-Pugh-Score von anfänglich 9 ($Q_0,25/0,75 = 8/11$) auf 7 ($Q_0,25/0,75 = 6/8,25$) ab ($p < 0,01$). Die Child-Stadien B und C haben somit zugunsten des Child-Stadiums A, welches von 12% auf 54,8% gestiegen ist, abgenommen. Auch der mittlere MELD-Score verringerte sich von $14,7 \pm 5,6$ auf $12,8 \pm 3,7$ ($p = 0,877$).

Bei einem Patienten konnte durch die invasive Kontrolluntersuchung ein Teilverschluss des TIPS durch einen kleinen Thrombus festgestellt werden. Zwei Patienten (6,5%) unterzogen sich in den vier Monaten einer Lebertransplantation. Vierzehn Patienten verstarben vor der ersten Kontrolluntersuchung. Zehn dieser Patienten (71,4%) befanden sich im Stadium C, drei (21,4%) im Stadium B und einer (7,2%) im Stadium A nach Child-Pugh. Bei dem Patienten im Stadium A bestand pathogenetisch eine unklare Leberzirrhose. Insgesamt wurden bei sieben der vierzehn Verstorbenen (50,0%) die TIPS aufgrund akuter Dekompensation als Ultima Ratio notfallmäßig implantiert.

Lediglich zwei Behandlungsfälle wiesen zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle noch das Child-Pugh-Stadium C auf. In beiden Fällen lag eine immunologische Störung in Form einer monoklonalen Gammopathie bzw. einer autoimmunologischen Genese der Leberzirrhose vor. Auch betrug der Abstand zum Kontrolltermin aufgrund rezidivierenden Aszites lediglich 22 bzw. 74 Tage.

Im Laufe eines Jahres ($n = 24$) verbesserten sich die Leberfunktionsscores weiter. So lag der mediane Child-Pugh-Score bei 6 ($Q_{0,25}/Q_{0,75} = 5/7$) und der mittlere MELD-Score bei $10,5 \pm 3,4$. Ein TIPS-Patient wies eine signifikante Enge im Stentkanal auf, die aufgrund eines Teilthrombus bestand. Dieser Zustand wurde im Zuge der Kontrolluntersuchung invasiv korrigiert.

Weitere zwei Patienten sind zwischen dem ersten Kontrolltermin und dem 1-Jahresintervall verstorben (8,3%).

Während des nächsten kontrollfreien Intervalls (mittlere Beobachtungszeit: 17 Monate, $n = 18$) besserten sich der mediane Child-Pugh-Score und der mittlere MELD-Score leicht auf 5,5 ($Q_{0,25}/Q_{0,75} = 5/8$) bzw. $9,9 \pm 2,9$. In diesem Zeitraum wurde ein stenosierter TIPS in einem Patienten festgestellt. Drei Patienten waren transplantiert ($n = 2$; 11%), bzw. verstorben ($n = 1$; 5,6%).

Nach zwei Jahren ($n = 16$) stiegen beide Leberfunktionsscores erstmals im Verlauf an. Der mediane Child-Pugh-Score betrug nun 6,5 ($Q_{0,25}/Q_{0,75} = 5/8$), während der mittlere MELD-Score sprunghaft auf $12,6 \pm 3,7$ anstieg.

Innerhalb der darauf folgenden drei Jahre näherte sich der durchschnittliche MELD-Score wieder annähernd seinem prognostisch günstigstem Tiefststand an und betrug nach einer mittleren Beobachtungszeit von 58,9 Monaten ($n = 6$) $11,5 \pm 4,8$. Der mediane Child-Pugh-Score sank nach fünfjähriger Beobachtung auf 5 ($Q_{0,25}/Q_{0,75} = 5/7,25$).

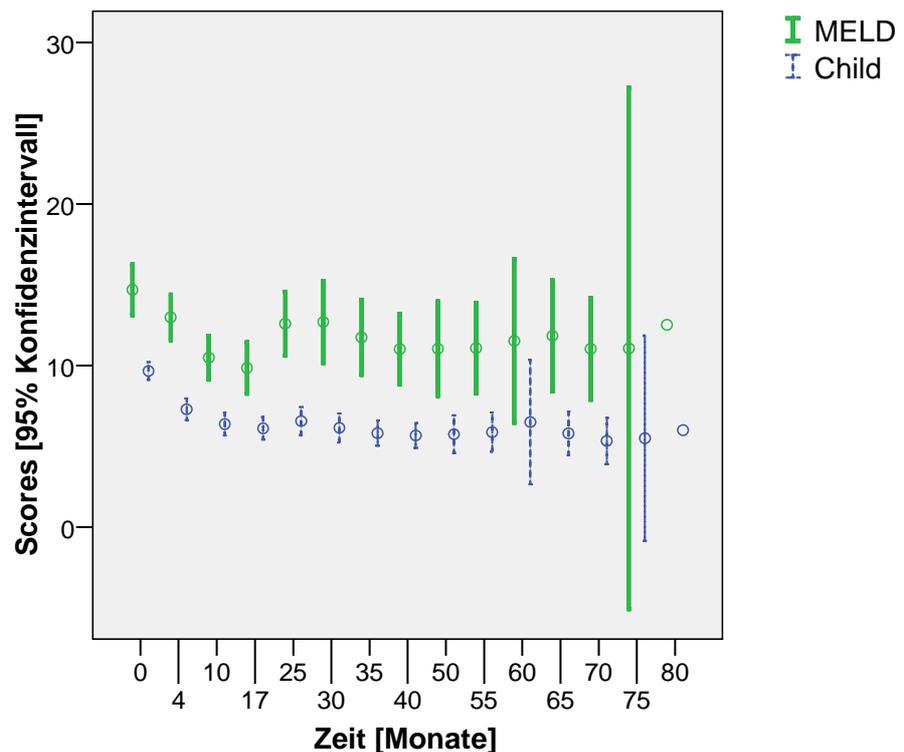
Im Laufe des folgenden Jahres (mittlere Beobachtungszeit: 70 Monate, $n = 3$) blieb der mediane Child-Pugh-Score konstant bei 5 ($Q_0,25/0,75 = 5/6$), während der durchschnittliche MELD-Score sich auf $11,0 \pm 1,3$ verringerte.

In den konsekutiven fünf Monaten stieg der mediane Child-Pugh-Score auf 6 und der mittlere MELD-Score allmählich auf 12,5 an. Das untersuchte Patientenkollektiv verringerte sich in dieser Zeitspanne allerdings auf einen Patienten, so dass die Aussagekraft sehr begrenzt ist.

Abbildung 11.

Child-Pugh-Score und MELD-Score zum Zeitpunkt der durchschnittlichen Kontrollzeitpunkte mit 95% Konfidenzintervall

(0: vor TIPS-Anlage)



Gegenüber dem initialen MELD-Score war nach 10 monatiger Beobachtung eine signifikante Senkung erkennbar ($p = 0,01$). Nach 24 Monaten lag der MELD-Score

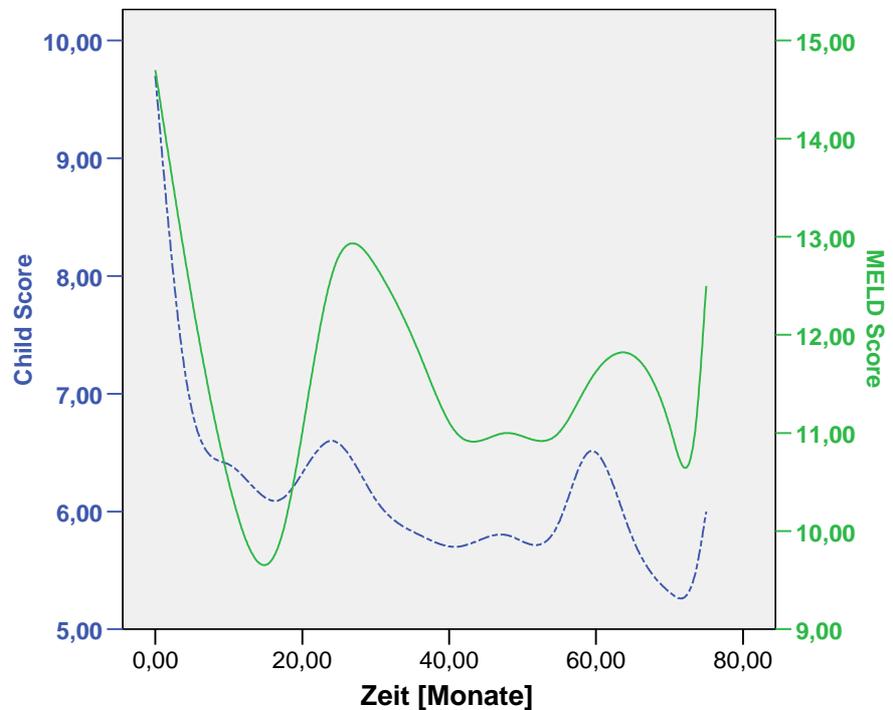
allerdings gegenüber dem initialen Wert wieder innerhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit ($p = 0,569$).

Der Child-Score wies bereits nach 4 monatiger Beobachtung eine signifikante Besserung gegenüber dem initialen Score auf ($p < 0,01$). Erst nach 5 Jahren Verlauf war keine Signifikanz gegenüber dem Wert vor TIPS-Anlage nachweisbar ($p = 0,73$).

Abbildung 12.

Kurvenverlauf des
gemittelten Child-Pugh-
Scores und MELD-Scores
im Verlauf

(0: vor TIPS-Anlage)



Der MELD-Score korreliert signifikant nach Spearman mit dem Child-Pugh-Score (Korrelationskoeffizient 0,529, $p = 0,043$).

Die folgende Tabelle 16 und Tabelle 17 geben weitere detaillierte Auskünfte über den Verlauf der beiden Scores.

Tabelle 16. Fallzusammenfassung - Child-Pugh-Score

KP - Kontrollzeitpunkt

N - Anzahl der Patienten zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt

Altersklasse		VOR TIPS	1.KP	2.KP	3.KP	4.KP	5.KP	6.KP	7.KP	8.KP	9.KP	10.KP	11.KP	12.KP	13.KP	14.KP
31 - 40	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1
	Median	8	6	5	5	6	6	5	5	5	5	5	6	6	6	6
	0,25/0,75-Quartil	6/11	5/8	5/6	5/6	5/7	5/7	5/6	5/6	5/6	5/6	5/5	5/7	5/6	5/6	6/6
41 - 50	N	14	10	8	6	5	4	3	1	1	1	1	1	1		
	Median	10	7	7	7	7	6	6	5	5	5	5	7	5		
	0,25/0,75-Quartil	8/11	6/8	6/8	6/8	6/9	5/8	5/8	5/5	5/5	5/5	5/5	7/7	5/5		
51 - 60	N	13	8	6	6	6	5	4	4	3	3	1				
	Median	9	7	6	6	6	6	6	6	7	7	14				
	0,25/0,75-Quartil	8/10	6/8	5/6	5/6	5/7	5/6	5/7	5/7	5/9	5/9	14/14				
61 - 70	N	16	7	5	2	2	2	1	1	1	1	1	1			
	Median	11	8	8	7	7	7	5	6	5	5	5	5			
	0,25/0,75-Quartil	9/12	7/9	6/8	5/8	5/9	5/9	5/5	6/6	5/5	5/5	5/5	5/5			
71 - 80	N	4	2	2	1											
	Median	8	8	5	5											
	0,25/0,75-Quartil	27/10	5/10	5/5	5/5											
Insgesamt	N	50	30	24	18	16	14	11	9	8	8	6	5	3	2	1
	Median	9	7	6	5,5	6,5	5	5	5	5	5	5	5	5	5,5	6,0
	0,25/0,75-Quartil	8/11	6/8,25	5/7	5/8	5/8	5/7,25	5/6	5/6	5/6	5/6	5/6,75	5/7,25	5/7	5/6	5/6

Tabelle 17. Fallzusammenfassung - MELD-Score

KP - Kontrollzeitpunkt

N - Anzahl der Patienten zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt

Altersklasse		VOR TIPS	1.KP	2.KP	3.KP	4.KP	5.KP	6.KP	7.KP	8.KP	9.KP	10.KP	11.KP	12.KP	13.KP	14.KP
31 - 40	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1
	Mittelwert	13,07	9,95	6,45	7,18	14,30	11,33	11,27	10,51	10,13	10,79	9,96	11,34	11,20	11,06	12,52
	Standardabw.	4,15	,94	2,18	,61	4,47	3,23	1,88	1,68	1,89	2,52	1,96	1,80	1,75	1,80	
41 - 50	N	14	10	8	6	5	4	3	1	1	1	1	1	1		
	Mittelwert	15,12	14,53	11,98	10,79	13,11	13,61	12,98	8,78	9,18	9,46	10,49	15,92	10,72		
	Standardabw.	4,56	4,79	4,11	3,22	2,84	3,92	4,17						.		
51 - 60	N	13	8	6	5	6	5	4	4	3	3	1				
	Mittelwert	13,03	12,11	10,54	9,47	11,08	11,83	12,11	12,17	13,20	12,95	20,87				
	Standardabw.	4,91	2,40	2,13	2,43	2,91	3,94	4,40	3,97	5,25	4,61	.				
61 - 70	N	16	7	5	2	2	2	1	1	1	1	1	1			
	Mittelwert	16,33	12,44	10,24	12,63	13,24	15,13	8,07	10,22	9,17	7,97	7,88	9,27			
	Standardabw.	7,14	3,61	3,10	3,78	8,20	9,99									
71 - 80	N	4	2	2	1											
	Mittelwert	13,31	11,82	11,19	8,93											
	Standardabw.	4,35	,35	1,26												
Insgesamt	N	50	30	24	17	16	14	11	9	8	8	6	5	3	2	1
	Mittelwert	14,70	12,76	10,50	9,87	12,59	12,70	11,75	11,02	11,04	11,08	11,52	11,84	11,04	11,06	12,52
	Standardabw.	5,55	3,66	3,35	2,90	3,71	4,42	3,45	2,84	3,50	3,34	4,83	2,76	1,27	1,80	

3.2.4.2 PSG

Aus Tabelle 18 wird ersichtlich, dass vier Monate nach der TIPS-Implantation ($n = 31$) niedrigere portosystemischen Druckgradienten (PSG) ermittelt werden konnten als direkt nach dem Eingriff. So lagen diese im Schnitt bei $9,0 \pm 3,0$ mm Hg (Q 0,25/0,75 = 7/11 mm Hg; Minimum/Maximum = 2/13 mm Hg) .

Der mittlere PSG blieb im Laufe des ersten Jahres des Kontrollintervalls annähernd gleich (mittlerer PSG = $9 \pm 3,1$ mm Hg, Q 0,25/0,75 = 6,3/11 mm Hg; Minimum/Maximum = 2/16 mm Hg).

Auch im zweiten Jahr kam es zu keiner wesentlichen Änderung. So senkte sich zwar der mittlere PSG auf $8,6 \pm 4,4$ mm Hg, wobei es zu einer leichten Erhöhung der Spannbreite der einzelnen Drücke kam (Q 0,25/0,75 = 4,3/12,8 mm Hg; Minimum/Maximum = 2/17 mm Hg).

Nach fortbestehender Abnahme des mittleren PSG mit leichter transienter Erhöhung im vierten Jahr der Beobachtungszeit (mittlerer PSG = $9,6 \pm 3,8$ mm Hg, Q 0,25/0,75 = 7,0/13,8 mm Hg; Minimum/Maximum = 5/15 mm Hg, $n = 8$), erreichte dieser nach sechsjährigem Verlauf seinen Tiefstand von $4,3 \pm 2,1$ mm Hg (Q 0,25/0,75 = 2/6 mm Hg; Minimum/Maximum = 2/6 mm Hg, $n = 3$).

Eindrucksvoll ist dieser Verlauf in Abbildung 13 nachzuvollziehen.

Abbildung 13.**Mittlerer PSG**

Errorbars:
95% Konfidenzintervall

PSG:
Portosystemischer
Druckgradient

PRE:
vor TIPS-Implantation

POST:
nach TIPS-Implantation

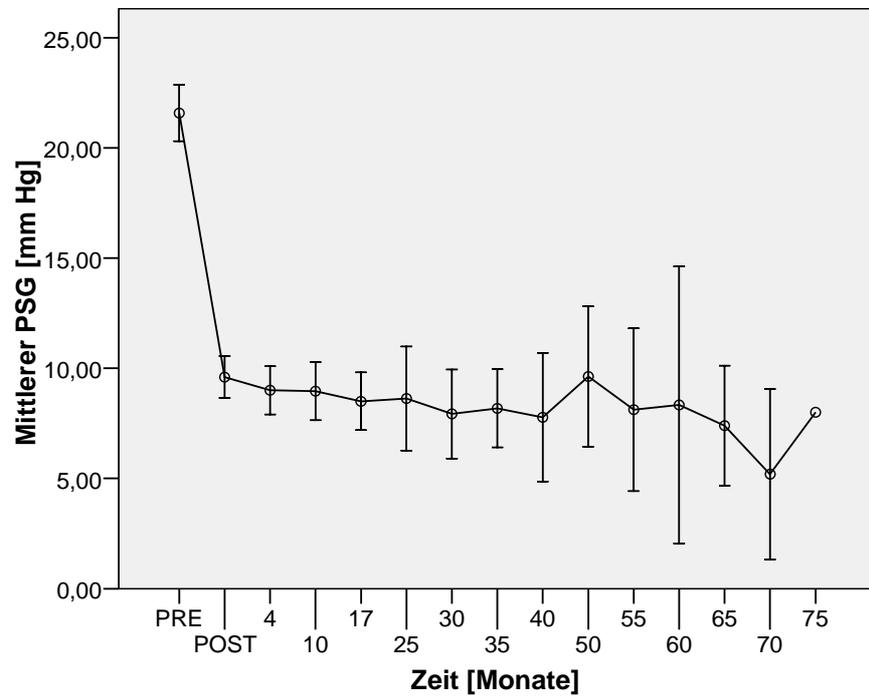


Tabelle 18. Fallzusammenfassung – Portosystemischer Druckgradient (PSG) nach Geschlecht und Altersklassen in mm Hg

KP: Kontrollzeitpunkt

	Geschlecht		Altersklassen					Gesamt
	weiblich	männlich	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	
	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 34)	Mittelwert (n = 3)	Mittelwert (n = 14)	Mittelwert (n = 13)	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 4)	Mittelwert (n = 50)
VOR TIPS (n = 50)	21,1 ± 4,0	21,8 ± 4,8	20,7 ± 2,3	20,7 ± 4,3	22,9 ± 5,1	21,8 ± 4,8	20,3 ± 3,5	21,6 ± 4,5
NACH TIPS (n = 50)	8,7 ± 3,3	10,0 ± 3,3	7,7 ± 3,8	9,5 ± 3,7	10,9 ± 3,2	9,6 ± 3,2	7,0 ± 0,8	9,6 ± 3,3
1. KP (n = 31)	8,7 ± 3,6	9,2 ± 2,6	8,0 ± 4,4	8,0 ± 3,7	10,3 ± 1,6	9,0 ± 3,1	10,0 ± 1,7	9,0 ± 3,0
2. KP (n = 24)	9,1 ± 3,4	8,9 ± 3,0	7,0 ± 2,7	8,0 ± 3,9	9,2 ± 1,8	10,6 ± 3,4	11,0 ± 1,4	9,0 ± 3,1
3. KP (n = 18)	8,5 ± 2,1	8,5 ± 3,0	7,3 ± 3,1	7,5 ± 2,6	10,0 ± 2,1	7,5 ± 3,5	11,0	8,5 ± 2,6
4. KP (n = 16)	9,0 ± 4,5	8,5 ± 4,6	8,3 ± 5,7	7,8 ± 3,9	9,5 ± 4,5	8,5 ± 7,8	.	8,6 ± 4,4
5. KP (n = 14)	7,8 ± 2,6	8,0 ± 3,9	5,7 ± 3,8	7,5 ± 3,1	9,8 ± 3,7	7,5 ± 3,5	.	7,9 ± 3,5
6. KP (n = 11)	8,3 ± 2,1	8,1 ± 2,9	7,0 ± 2,0	8,0 ± 2,0	10,0 ± 2,9	5,0	.	8,2 ± 2,6

Tabelle 18. Fallzusammenfassung – Portosystemischer Druckgradient (PSG) nach Geschlecht und Altersklassen in mm Hg

KP: Kontrollzeitpunkt

	Geschlecht		Altersklassen					Gesamt
	weiblich	männlich	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	
	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 34)	Mittelwert (n = 3)	Mittelwert (n = 14)	Mittelwert (n = 13)	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 4)	Mittelwert (n = 50)
7. KP (n = 9)	10,5 ± 0,7	7,0 ± 4,0	5,7 ± 4,6	10,0	9,3 ± 3,8	6,0	.	7,8 ± 3,8
8. KP (n = 8)	11,0 ± 2,8	9,2 ± 4,2	9,0 ± 3,5	9,0	12,0 ± 4,4	5,0	.	9,6 ± 3,8
9. KP (n = 8)	9,0 ± 0,0	7,8 ± 5,2	5,7 ± 2,9	9,0	11,0 ± 6,0	6,0	.	8,1 ± 4,4
10. KP (n = 6)	6,0 ± 2,8	9,5 ± 7,2	5,3 ± 2,3	8,0	20,0	6,0	.	8,3 ± 5,9
11. KP (n = 5)	9,5 ± 2,1	6,0 ± 0,0	6,7 ± 1,2	11,0	.	6,0	.	7,4 ± 2,2
12. KP (n = 3)	3,5 ± 2,1	6,0	5,5 ± 0,7	2,0	.	.	.	4,3 ± 2,1
13. KP (n = 2)	10,0	3,0	6,5 ± 4,9	6,5 ± 4,9
14. KP (n = 1)	8,0	.	8,0	9,0

3.2.4.3 FKDS

Nach der TIPS-Implantation betrug die mittlere Stentdurchflussrate 109 cm/s (Q 0,25/0,75 = 80/130 cm/s; Minimum/Maximum = 30/220 cm/s). Im Laufe von zwei Jahren senkte sich diese kontinuierlich auf 78 cm/s (Q 0,25/0,75 = 57,5/102,5 cm/s; Min/Max = 40/120 cm/s) ab. Der durchschnittliche Fluss variierte daraufhin gering um einen Wert von ca. 85 cm/s bis zu einem Gipfel von 98 cm/s (Q 0,25/0,75 = 58/143 cm/s; Min/Max = 50/210 cm/s) nach fünf Jahren. Nach dem fünften Jahr senkte sich der mittlere Messwert von 98 auf 65 cm/s (Q 0,25/0,75 = 50/110 cm/s; Min/Max = 50/110 cm/s) ab. Der wellenförmige Verlauf wird in Abbildung 14 abgebildet.

Frauen und Männer hatten bis zum vierzigsten Beobachtungsmonat einen ähnlichen Verlauf. Danach war der Shuntdurchfluss der Frauen im Vergleich höher (maximale Differenz nach ca. 40 Monaten: 128 cm/s vs. 68 cm/s) (Tabelle 19).

Abbildung 14.

Mittlerer durch FKDS
erhobener
Stentdurchfluss

Errorbars:
95% Konfidenzintervall

FKDS:
Farbkodierte
Dopplersonographie

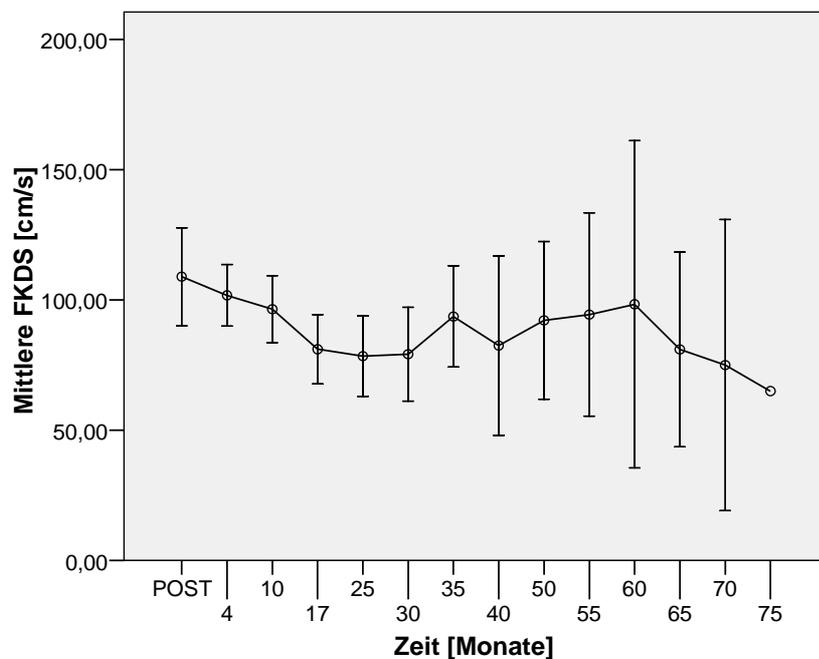


Tabelle 19. Fallzusammenfassung – Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) nach Geschlecht und Altersklassen in cm/s

KP: Kontrollzeitpunkt

	Geschlecht		Altersklassen					Gesamt
	weiblich	männlich	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	
	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 34)	Mittelwert (n = 3)	Mittelwert (n = 14)	Mittelwert (n = 13)	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 4)	Mittelwert (n = 50)
NACH TIPS (n = 50)	102 ± 50	112 ± 48	.	124 ± 63	94 ± 39	118 ± 47	88 ± 30	109 ± 48
1. KP (n = 31)	100 ± 34	103 ± 24	120 ± 42	96 ± 25	107 ± 20	100 ± 27	95 ± 64	102 ± 27
2. KP (n = 24)	97 ± 26	96 ± 31	145 ± 21	83 ± 12	104 ± 30	83 ± 28	98 ± 4	96 ± 28
3. KP (n = 18)	78 ± 20	83 ± 26	93 ± 11	78 ± 26	89 ± 14	35	90	81 ± 23
4. KP (n = 16)	82 ± 10	78 ± 30	85 ± 35	100 ± 24	68 ± 21	63 ± 32	.	78 ± 27
5. KP (n = 14)	60 ± 0	86 ± 30	68 ± 14	64 ± 19	108 ± 29	60	.	79 ± 28
6. KP (n = 11)	92 ± 26	94 ± 32	88 ± 33	85 ± 15	114 ± 28	55	.	94 ± 29
7. KP (n = 9)	128 ± 46	68 ± 29	83 ± 66	95	93 ± 12	35	.	83 ± 41

Tabelle 19. Fallzusammenfassung – Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) nach Geschlecht und Altersklassen in cm/s

KP: Kontrollzeitpunkt

	Geschlecht		Altersklassen					Gesamt
	weiblich	männlich	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	
	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 34)	Mittelwert (n = 3)	Mittelwert (n = 14)	Mittelwert (n = 13)	Mittelwert (n = 16)	Mittelwert (n = 4)	Mittelwert (n = 50)
8. KP (n = 8)	125 ± 14	79 ± 28	95 ± 39	135	85 ± 7	55	.	92 ± 33
9. KP (n = 8)	100 ± 14	93 ± 55	75 ± 33	90	123 ± 67	70	.	94 ± 47
10. KP (n = 6)	100 ± 28	98 ± 75	77 ± 38	80	210	70	.	98 ± 60
11. KP (n = 5)	90 ± 42	75 ± 28	88 ± 39	60	.	80	.	81 ± 30
12. KP (n = 3)	110	50	80 ± 42	80 ± 42
13. KP (n = 2)	100	40	70 ± 42	70 ± 42
14. KP (n = 1)	65	.	65	65

3.2.4.4 PSG vs. FKDS

Bis ca. ein Jahr nach der TIPS-Implantierung liefern beide Messmethoden ähnliche, sinkende Verläufe der intraluminalen Flussraten, sowie der portosystemischen Druckgradienten. Nach dem ersten Jahr bis zum Ende des dritten Jahres weist der Kurvenverlauf der FKDS ein tiefes Kurvental (min. 79 cm/s) mit anschließendem Peak (max. 94 cm/s) auf, während der PSG leicht undulierend stetig absinkt bis auf durchschnittliche 7,8 mm Hg. Ab dem 40. Monat scheinen die Werte über die nächsten 20 Monate zu entgegengesetzten Auslenkungen zu tendieren (83 cm/s gegenüber 9,6 mm Hg). Die invasive Messmethode verzeichnet einen Anstieg des Druckes, während die Sonographie einen Abfall der Flussraten darstellt. Ab dem fünften Jahr korrelieren beide Verläufe wieder miteinander und zeigen einen rapiden Abfall auf 65 cm/s bzw. 4,3 mm Hg. Der finale Anstieg nach 75 Monaten des PSG auf 8 mm HG entspricht lediglich den Werten zweier Patienten.

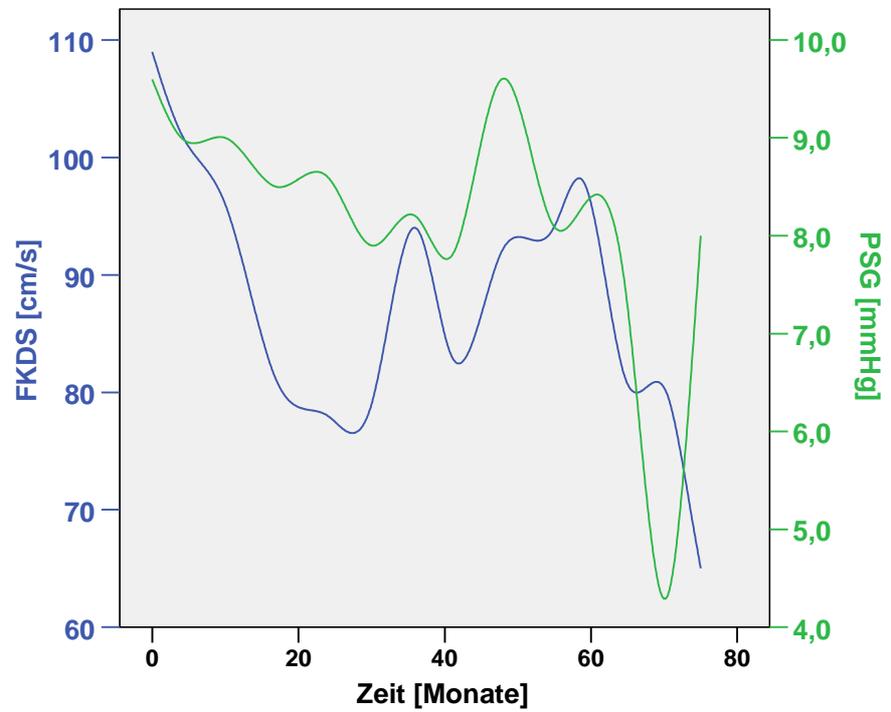
Der PSG korreliert nach Spearman signifikant mit der FKDS (Korrelationskoeffizient: 0,616; $p = 0,014$). Stellt man die Durchschnittswerte der FKDS und des PSG graphisch gegenüber (Abbildung 15), wird der Vergleich der beiden Verfahren zur Beurteilung des TIPS-Verlaufs deutlicher.

Abbildung 15.

**Mittlere FKDS und
mittlerer PSG im Verlauf**

FKDS:
Farbkodierte
Dopplersonographie

PSG:
Portosystemischer
Druckgradient



3.2.4.5 PSG vs. MELD-Score

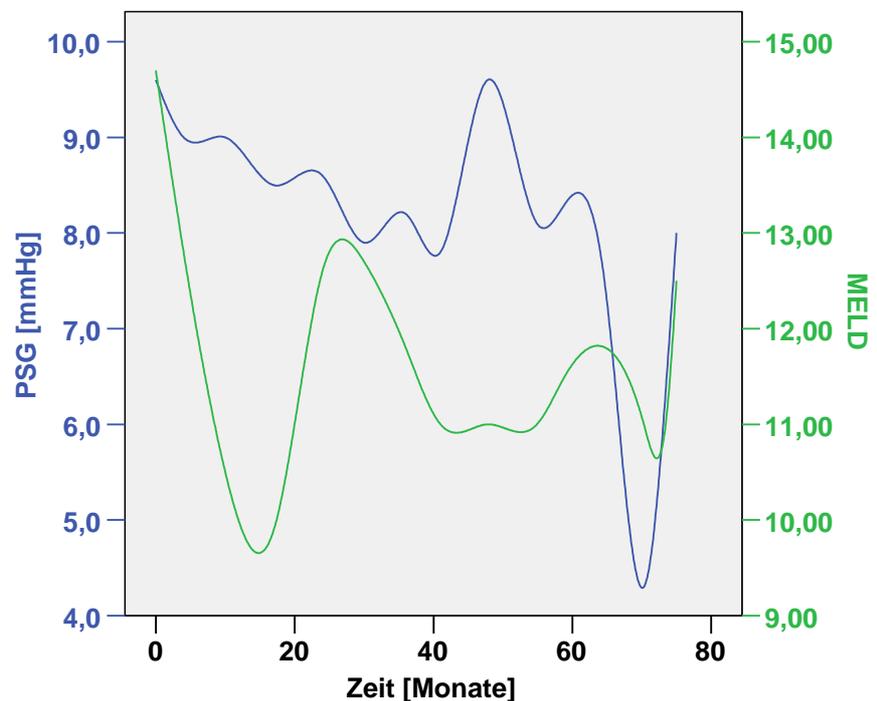
Im Vergleich der Kurvenverläufe des PSG und MELD-Scores (Abbildung 16) lassen sich keine charakteristischen Gemeinsamkeiten finden. Lediglich nach 70 Monaten Verlauf sinken beide Kurven ab und steigen im Anschluss daran wieder stark an. Dieser Sachverhalt ist durch die geringe Patientenzahl zu diesem fortgeschrittenen Zeitpunkt mit Vorsicht zu werten.

Nach Spearman liegt keine signifikante Korrelation vor (Korrelationskoeffizient: 0,145; $p = 0,605$).

Abbildung 16.

PSG und MELD-Score im Verlauf

PSG:
Portosystemischer
Druckgradient



3.2.4.6 FKDS vs. MELD-Score

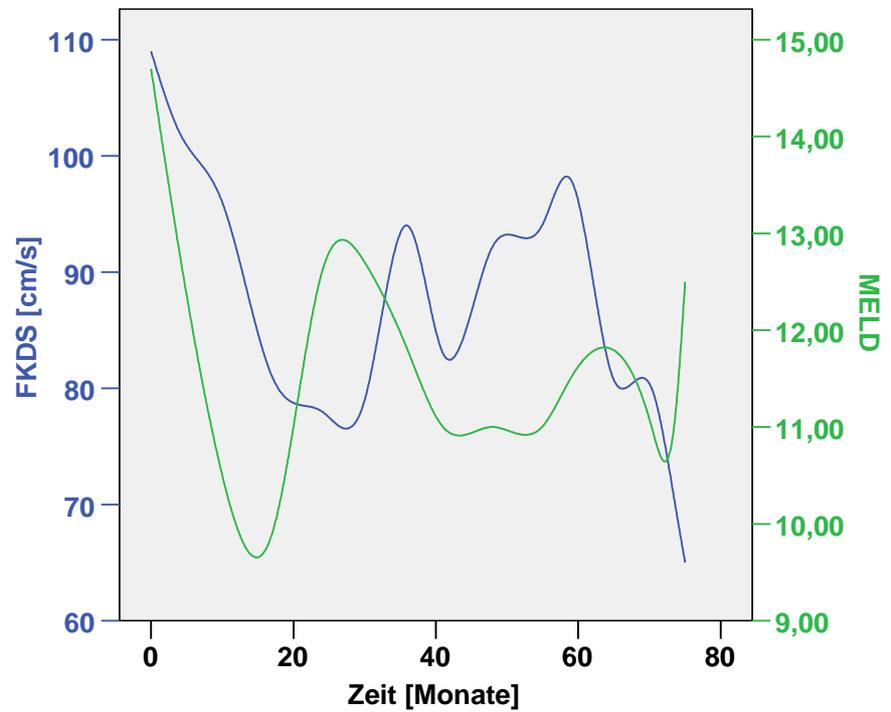
Betrachtet man die Kurven der mittleren FKDS und des mittleren MELD-Scores fällt deren Gleichsinnigkeit auf. Tatsächlich verlaufen diese parallel zueinander mit zeitlichem Vorsprung des MELD-Scores von 10 Monaten innerhalb der ersten 40 Monate nach TIPS-Anlage. Zwischen 40. und 80. Monat steigt die mittlere Flussrate an, um schließlich stark abzufallen, während der MELD-Score weitestgehend konstant bleibt Abbildung 17.

Nach dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für den FKDS- und MELD-Score-Verlauf liegt keine signifikante Korrelation vor (Korrelationskoeffizient: 0,059; $p = 0,835$). Schließt man dagegen den visuell erkannten Vorlauf des MELD-Verlaufs in die Analyse ein, errechnet sich ein signifikanter Korrelationskoeffizient von -0,671 ($p = 0,012$). Die durchgeführte Prüfung des gleichen Sachverhaltes zwischen MELD-Score- und PSG-Verlauf erbrachte keine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient: -0,123; $p = 0,575$), trotz signifikanter Beziehung zwischen FKDS und PSG (Kapitel 3.2.4.4 PSG vs. FKDS).

Abbildung 17.

**FKDS und MELD-Score
im Verlauf**

FKDS:
Farbkodierte
Dopplersonographie



3.2.4.7 Komplikationen

3.2.4.7.1 Reinterventionen insgesamt

Aufgrund von TIPS-Fehlfunktionen musste in 16 von 50 Patienten korrigierend eingegriffen werden. Die Dysfunktionen wurden durch invasive Kontrolluntersuchungen, Sonographie oder klinische Untersuchungen festgestellt. Ursächlich für diese Reinterventionen waren TIPS-Stenosen (n = 5), TIPS-Thromben (n = 3), Stentknicke (n = 2), notwendige Stentverlängerungen (n = 4), sowie rezidivierender Aszites (n = 7). In allen Patienten wurden nie Stenosen bzw. intraluminale Defekte des gemantelten Stentanteils als Auslöser der Fehlfunktionen identifiziert.

Der aufgetretene Aszites kann als Störfaktor angesehen werden, da er lediglich in einem Fall auf einen Teilthrombus des Stentshunts zurückzuführen war. Fraglich bleibt hier immer noch dessen Entstehungsgrund, da bei diesem Patienten bereits 6 ungemantelte Stents in der Vorgeschichte implantiert wurden. Außerdem traten in Selbem mehrere Teilthromben, sowie mehrere komplette thrombotische Verschlüsse vor dem Einsatz des Viatorrs auf. Von einer Neigung zur Thrombenbildung ist in diesem Patienten demzufolge auszugehen. In den weiteren Fällen von Aszites handelte es sich um eine Thrombose der ungestenteten Vena portae, einem Zustand nach Bridenileus OP, zweimalig aufgrund von Herzinsuffizienz und dreimal war die Ursache der Bauchwassersucht unklar. In allen Fällen wurde die korrekte Funktion des Viatorrs festgestellt.

Die primäre und sekundäre angiomorphologische 1-Jahres-Offenheitswahrscheinlichkeit betrug 89% bzw. 100% (Tabelle 20).

Tabelle 20. Primäre Offenheitswahrscheinlichkeit insgesamt & geschlechtsspezifisch im Verlauf

		Geschlecht		
		insgesamt	Frauen	Männer
Primäre Offenheitswahrscheinlichkeit nach ... Monat(en)	1	95,8%	100%	93,8%
	2	95,8%	100%	93,8%
	3	92,7%	100%	88,8%
	6	92,7%	100%	88,8%
	12	89,0%	90%	88,8%
	24	76,2%	90%	80,7%
	48	68,6%	90%	57,7%

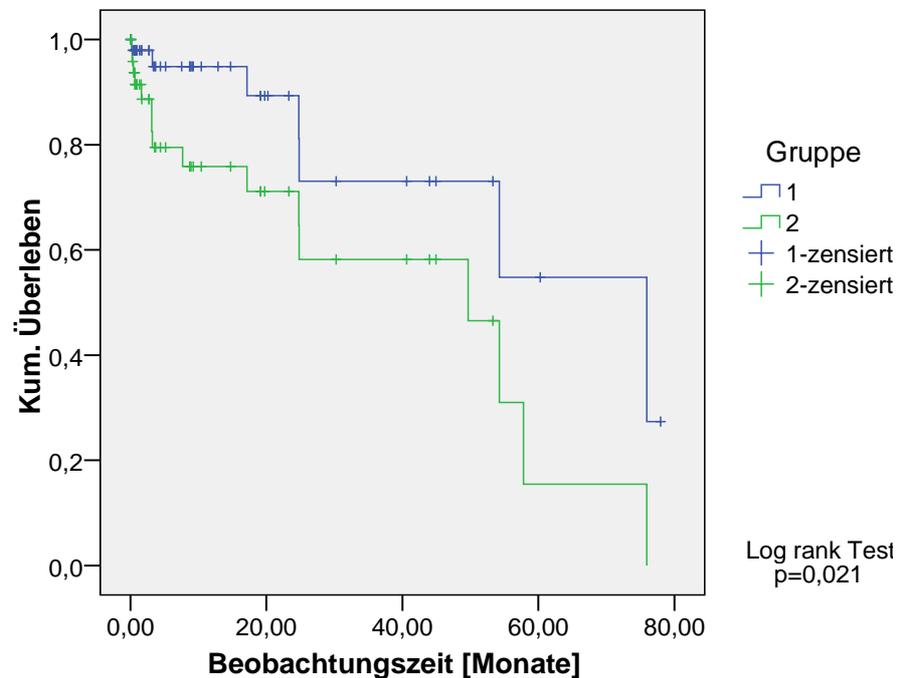
Die Wahrscheinlichkeit sich nach einem Jahr einer außerplanmäßigen Angiographie zu unterziehen, betrug insgesamt 24,1%. Betrachtet man dagegen die separate Wahrscheinlichkeitsrate der Patienten mit angemessener Stentlänge und -lage, sowie ohne Berücksichtigung der Reinterventionen aufgrund wiederkehrenden Aszites, erhält man eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 5,1% für außerplanmäßige Angiographien. Dies entspricht einem signifikanten Unterschied ($p = 0,02$) und stellt einen klaren Zusammenhang zwischen Implantationsgüte und komplikationslosem Verlauf dar (Abbildung 18).

Abbildung 18.

Kaplan-Meier Kurven von außerplanmäßigen Reinterventionen insgesamt vs. von Störfaktoren bereinigt

1: außerplanmäßige Reinterventionen durch Stenosen & Thromben des Viatorrs

2: außerplanmäßige Reinterventionen insgesamt



3.2.4.7.2 Stent-Shunt Thrombosen

Stentteilthromben des Viatorrs traten bei 2 Männern (4%) nach 5 bzw. 109 Tagen auf, welche erfolgreich mittels Ballondilatation (PTA) entfernt werden konnten. Es traten keine vollständigen Thromben der Viatorr-Stentgrafts auf. Allerdings kam es zu einem vollständigem Verschluss eines Luminexx-Stentgrafts nach 754 Tagen (24,8 Monate) im Anschluss an zwei vorausgehende Teilthromben, welche jeweils mittels PTA korrigiert wurden. Der zusätzliche Stent wurde postinterventionell zur lebervenenseitigen Verlängerung des vom Viatorr nicht gestenteten Leberanteils mit beginnender Stenosierung eingesetzt. Nach dessen Totalverschluss wurde ein weiterer Stent vom Typ Viatorr bei dem Patienten implantiert, der im weiteren Verlauf symptomlos blieb.

3.2.4.7.3 Stent-Shunt Stenosen

Aufgrund TIPS-Stenosen war es in der gesamten Beobachtungszeit von über sechs Jahren in fünf der anfänglich 50 Patienten (10%) nötig den Shunt interventionell via Ballondilatation bzw. Einsatz eines zusätzlichen ungemantelten Stents (n = 2) zu erweitern. Von diesen entwickelten vier Patienten jeweils zwei Stenosen im Verlauf, so dass insgesamt neun Stenosen erfasst wurden. Fünf von diesen (56%) waren klinisch auffällig. In den vier anderen Fällen (44%) wurden die Engen bei den interventionellen Kontrolluntersuchungen zufällig entdeckt und prophylaktisch therapiert. Die Stenosen traten gehäuft nach 20 monatiger Beobachtungszeit auf.

Die Auswertung ergab, dass keine Engen im mittleren Bereich des gemantelten Viatorr-Stents auftraten, sondern zu 100% portalseitig lokalisiert waren. Lediglich der nach dem Auftreten einer Lebervenenstenose, bei dem in Kapitel 3.2.4.7.1 beschriebenen Patienten implantierte ungemantelte Stent vom Typ Luminexx zeigte drei Stenosen lebervenseitig im Verlauf, welche letztendlich mittels Implantation eines weiteren Viatorr-Stentgrafts, der das Luminexx-Implantat überdeckte, nicht wieder auftraten.

3.2.4.8 Mortalität

Kein Patient starb während der TIPS-Anlage. 19 Implantierte verstarben im Laufe der Studie, was einer Gesamtsterblichkeit von 38% entspricht. Von diesen verschieden 10 Patienten (52,6%) binnen der ersten 30 Tage. Daraus lässt sich eine 20%ige 30-Tages Mortalitätswahrscheinlichkeit errechnen.

Sechs dieser frühen Todesfälle traten nach Notfallimplantationen aufgrund von Varizenblutungen und vier nach elektiver Versorgung eines therapierefraktären Aszites auf. Todesgründe der Notfälle waren Leberversagen (n = 5) und Sepsis (n = 1). In der elektiven Gruppe waren die Gründe des Versterbens Sepsis (n = 2), Gastrointestinale Blutungen (n = 1) und ein unspezifisch mit „Multiorganversagen“ attestierter Tod (n = 1).

Neun von neunzehn Patienten verstarben nach den initialen 30 Tagen. Darunter ein Notfall-TIPS-Implantierter durch Leberversagen nach 2,7 Monaten. Somit verschieden alle sieben Patienten mit Notfall-TIPS innerhalb der ersten drei Monate, im Mittel nach 19 Tagen (Q 0,25/0,75 = 10/26 Tage; Min/Max = 3/82 Tage). Die elektiv Implantierten verschieden an Leberversagen (n = 4), Sepsis (n = 2), GI-Blutungen (n = 1) und Nierenversagen (n = 1) im Schnitt nach 14,1 Monaten (Q 0,25/0,75 = 3,1/23,6 Monate; Min/Max = 2,5/44,0 Monate).

Betrachtet man die Verstorbenen in Hinblick auf die Child-Pugh-Klasse zum Zeitpunkt der Implantation, so sind 3 von 6 der Klasse A (50,0%), 4 von 26 der Klasse B (15,4%) und 12 von 18 Patienten der Klasse C (66,7%) in dem Beobachtungszeitraum verstorben. Von diesen war die 30-Tages Mortalitätswahrscheinlichkeit (n = 10) für das Stadium A 33,3% (n = 1), B 50% (n = 2) und C 58,3% (n = 7). Demnach betrug die Spät-Mortalitätswahrscheinlichkeit (n = 9) der Child-Pugh-Klassen für A 66,6% (n = 2), B 50% (n = 2) und C 41,7% (n = 5).

Die kumulative 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier Analyse betrug 66,1%. Unterteilt nach Child-Pugh-Klassen betrug sie für A 66,7%, B 87,7% und C 38,9% (Tabelle 21 & Abbildung 19). Es besteht ein signifikanter Unterschied im Log-Rang-Test zwischen den Stadien B und C ($p < 0,001$).

Tabelle 21. Überlebenswahrscheinlichkeiten insgesamt & unterteilt nach Child-Pugh-Stadium

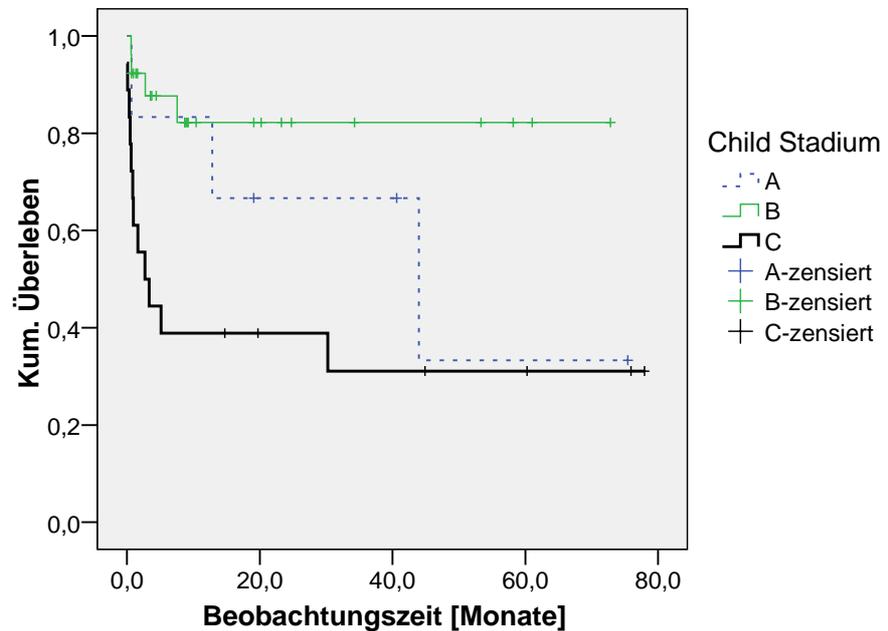
		Child-Pugh-Stadium			
		insgesamt	A	B	C
Überlebenswahrscheinlichkeit nach ... Monat(en)	1	79,9%	66,7%	92,3%	61,1%
	2	77,7%	66,7%	92,3%	55,6%
	3	73,2%	66,7%	87,7%	50,0%
	6	68,6%	66,7%	87,7%	38,9%
	12	66,1%	66,7%	82,2%	38,9%
	24	63,0%	66,7%	82,2%	38,9%
	48	52,3%	33,3%	82,2%	31,1%

Der Umstand, dass ein Patient der Child-Pugh A Gruppe an einer ätiologisch unbekanntem Leberzirrhose litt und es sich um eine relativ kleine Untergruppe handelte, hat vermutlich zu der unerwartet schlechten Prognose des Child-Pugh A Stadiums geführt.

Abbildung 19.

Kumulatives Überleben anhand der Child-Pugh-Stadien

($p < 0,001$ zwischen Child Stadium B und C)



Der mediane Baseline MELD-Score betrug für die innerhalb der ersten 30 Tage Verstorbenen 18,71 (Q 0,25/0,75 = 10,10/22,85; Min/Max = 8,66/27,46), sowie für die später verstorbenen Patienten 15,95 (Q 0,25/0,75 = 11,46/18,95; Min/Max = 7,90/30,16) ($p = 0,860$). Der mediane Baseline MELD-Score von 13,54 (Q0,25/0,75 = 10,61/18,37; Min/Max = 5,25/30,16) von den Patienten ohne tödliches Ereignis, unterschied sich von dem der Frühverstorbenen signifikant ($p = 0,039$). Gegenüber den später Verschiedenen besteht kein belegbarer statistischer Unterschied ($p = 0,097$) (Abbildung 20).

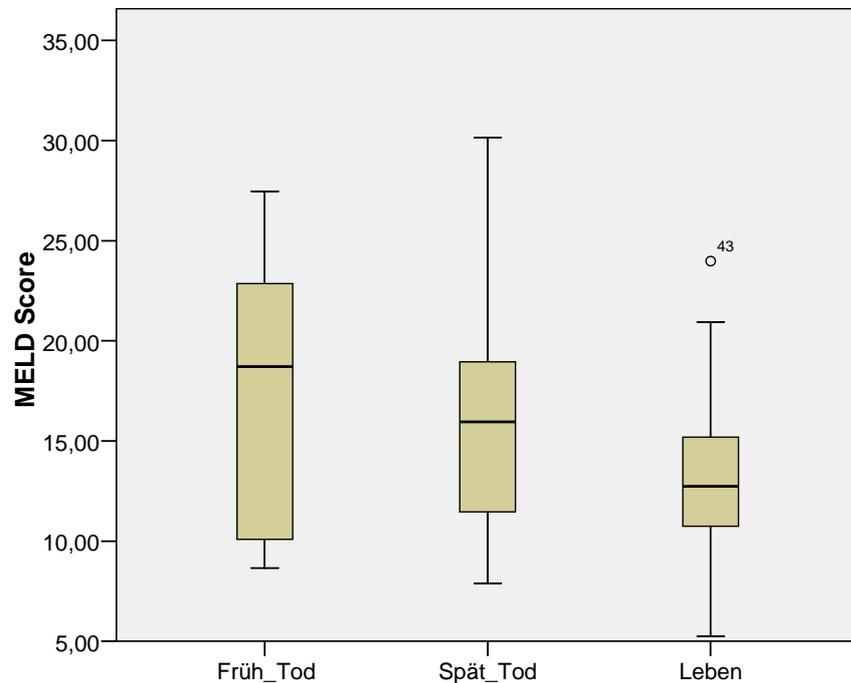
Abbildung 20.

Vergleich anfänglicher
MELD-Scores
Verstorbener der
jeweiligen Gruppe und
gegenüber Nicht-
Verstorbener

Früh_Tod:
innerhalb 30 Tage

Spät_Tod:
nach 30 Tagen

Leben:
ohne tödliches Ereignis



3.2.4.9 Lebertransplantationen

Durch Lebertransplantationen schieden 7 Patienten (14%, w/m = 1/6) aus der Studie aus. Die mediane Beobachtungszeit bei der männlichen Gruppe betrug 15 Monate (Q0,25/0,75 = 1,3/60,5 Monate). Die Transplantation der Frau fand nach 9 Monaten statt.

Pathologische Analysen der explantierten Viatorr-Stentgrafts ergaben in allen Fällen einen durchgängigen Shunt.

4 Diskussion

Die TIPS-Implantation wurde erstmals von Richter et al. 1989 beschrieben, der einen ungemantelten Stent über einen Ballon in die Leber einführte. Im Gegensatz zur chirurgischen Intervention ist dieses Verfahren weniger invasiv, es treten weniger prozedurbezogene Komplikationen auf und eine evtl. später folgende Lebertransplantation ist nicht gefährdet. Auf Grund dessen wurde diese Behandlungsmethode in den letzten zwei Dekaden zunehmend zur Behandlung der portalen Hypertension genutzt (Barrio 2005, Bureau 2007, Rössle 2006, Tripathi 2006, van Buuren 2003). Gerade bei Patienten mit schlechten Voraussetzungen für die chirurgische Intervention und nach fehlgeschlagener endoskopischer Behandlung geben die steigenden Zahlen der TIPS-Anlagen im Verlauf dieser Studie und in der Literatur deren optimierte therapeutischen Ergebnisse wider. In den National Institutes of Health (Pubmed) lassen sich aktuell (Januar 2010) 1422 Arbeiten mit der Mesh-Suche "Portasystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic" finden, davon allein über 800 Studien seit Anfang 2001.

4.1 TIPS-Dysfunktionen

Mit der quantitativen Zunahme des TIPS-Einsatzes wachsen die Erfahrungen über den Implantationsablauf, als auch die Kenntnisse über Komplikationen dieses Eingriffes. Einer der Hauptrückschläge ist demnach die durchschnittliche Fehlfunktionsrate von 50% nach einem Jahr (Casado 1998, LaBerge 1995, Nazarian 1997, Sanyal 1997). TIPS-Fehlfunktionen können aus verschiedenen Gründen entstehen (Barrio 2005, Otal 2002):

- Erstens - akute Thromben, oft ausgelöst durch technische Fehler (z. B. zu kurzer Stent, Stentmigration) oder zum Teil auch durch austretende Galle in den Shunt
- Zweitens - parenchymale Stenosen, die aufgrund des zugefügten Traumas während der Stenteinlage ausgelöste fibrotische Heilungsvorgänge aktivieren
- Drittens - Intimahyperplasien der Lebervene, welche vermutlich durch die chronische Reizung des Gewebes infolge des erhöhten Blutflusses über einen längeren Zeitraum zustande kommen.

Um die beschriebenen 3 Faktoren (Thrombosen, Pseudointimale Hyperplasie, Intimahyperplasie der Lebervene) zu reduzieren, sind seit neuerer Zeit gemantelte Stents verfügbar. Der in dieser Studie untersuchte Viatorr-Stentgraft ist mit einer selbstexpandierenden Polytetrafluorethylenschicht ausgestattet und weist damit sowohl antiproliferative, sowie antithrombotische Eigenschaften auf (Cejna 2001, Nishimine 1995). Darüber hinaus können durch die Ummantelung biliäre Lecks effektiv überdeckt und so Thrombenbildung verhindert werden.

Der Viatorr-Stentgraft hat zusätzlich zu einem mit PTFE-gemanteltem Abschnitt eine ungemantelte Sektion, welche in die Portalvene eingeführt wird um den Portalblutfluss aufrecht zu erhalten. Verengungen an dem portalvenenseitigen Ende waren die hauptsächlichen portographischen Abnormalitäten, welche für Shuntfehlfunktionen des Viatorr-Stentgrafts verantwortlich waren. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die individuell korrekte Längenwahl des Stentgrafts diese Stenosen einfach verhindert werden konnten. Es ist demnach essentiell um Stentdysfunktionen abzuwenden, dass sich der Stent von der Portalvene bis zur Vena cava inferior erstreckt.

Wie es von verschiedenen Autoren über Standards des TIPS festgestellt wurde (Charon 2004, Cura 2008, Fanelli 2006), gibt es keine spezifischen Grenzwerte, welche das Risiko wiederkehrender Symptomatik definieren und quantifizieren. Demzufolge gibt es keine standardisierte Definition von Shuntdurchgängigkeit sowie Shuntfehlfunktion. Um hämodynamische Messwertvergleiche zu anderen Studien zu haben, wurde ein Grenzwert des PSG für korrigierende Eingriffe von 15 mm Hg und eine prozentuale Verengung des Shunts von über 50% als hämodynamisch insuffizient definiert. Dies wird von anderen Autoren empfohlen (Biecker 2007, Cejna 2002, Charon 2004, Haskal 1994, LaBerge 1993, Latimer 1998, Lind 1994). Fallbeispiele haben gezeigt, dass der alleinige PSG-Anstieg nicht ausreichen würde, da dieser zwar über die Schwere der portalen Hypertension, aber nicht über die daraus resultierenden klinischen Konsequenzen Auskunft gibt. Aus diesem Grund wurde bei fehlender Klinik und leicht erhöhtem PSG keine korrigierende Intervention vorgenommen. So war man im Stande dem individuellen Krankheitsbild Rechnung zu tragen.

Nach diesem Leitfaden konnte in der vorliegenden Studie, in welcher TIPS-Fehlfunktionen gewissenhaft mithilfe von hämodynamischen Messungen und strikten klinischen Nachuntersuchungen ausgewertet wurden, bessere primäre und sekundäre Durchgängigkeitsraten in Patienten mit implantierten PTFE-gemantelten Stents beobachtet werden, verglichen mit Werten für ungemantelte Stents aus der Literatur (Bureau 2007, Darwish Murad 2008, Jung 2009). Reinterventionen waren auch bei Stentdysfunktionen (Stenosen oder Okklusionen) indiziert, die sich durch wiederkehrende Symptome, wie GI-Blutungen oder Aszites, äußerten. Die darauf folgenden Behandlungsmöglichkeiten waren die rein mechanische Dilatation des Shunts via Ballon bzw. die Implantation eines weiteren Stents bei symptomatischen Patienten mit > 50%igen Stenosen. Die Rekanalisation wurde bei komplett verschlossenen Stents durchgeführt. Um den portosystemischen Fluss zu erhöhen kam auch die Schaffung eines Parallelshunts in Betracht.

Die primäre und sekundäre Offenheitsrate nach Kaplan-Meier betrug 89,0% bzw. 100% nach einem Jahr. Hierin einbezogen sind sowohl die Eingriffe, die mit sehr kurzem zeitlichen Abstand nach initialer TIPS-Anlage erfolgten, beispielsweise notwendige Stentverlängerungen, die während der initialen Shuntanlage unbemerkt blieben. Betrachtet man die Patienten mit angemessener Stentlänge und -lage erhält man eine primäre 1-Jahres-Offenheitswahrscheinlichkeit von 94,9% und eine sekundäre Rate von 100%. Diese Werte und die oben genannten Offenheitswahrscheinlichkeiten entsprechen Angaben der Literatur (Bureau 2004, Echenagusia 2005, Otal 2002, Rossi 2004). Im reinen, wie auch im korrigierten Zustand ist die Durchgängigkeitsrate nach einem Jahr somit im Vergleich zu ungemantelten Stents mit primären Offenheitsraten von ungefähr 50% (Barange 1999, Bureau 2007, Otal 2002) verbessert. Stentgrafts sind demnach vorteilhafter hinsichtlich der reduzierten Notwendigkeit von Reinterventionen (Ockenga 2004).

Eine mögliche Ursache der Stentverlängerungen nach der Initialimplantation des Viatorrs könnte die fehlende Erfahrung der Operateure mit diesem neuen Stentmodell gewesen sein, denn die Revisionen traten vermehrt in den Anfängen der Studie auf. Auch das schlechte Patientenkontinuum könnte ursächlich zu der Differenz der beiden Offenheitsraten beigetragen haben. Denn im Gegensatz zu zahlreichen anderen Arbeiten hatten in der vorliegenden Studie die Mehrzahl der Patienten die Child-Pugh-Klasse B und C (88%). Auch bei signifikanten kardiopulmonalen und renalen Komorbiditäten, HIV-Infektion, bestehenden Enzephalopathien unmittelbar vor TIPS-Anlage und Malignomen war ein Ausschluss aus der Studie nicht imperativ gefordert. All diese und weitere Komorbiditäten traten vor und in dem festgesteckten Zeitrahmen der Datenerfassung auf und wurden dementsprechend eingeschlossen und ausgewertet. Dies spiegelt somit eine sehr authentische Situation aus der Klinik wider. Es ist wahrscheinlich, dass einige Shuntstenosen durch konsequente Verlängerung des Shunts bei zu kurzem Stent und mindestens ein Verschluss durch den Einsatz eines längeren Stentgrafts hätten verhindert werden können.

Alle Stenosen des Viatorrsystems traten portalseitig am Übergang zwischen gemanteltem und ungemanteltem Abschnitt des Stents auf. Es waren vier Patienten (8%) davon betroffen. Bei jedem dieser Patienten traten im Verlauf mindestens zwei Stenosen auf. Diese Lokalisation der Verengungen ist unüblich für den Viatorr, aber sie ist nicht unbekannt (Charon 2004, Hausegger 2004, Otal 2002). Verantwortlich war wahrscheinlich eine leichtgradige Fehlplatzierung des Stents an dem Übergang des Parenchymaltrakts zur Portalvene, so dass dieser Bereich unbemantelt blieb. An dem anderen Ende eines völlig ummantelten Stents könnten theoretisch, durch Verschlüsse der venösen Seitenarme, segmentale Gebiete mit „Budd-Chiari-Situation“ oder Leberinfarkten erzeugt werden, wie von Otal et al. 2002 berichtet wurde. Sonographische Anschlussuntersuchungen deckten in der vorliegenden Studie im Lebervenenbereich zum einen keine neuen Leberanomalitäten, zum anderen keine segmentalen Verschlüsse der Lebervenenäste auf. Wahrscheinlich haben sich intrahepatische Venenkollateralen ausgebildet, die segmentale Verschlüsse von Lebervenen vermieden. Lebervenenseitige Stenosen traten in keinem Viatorr-Stentgraft auf.

Bureau und Kollegen vermuteten in Ihrer Studie, dass die verbesserte Durchgängigkeitsrate des Viatorr-Stentgrafts im Verlauf bestehen bleibt. Dies kann von der vorliegenden Langzeitstudie mit einer Offenheitsrate von 68,6% nach 4 Jahren nicht uneingeschränkt bestätigt werden. Gegenüber ungemantelten Stents ist dennoch ein großer Vorteil zu erkennen, der mit günstigeren klinischen Ergebnissen, wie geringerem Wiederauftreten von assoziierten Komplikationen der portalen Hypertension assoziiert sein dürfte. Eine größere Studie zeigt ebenfalls eine sehr gute Durchgängigkeitsrate der ePTFE-gemantelten Stents verglichen mit ungemantelten Stents. Hier wird einmal mehr das Problem der Leber- und Portalvenenstenose hervorgehoben (Angeloni 2004). Auch in der vorliegenden Arbeit muss dieses Problem unterstrichen werden, das sich mit einer geeigneten Stentlängenwahl minimieren lässt.

4.2 Überleben

Die grundsätzlichen Prädiktoren der frühen Mortalität nach TIPS-Anlage sind schlechte Leberfunktion, ein Noteingriff und Komorbiditäten. Dies korreliert mit Ergebnissen anderer Autoren (Brensing 2002, Charon 2004). Stentgrafts dürften den Gallelecks als einem Grund für die Frühsterblichkeit vorbeugen, allerdings scheinen innerhalb der ersten 30 Tage Komorbiditäten und Leberfunktion größeren Einfluss auf das Überleben als die primäre Durchgängigkeit zu haben. Die 30-Tage Sterblichkeit lag bei 20% und beinhaltete 86% der Notfälle (6 von 7). Das frühe Versterben spiegelt die große Zahl von Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen aller Child-Pugh-Klassen wider (1xA, 2xB, 7xC). Objektiviert ist dieser Sachverhalt durch das Vorliegen eines signifikant höheren MELD-Scores der früh Verstorbenen gegenüber jenen ohne tödliches Ereignis ($p = 0,039$). Die Absolut-30-Tages-Sterblichkeit von 20% des Viatorr-Implantats ähnelt in der vorliegenden Arbeit den Werten von 14%-19%, welche für ungemantelte Stents publiziert wurden (Angermayr 2003a, Coldwell 1995, Hausegger 2004). Die 30-Tages-Sterblichkeit getrennt nach Child-Pugh-Klassen (16,7%, 3,8% und 38,9% für Klassen A, B und C) entspricht denen von Angermayr und Kollegen 2003 bis auf die für Child A veröffentlichten Werte. Der einzige Patient mit Child-Pugh-Klasse A, der innerhalb der ersten 30 Tage verstarb, hatte multiple Komorbiditäten, war 71 Jahre alt und ätiologisch lag eine primäre biliäre Leberzirrhose unklarer Ätiologie vor. Die statistisch hohe 30-Tages-Sterblichkeit erklärt sich aus der Tatsache, dass die Child-Pugh-Klasse A das kleinste vertretende Patientenkollektiv in der vorliegenden Untersuchung darstellt. Die zwei Patienten mit Child-Pugh B wiesen zum einen eine heterozygote Hämochromatose, zum anderen eine idiopathische Niereninsuffizienz auf. Wahrscheinlich waren diese oder andere Grundleiden für das frühe Versterben verantwortlich, erschwert durch Belastungen des Eingriffes. In allen 3 Fällen waren die TIPS durchgängig. Dies spricht für die Notwendigkeit einer besseren Selektion der Patienten, was allerdings unter klinischen Bedingung nicht immer möglich ist. Weiterhin spricht der Sachverhalt für die Repräsentationsfähigkeit der vorliegenden Arbeit, welche nicht geprägt ist durch „ideale“ Patienten wie in diversen anderen Studien.

Somit verschieden alle Patienten mit Notfall-TIPS innerhalb der ersten drei Monate, im Mittel nach 19 Tagen. Die elektiv Implantierten verschieden im Schnitt nach 14,1 Monaten.

Angermayr et al. (2003b) haben retrospektiv eine verbesserte Überlebensrate von 88% nach einem Jahr für Patienten, die mit dem Viatorr als TIPS behandelt wurden, verglichen mit 73% innerhalb einer anderen Gruppe, welche ungemantelte Stents erhalten hatte, dargestellt. Hingegen berichteten Hausegger und Kollegen (2004) von einer 1-Jahres Überlebensrate von 72% für den gemantelten Stent. Die Überlebensrate von 66,1% nach einem Jahr in dieser Studie zeigt, dass die Überlebensrate von 60-70% der ungemantelten Stents durch den Viatorr nicht verbessert werden konnte. Zu ähnlichen Aussagen kommen auch andere Veröffentlichungen aus der Literatur (Burroughs 2002, LaBerg 1995). Damit kann das Ergebnis der 2003 veröffentlichten retrospektiven Studie von Angermayr, die eine gesteigerte Sterblichkeit bei ungemantelten Stents gegenüber PTFE-gemantelten Stents zeigte, nicht bestätigt werden. Aber es ist zu beachten, dass Angermayr und Kollegen Patienten aus ihrer Analyse ausschlossen, die signifikante kardiopulmonale und renale Komorbiditäten, sowie Malignome aufwiesen, was teilweise die Unterschiede zu der vorliegenden Studie erklärt. Hingegen berichten Hausegger und Kollegen (2004) über eine ähnliche Sterberate, wie sie in dieser Arbeit berechnet wurde.

Die hier veröffentlichten Daten zeigen keinen Unterschied der Sterblichkeit gemantelter gegenüber ungemantelter Stents, da die Schwere des Leberschadens das Überleben stark beeinflusst. Es würde sehr interessant sein, ob ein Überlebensvorteil für ePTFE-TIPS existiert, wenn diese mit anderen Therapien, wie Varizenbandligatur zur Rezidivblutungsprophylaxe, verglichen würden. Derzeitige Anhaltspunkte zeigen keine Verbesserung des Überlebens mit ungemantelten Stents, trotz einer signifikanten Reduktion der varikösen Nachblutungen gegenüber endoskopischen Therapien (LaBerge 1995). Eine endgültige Antwort auf diese Frage sollte durch weitere vergleichende Studien untersucht werden.

4.3 Hepatische Enzephalopathien

Die Risiken für Episoden hepatischer Enzephalopathien (HE) werden in Patienten mit ungemantelten Prothesen durch Shuntrevisionen und durch Shunt Dysfunktionen kumuliert. Neben Shunt Dysfunktionen ist das gestiegene Risiko von hepatischen Enzephalopathien der größte Schwachpunkt der TIPS. Dies wird durch die Ergebnisse verschiedener Metaanalysen verdeutlicht, die zeigen, dass TIPS gegenüber Bandligaturen (Tripathi 2004) und Parazentesen (Deltenre 2005, Gines 2002, Lebrec 1995, Rössle 2000, Sanyal 2003) effizienter zur Prävention von Nachblutungen oder Aszites geeignet sind, während das Risiko der HE steigt. Hepatische Enzephalopathien wurden in dieser Studie nicht systematisch ausgewertet, da die retrospektiven Daten in diesem Punkt nicht der gewünschten Genauigkeit entsprachen. Zumindest wurde lediglich ein Reduktionsstent 22 Tage nach der TIPS-Anlage bei einem Patienten implantiert, so dass von einer geringeren bzw. mindestens von einer vergleichbaren Enzephalopathierate gegenüber anderen Studien ausgegangen werden kann. So wurden von Fanelli und Kollegen (2006) bei 12 von insgesamt 105 Patienten Reduktionsstents implantiert.

4.4 Relationen der Verlaufparameter zueinander

Durch den Einsatz des Viatorrs konnte innerhalb der ersten vier Monate der mittlere PSG signifikant um 12 mm Hg ($p < 0,01$) und die mittlere Stentdurchflussgeschwindigkeit um 7 cm/s gesenkt werden. Dies zeigte sich auch in einer Senkung des medianen Child-Scores des Gesamtkollektives um 2 Punkte und entspricht den Ergebnissen von Darwish Murad und Kollegen (2008). Hingegen wurde in der vorliegenden Arbeit in dem gleichen Zeitfenster auch eine Senkung des mittleren MELD-Scores um 2 Zähler ermittelt. Ähnliche Erkenntnisse liegen in den Studien von Angermayr und Kollegen 2003 vor.

Durch die einzigartige Gegebenheit der vorliegenden Studie, Patienten über einen so langen Zeitraum mit zwei in der Literatur anerkannten Messverfahren zu beobachten, ist diese Arbeit bisher beispiellos. Üblicherweise werden die Messungen der TIPS in den Verlaufsuntersuchungen der Implantierten entweder sonographisch oder angiographisch durchgeführt. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es deswegen die Vorteile der beiden bildgebenden Verfahren zu kombinieren, um eine äußerst genaue, allgemein anerkannte und mit der Literatur vergleichbare Darstellung des Langzeitverlaufs des Stentgrafts in situ zu erhalten, wie von Sanyal und Kollegen bereits 1997 gefordert wurde. Außerdem war es mit diesen Voraussetzungen möglich die klinische Relevanz der beiden Diagnoseverfahren direkt gegenüber zu stellen.

Bei jedem Patienten wurde vor und nach dem Eingriff, sowie im 3-monatigen Rhythmus dopplersonographisch die Richtung des Shuntdurchflusses, dessen Geschwindigkeit, sowie die Durchgängigkeit und der Durchmesser der Lebervenen und des Stents gemessen. Vor und nach der TIPS-Implantation wurde der venöse Blutfluss außerdem angiographisch beurteilt, sowie der PSG und dessen Veränderung durch den TIPS dokumentiert. Dieses Verfahren der angiographischen Einschätzung und zusätzlichen PSG-Messung wurde nach 3, 6 und alle weiteren 6 Monate routinemäßig durchgeführt. Auch der Verdacht auf Stenosierung bzw. TIPS-

Fehlfunktion aufgrund klinischer Symptome der portalen Hypertension und/oder dopplersonographischen Auffälligkeiten wurde immer auch angiographisch abgeklärt. Durch diese sehr präzisen und kostenintensiven Verlaufs- und Verdachtskontrollen über einen sehr langen Zeitraum war es möglich, die FKDS und die invasive Angiographie an dem selben Patienten über dessen Befunde direkt zu vergleichen. Ein solches Studienkonzept ist bisher nicht beschrieben in der Literatur. Die Anwendung von einer der Standarduntersuchungen ist im Allgemeinen die einzige Kontrolle des TIPS in anderen Arbeiten. Die Ergebnisse der Sonographie sind hierbei durch die vermeintlich hohen Fehlerraten in der Literatur umstritten (Bureau 2007, Murphy 1998). Dennoch wird in vielen Kliniken dieses Verfahren aufgrund des preisgünstigen, schnellen und radiologisch unbedenklichen Einsatzes ausschließlich genutzt ohne angiographische Kontrollen jemals durchzuführen. Einige Autoren fordern sogar invasive Standardkontrollen ganz zugunsten der Schalluntersuchung, auf Grundlage verbesserter technischer Möglichkeiten, zu verlassen (Abralde 2005, Middleton 2003, Ullerich 1999). Dennoch gilt die invasive Portographie noch immer als der Goldstandard in der Kontrolle von TIPS. Aufgrund des hohen finanziellen Aufwands und der Strahlenbelastung lehnen jedoch viele Untersucher diese genaue, reproduzierbare und untersucherunabhängige Methode ab.

Der Vergleich der vorliegenden Ergebnisse der angiographischen und sonographischen Messverfahren lässt eine signifikante Korrelation nach Spearman feststellen. Aus diesen Ergebnissen allein kann noch kein Resultat gewonnen werden. Bezieht man nun die Labordaten der Patienten anhand eines anerkannten Leberfunktionsscores mit ein, ergeben sich neue Erkenntnisse. Durch die in dieser Arbeit nachgewiesene und vielfach in der Literatur belegte Korrelation von Child-Pugh- und MELD-Score wurden in der vorliegenden Arbeit die TIPS-Verlaufparameter stellvertretend alleinig mit dem MELD-Score verglichen. Anders als vermutet korrelieren die Portographiewerte und der MELD-Score-Verlauf lediglich gering miteinander, bei einem mäßigen Abfall des PSG gegenüber einem rapiden Abfall des MELD-Scores in der Anfangsphase von 18 Monaten. Zeitlich nach dem 18. Monat wird den Peaks der einzelnen Kurven auf der gegenüber gestellten Kurve keine Rechnung getragen. Dieser Sachverhalt und die Ergebnisse des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman konstatieren die fehlende Korrelation

des PSG, als validiertes Maß für den aktuellen Zustand des TIPS, mit dem MELD-Score. Auch in der Literatur wird kontrovers über die Bedeutung des PSG diskutiert. Uneinigkeit besteht außerdem in den einzuhaltenden Grenzwerten des PSG nach TIPS Implantation (Chung 2008, Harrod-Kim 2006). Der MELD-Score gilt dagegen als validiertes Maß für den klinischen Zustand des Patienten (Boursier 2009, Huo 2006, Huo 2008, Salerno 2002).

Überraschenderweise stellt sich im Vergleich der dopplersonographischen Daten mit dem MELD-Score ein beinahe parallel verlaufendes Kurvenpaar dar. Hoch- und Tiefpunkte entsprechen sich gegenseitig mit einem zeitlichen Vorlauf von ca. 10 Monaten des MELD-Scores gegenüber dem Ultraschallverlauf. Dies überrascht insofern, als dass man annehmen könnte, dass die Flussratenbestimmung als äußerlich angewendetes Verfahren mit seinen genannten Nachteilen durchaus schlechter mit dem MELD-Score vergleichbar sein müsste. Denn dieser stellt nach Meinung vieler Autoren einen der präzisesten und zuverlässigsten Leberfunktionsscores bei Leberzirrhose dar (Angermayr 2003a, Boursier 2009, Huo 2008, Kamath 2007). Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient belegt eine signifikante Korrelation der Verläufe von MELD-Score und FKDS mit 10 monatiger Verschiebung der Kurvenverläufe. Der zeitliche Vorlauf des MELD-Scores erklärt somit dessen gute prognostische Aussagekraft, die unter anderem zur Einschätzung für die Eignung zur Lebertransplantation herangezogen wird.

4.5 Studienlimitierungen

Ein Nachteil dieser Studie ist sicherlich ihr retrospektives Design und das Fehlen einer Kontrollgruppe. Dennoch spiegelt dieser Zustand den normalen Klinikalltag außerhalb der strengen Auflagen klinischer Studien wider. Alle Ergebnisse sind unter klinischen Bedingungen entstanden, die für deutsche Krankenhäuser repräsentativ sind. Sie bekräftigen die Daten, welche im Vorfeld in klinischen Studien berichtet wurden und untermauern weiterhin die Daten welche korrekt prospektiv und kontrolliert erhoben wurden. Ein weiterer Punkt der Einfluss auf das Ergebnis genommen haben könnte, ist das Studienkonzept mit gehäuften invasiven Eingriffe zur Druckgradientenkontrolle des TIPS. Die dadurch entstanden Traumata im Stentbereich durch Katheter und Hilfsmittel könnten in der Folgezeit zu negativen hämodynamischen Effekten geführt haben, die in anderen Patientenpopulationen nicht provoziert werden. Durch den relativ geringen Anteil von Patienten mit Child-Pugh-Klasse A (12%) ist die Aussagekraft der TIPS-Verläufe dieser Gruppe gemindert. Gleichwohl sprechen die vorliegenden Ergebnisse in Anbetracht des komplizierten Patientenlientels für eine gewissenhafte und gut durchgeführte Implantationstechnik und Nachsorge.

4.6 Studienvorteile

Die gute Vergleichbarkeit zu anderen Studien ist dadurch gegeben, dass sich das Protokoll der TIPS-Anlageprozedur über den gesamten Zeitraum nicht verändert hat. In die Studie wurden auch jüngere Patienten integriert, so dass ihr eine größere Bedeutung zur Anwendbarkeit von Vergleichen mit anderen Arbeiten zukommt. Durch die direkte Gegenüberstellung portographischer invasiver Nachuntersuchungen mit der in anderen Studien häufig aus Kostengründen ausschließlich durchgeführten Dopplersonographie gibt die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse über TIPS-Langzeitverläufe. Diese Daten sollten in prospektiven Studien weiter validiert werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Langzeitverlauf von 50 Patienten mit Leberzirrhose retrospektiv nach der Implantation des gemantelten Viatorr-Stentgrafts im Institut für Radiologie – Campus Mitte des Universitätsklinikums Charité Berlin untersucht.

Bei jedem Patienten wurde vor und nach dem Eingriff, sowie im 3-monatigen Rhythmus farbkodiert dopplersonographisch (FKDS) die Richtung des Shuntdurchflusses, dessen Geschwindigkeit, sowie die Durchgängigkeit und der Durchmesser der Lebervenen und des Stents gemessen. Vor und nach der TIPS-Implantation wurde der venöse Blutfluss außerdem angiographisch beurteilt, sowie der portosystemische Druckgradient (PSG) und dessen Veränderung durch den TIPS dokumentiert. Dieses Verfahren der angiographischen Einschätzung und der zusätzlichen PSG-Messung wurde darüber hinaus zur Verlaufskontrolle einmalig nach 3 und regelmäßig aller 6 Monate nach der TIPS-Implantation durchgeführt. Anhand der damit erstellten Patientendokumentationen wurden angiographische und dopplersonographische Resultate, sowie Stentdysfunktionen, Offenheits-, Reinterventions- und Überlebensraten analysiert. Aus den klinischen und laborchemischen Befunden wurden die MELD- und Child-Pugh-Scores als wichtigste Leberfunktionsparameter berechnet. Die Auswertung der Daten beinhaltete den Vergleich der Ergebnisse mit Literaturangaben internationaler Studien über gemantelte als auch ungemantelte TIPS.

Die Implantation eines TIPS führt zu einer sofortigen und langanhaltenden signifikanten Abnahme des portosystemischen Druckgradienten. Durch die Anlage des TIPS verringerte sich der PSG signifikant im Schnitt um 12 mm Hg ($p < 0,01$) und stabilisierte sich im Verlauf bei 9 mm Hg.

Es wurde keine dauerhafte Senkung von MELD- und Child-Score erreicht. Vorübergehend konnte nach vier bzw. zehn Monaten eine signifikant Besserung gegenüber den Ausgangswerten gezeigt werden, allerdings waren nach zwei bzw. fünf Jahren statistisch keine Unterschiede mehr zur initialen Ausgangssituation nachweisbar.

Die primäre und sekundäre Offenheitsrate nach einem Jahr mit 89% bzw. 100% war gegenüber ungemantelten Stents deutlich besser.

Stentdysfunktionen traten im Vergleich zu ungemantelten Stents seltener auf. Sie waren durch die Anlage einer geeigneten Stentlänge reduzierbar. Aufgetretene Stenosen des Viatorrsystems waren allesamt portalseitig am Übergang zwischen gemanteltem und ungemanteltem Abschnitt des Stents. Verantwortlich war wahrscheinlich eine leichtgradige Fehlplatzierung des Stents an dem Übergang des Parenchymaltrakts zur Portalvene, so dass dieser Bereich unbemantelt blieb.

Im Langzeitverlauf wurde keine Verbesserung des Überlebens gegenüber Patienten mit ungemantelten Stents festgestellt. Die Gesamtmortalität betrug 38%. Die 30-Tage Sterblichkeit lag bei 20% und beinhaltete 86% der Notfälle. Das frühe Versterben ist zurückzuführen auf die große Zahl von Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen und dem Vorzug des Viatorrs bei komplizierten Implantationsbedingungen. Gestützt wird dieser Sachverhalt durch das Vorliegen eines signifikant höheren MELD-Scores der früh Verstorbenen gegenüber jenen ohne tödliches Ereignis ($p = 0,039$).

Eine Verbesserung der Mortalitätsrate durch Verbesserung der Technik ist demnach nur noch in geringem Maße zu erwarten. Sie muss vielmehr durch eine ausgereifere Selektion der Patienten erreicht werden.

Die invasive Angiographie gilt als Goldstandard in der Diagnostik von Shuntstörungen. Aber durch ihren invasiven Charakter und die Notwendigkeit häufiger Kontrollen der Shuntfunktion sollte ein nicht-invasives Verfahren als Standarduntersuchung bevorzugt werden.

Es besteht eine signifikante Korrelation der Verläufe von MELD-Score und FKDS ($p = 0,012$) mit einem ca. 10 monatigen Vorlauf des MELD-Verlaufs, als validiertes Maß für den klinischen Zustand des Patienten. Die angiographischen Kontrolluntersuchungen korrelieren nicht und haben somit geringere Aussagekraft ($p = 0,605$).

Die Angiographie ist aufgrund ihres Aufwandes und ihrer Invasivität demnach erst indiziert, sobald die FKDS nicht erfolgreich durchgeführt werden kann bzw. ein klinisches Rezidiv eintritt.

6 Literaturverzeichnis

Abraldes JG, Gilabert R, Turnes J, et al. Utility of color Doppler ultrasonography predicting tips dysfunction. *Am J Gastroenterol* 2005;100(12):2696-701.

Albillos A. Preventing first variceal hemorrhage in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(10 Suppl 3):305-11.

Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43(6):990-6.

Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004;99:280–285.

Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003a;52(6):879-85.

Angermayr B, Cejna M, Koenig F, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology* 2003b;38(4):1043-50.

Baccaro ME, Guevara M, Rodés J. Ascites. *Medicine* 2007;35(2):104-107.

Bahr MJ, Manns MP. Liver cirrhosis. *Internist (Berl)* 1999;40(12):1308-22.

Barange K, Péron JM, Imani K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. *Hepatology* 1999;30(5):1139-43.

Barrio J, Ripoll C, Bañares R, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005;55(1):120-4.

Biecker E, Roth F, Heller J, Schild HH, Sauerbruch T, Schepke M. Prognostic role of the initial portal pressure gradient reduction after TIPS in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(10):846-52.

Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(6):580-5.

Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003;124(6):1700-10.

Brandão DF, Ramalho LN, Ramalho FS, Zucoloto S, Martinelli Ade L, Silva Ode C. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cir Bras* 2006;(21 Suppl 1):54-7.

Bureau C, Garcia-Pagan JC, Ota P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126(2):469-75.

Bureau C, Pagan JC, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int* 2007;27(6):742-7.

Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):171-80.

Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40(3):652-9.

Cárdenas A, Arroyo V. Refractory ascites. *Dig Dis* 2005;23(1):30-8.

Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114(6):1296-303.

Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher SA, Hittmair K, Schoder M, Lammer J. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with stent-grafts: initial experiences with a polytetrafluoroethylene-covered nitinol endoprosthesis. *Radiology* 2001;221(2):437-46.

Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher S, et al. ePTFE-covered stent-grafts for revision of obstructed transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25(5):365-72.

Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, et al. 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(11):858-65.

Chaparro M, Sanz-Cameno P, Trapero-Marugan M, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Mechanisms of angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Ann Hepatol* 2007;6(4):208-13.

Charon JP, Alaeddin FH, Pimpalwar SA, et al. Results of a retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(11):1219-30.

Chung HH, Razavi MK, Sze DY, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(1):95-101.

Codes L, Matos L, Paraná R. Chronic hepatitis C and fibrosis: evidences for possible estrogen benefits. *Braz J Infect Dis* 2007;11(3):371-4.

Coldwell DM, Ring EJ, Rees CR, et al. Multicenter investigation of the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in management of portal hypertension. *Radiology* 1995;196(2):335-40.

Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(10 Suppl 3):344-51.

Cura M, Cura A, Suri R, El-Merhi F, Lopera J, Kroma G. Causes of TIPS dysfunction. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(6):1751-7.

Dagher L, Burroughs A. Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(1):81-8.

D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38(3):599-612.

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.

Darwish Murad S, Luong TK, Pattynama PM, Hansen BE, van Buuren HR, Janssen HL. Long-term outcome of a covered vs. uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome. *Liver Int* 2008;28(2):249-56.

de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43(1):167-76.

Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(1):103-10.

Dolmatch B, Dong YH, Heeter Z. Evaluation of three polytetrafluoroethylene stent-grafts in a model of neointimal hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(4):527-34.

Echenagusia M, Rodriguez-Rosales G, Simo G, Camuñez F, Bañares R, Echenagusia A. Expanded PTFE-covered stent-grafts in the treatment of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) stenoses and occlusions. *Abdom Imaging* 2005;30(6):750-4.

Edelman ER, Rogers C. Hoop dreams. Stents without restenosis. *Circulation* 1996;94(6):1199-202.

Fanelli F, Salvatori FM, Corona M, et al. Stent graft in TIPS: technical and procedural aspects. *Radiol Med* 2006;111(5):709-23.

Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346(8982):1056-9.

Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(3):254-62.

Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5(3):419-24.

Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123(6):1839-47.

Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80(4):800-9.

Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality. *J Cell Mol Med* 2007;11(5):1031-51.

Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99(5):1401-7.

Harrod-Kim P, Saad WE, Waldman D. Predictors of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of refractory ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(10):1605-10.

Haskal ZJ. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999;213(3):759-66.

Haskal ZJ, Pentecost MJ, Rubin RA. Hepatic arterial injury after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: report of two cases. *Radiology* 1993;188(1):85-8.

Haskal ZJ, Pentecost MJ, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Cope C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: early and midterm results. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(2):439-44.

Hausegger KA, Karnel F, Georgieva B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation with the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(3):239-48.

Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006;74(5):767-76.

Heller J, Sauerbruch T. Prevention of recurrent haemorrhage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):43-53.

Hidajat N, Vogl T, Stobbe H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Experiences at a liver transplantation center. *Acta Radiol* 2000;41(5):474-8.

Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int* 2008;28(5):606-13.

Huo TI, Lin HC, Lee SD. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc* 2006;69(5):193-8.

Ichikawa S, Okamura S, Tujigami K, et al. Quantitative analysis of red color sign in the endoscopic evaluation of esophageal varices. *Endoscopy* 2001;33(9):747-53.

Jung HS, Kalva SP, Greenfield AJ, et al. TIPS: comparison of shunt patency and clinical outcomes between bare stents and expanded polytetrafluoroethylene stent-grafts. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(2):180-5.

Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797-805.

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.

Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(10 Suppl 3):318-22.

Kuiper JJ, de Man RA, van Buuren HR. Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007a;(26 Suppl 2):183-93.

Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *Neth J Med* 2007b;65(8):283-8.

Kurz AK, Blum HE. Duplexsonography of the liver: state-of-the-art and perspectives. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(18):1035-9.

LaBerge JM, Ring EJ, Gordon RL, et al. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the wallstent endoprosthesis: results in 100 patients. *Radiology* 1993;187(2):413-20.

LaBerge JM, Somberg KA, Lake JR, et al. Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients. *Gastroenterology* 1995;108(4):1143-51.

Lake D, Guimaraes M, Ackerman S, et al. Comparative results of Doppler sonography after TIPS using covered and bare stents. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(4):1138-43.

Layer G. Radiologische Verfahren bei gastrointestinaler Blutung - Therapie. Dtsch med Wochenschr 2003;128:2078-2080.

Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. J Hepatol 1995;25:135-144.

Lotterer EHR. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt bei Patienten mit Leberzirrhose: Auswirkungen auf systemische und hepatische Kreislaufparameter sowie die Leber-, Nieren- und Hirnfunktion. Habil., Halle-Wittenberg 2004.

Maleux G, Nevens F, Wilmer A, et al. Early and long-term clinical and radiological follow-up results of expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. Eur Radiol 2004;14(10):1842-50.

Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. Digestion 2006;(73 Suppl 1):86-93.

Meddi P, Merli M, Lionetti R, et al. 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(4):1074-7.

Middleton WD, Teefey SA, Darcy MD. Doppler evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Ultrasound Q 2003;19(2):56-70.

Murphy TP, Beecham RP, Kim HM, Webb MS, Scola F. Long-term follow-up after TIPS: use of Doppler velocity criteria for detecting elevation of the portosystemic gradient. J Vasc Interv Radiol 1998;9(2):275-81.

Nazarian GK, Bjarnason H, Dietz CA Jr, et al. Refractory ascites: midterm results of treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Radiology 1997;205(1):173-80.

Nishimine K, Saxon RR, Kichikawa K, et al. Improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency with PTFE-covered stent-grafts: experimental results in swine. Radiology 1995;196(2):341-7.

Ochs A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Dig Dis 2005;23(1):56-64.

Ockenga J, Kroencke TJ, Schuetz T, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic stents maintain lower portal pressure and require fewer reinterventions than uncovered stents. Scand J Gastroenterol 2004;39(10):994-9.

Otal P, Smayra T, Bureau C, et al. Preliminary results of a new expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. AJR Am J Roentgenol 2002;178(1):141-7.

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.

Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128(7):1898-906.

Ravindra KV, Eng M, Marvin M. Current management of sinusoidal portal hypertension. *Am Surg* 2008;74(1):4-10.

Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method. *Radiologe* 1989;29(8):406-11.

Richter GM, Roeren T, Brado M, Theilmann L, Sauer P, Kauffmann GW. Portal hypertension and percutaneous transjugular portosystemic stent shunt. *Chirurg* 1995;66(6):555-65.

Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006a;10(3):459-79, vii-viii.

Rockey DC. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134(1):8-14.

Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006b;43(2 Suppl 1):113-20.

Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, et al. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004;231(3):820-30.

Rössle M, Haag K, Ochs A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330(3):165-71.

Rössle M. When endoscopic therapy or pharmacotherapy fails to control variceal bleeding: what should be done? Immediate control of bleeding by TIPS?. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388(3):155-62.

Rössle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.

Rössle M, Siegerstetter V, Euringer W, et al. The use of a polytetrafluoroethylene-covered stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Long-term follow-up of 100 patients. *Acta Radiol* 2006;47(7):660-6.

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(12):3379-83.

Saadeh S, Davis GL. Management of ascites in patients with end-stage liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(4):175-85.

Safka V, Hulek P, Krajina A, et al. Budd-Chiari syndrome and TIPS-twelve years' experience. *Cas Lek Cesk* 2005;144:38-42.

Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002;36(4):494-500.

Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112(3):889-98.

Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.

Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, et al. 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(4):487-97.

Schelhase T, Rübenach SP. Die Todesursachenstatistik – Methodik und Ergebnisse 2004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt 2005 (Accessed October 17 2009, at <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Querschnittsveroeffentlichungen/WirtschaftStatistik/Gesundheitswesen/Todesursachen2004,property=file.pdf>.)

Schepke M, Reichel C, Ziske C, Spengler U, Caselmann WH, Sauerbruch T. Liver cirrhosis--2: Complications and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126(36):978-81.

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(4):231-4.

Schouten J, Michielsen PP. Treatment of cirrhotic ascites. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70(2):217-22.

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838-51.

Schuster MJ. Complications of liver cirrhosis: portal hypertension, gastroesophageal varices and ascites. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003;92(35):1427-34.

Senzolo M, Cholongitas E, Tibballs J, Burroughs A, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(11):1143-50.

Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2005;23(1):39-46.

Siegerstetter V, Krause T, Rössle M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Thrombogenicity in stents and its effect on shunt patency. *Acta Radiol* 1997;38(4 Pt 1):558-64.

Silva IS, Ferraz ML, Perez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva AE. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(3):314-8.

Sporea I, Sirli R, Popescu A, Cornianu M, Manciu C, Focsa M. The quality of the fragment obtained by liver biopsy for staging chronic hepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007;16(3):263-6.

Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol* 2001;1:12.

Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM* 1998;91(1):19-25.

Steinmaurer HJ, Jirak P, Walchshofer J, Clodi PH. Accuracy of sonography in the diagnosis of diffuse liver parenchymal diseases-comparison of sonography and liver histology. *Ultraschall Med* 1984 Jun;5(3):98-103.

Stokkeland K, Brandt L, Ekbom A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006;43(3):500-5.

Stumm M, Sieber C. Portal hypertension and angiogenesis. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(7):233-9.

Tacke F, Weiskirchen R. Liver fibrosis - Pathogenesis and novel therapeutic approaches. *Internist (Berl)* 2010;51(1):21-9.

Teng GJ, Bettmann MA, Hoopes PJ, Ermeling BL, Yang L, Wagner RJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in a porcine model: histologic characteristics at the early stage. *Acad Radiol* 1998;5(8):547-55.

Treiber G, Csepregi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis* 2005;23(1):6-10.

Tripathi D, Ferguson J, Barkell H, et al. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(3):225-32.

Tripathi D, Lui HF, Helmy A, et al. Randomised controlled trial of long term portographic follow up versus variceal band ligation following transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for preventing oesophageal variceal rebleeding. *Gut* 2004;53:431-437.

Ullerich H, Menzel J, Kucharzik T, Reimer P, Vestring T, Domschke W. Can the function of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt be evaluated noninvasively by Doppler sonography? *Z Gastroenterol* 1999;37(9):771-8.

Vignali C, Bargellini I, Grosso M, et al. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: results of an Italian multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(2):472-80.

Vlavianos P, Westaby D. Management of acute variceal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(4):335-42.

Vogt W. Value of ultrasound and doppler sonography in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005;94(16):639-43.

Vorobioff JD. Hepatic venous pressure in practice: how, when, and why. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(10 Suppl 3):336-43.

Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111(3):701-9.

Wald O, Weiss ID, Galun E, Peled A. Chemokines in hepatitis C virus infection: pathogenesis, prognosis and therapeutics. *Cytokine* 2007;39(1):50-62.

Wang XM, Yao TW, Nadvi NA, Osborne B, McCaughan GW, Gorrell MD. Fibroblast activation protein and chronic liver disease. *Front Biosci* 2008;13:3168-80.

Wells RG. The role of matrix stiffness in hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):158-61.

Wong F. The use of TIPS in chronic liver disease. *Ann Hepatol* 2006;5(1):5-15.

Wong G, Li JM, Hendricks G, Eslami MH, Rohrer MJ, Cutler BS. Inhibition of experimental neointimal hyperplasia by recombinant human thrombomodulin coated ePTFE stent grafts. *J Vasc Surg* 2008;47(3):608-15.

Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, et al. Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. *J Gastroenterol* 2005;40(12):1148-54.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. T. Kröncke für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine gute Betreuung.

Herrn Dr. med. Ch. Scheurig möchte ich vielmals für seine hilfsbereite Art danken. Durch seine vielfältigen fachlichen Anregungen hat er mir sehr geholfen.

Herrn Dr. rer. nat. K. Neumann vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité danke ich für die kritische Durchsicht der statistischen Auswertung.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die immer hinter mir gestanden haben, und deren Hilfe und Unterstützung mir jederzeit ein unverzichtbarer Rückhalt war.

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Hans Entzian, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Langzeitergebnisse des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPS) mittels expandierten Polytetrafluorethylen (ePTFE) gemantelten Stentgrafts** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die zulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den _____

Hans Entzian