



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Metabolische Untersuchungen, Psychometrie, EEG und
Echokardiographie nach Anlage portosystemischer Anastomosen -
ein Vergleich zwischen dem Transjugulären, Intrahepatischen
portosystemischen Shunt (TIPS) und dem portokavalen End-zu-
Seit-Shunt (PKS)**

Autor: Sonja Huser
Stefan Decker
Einrichtung: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. E. Holm

Für Zirrhosepatienten mit Varizenblutung kommen im Anschluß an die initiale Sklerosetherapie, sofern diese nicht genügt, zur sekundären Blutungsprophylaxe in erster Linie weitere Sklerosierungen, ein chirurgischer extrahepatischer portosystemischer Shunt (PKS) oder ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) in Betracht. Die extra- und intrahepatischen Shunts stehen am Klinikum Mannheim dann zur Debatte, wenn die Sklerosierungstherapie keine ausreichende Sicherheit bringt oder nicht mehr durchgeführt werden kann. Ein TIPS gilt dann als indiziert, wenn sich ein PKS aufgrund seiner strengen Kontraindikationen verbietet. Ferner eignet sich der TIPS zur Behandlung eines Aszites, der auf Medikamente nicht anspricht.

Metabolische Veränderungen, die nach Anlage einer der beiden Shuntformen eintreten können, sind für den PKS nur wenig und für den TIPS - abgesehen vom venösen Plasmaammoniak - noch gar nicht untersucht worden. Die vorliegende Arbeit beschreibt solche Veränderungen und enthält darüber hinaus psychometrische, elektroenzephalographische und echokardiographische Befunde. Es handelt sich um eine prospektive, aus ethischen Gründen nicht randomisierte Studie.

Gegenstand der Einleitung sind metabolische und zerebrale Veränderungen nach chirurgischer Anlage portosystemischer Anastomosen im Tierexperiment, bei Patienten mit natürlichen krankheitsbedingten Anastomosen und solchen mit therapeutischen Anastomosen. Hinzu kommen Ausführungen zu echokardiographischen Befunden bei shuntoperierten Zirrhosekranken.

Die eigenen Daten wurden an insgesamt 41 Zirrhosepatienten erhoben, von denen 16 aufgrund von Varizenblutungen einen PKS erhielten. Aus dem gleichen Grund bzw. wegen eines therapieresistenten Aszites ($n = 3$) wurde bei 25 Patienten ein TIPS angelegt.

Die Patienten wurden zu festgelegten Zeitpunkten untersucht, nämlich eine Woche vor dem Eingriff sowie 1, 4, 12, 24 und 48 Wochen nach der Intervention. Aus mehreren Gründen konnten nicht alle Patienten bis zur 48. Woche beobachtet werden. Die Anzahl der Patienten, die bis zur 48. Woche untersucht wurden, betrug in dem PKS-Kollektiv (PKS 48) 13, in der TIPS-Gruppe (TIPS 48) 17. Vor den jeweiligen Eingriffen unterschieden sich die beiden Patientengruppen bezüglich des Durchschnittsalters, der Geschlechtsverteilung und der Pathogenese der Zirrhose nicht signifikant. Differenzen zwischen der PKS- und TIPS-Gruppe bestanden aber hinsichtlich der hepatischen Enzephalopathie (HE; Stadium 1 in 0 versus 4 Fällen) und des Aszites (mäßig ausgeprägt in 3 versus 8 Fällen, extrem ausgeprägt in 0 versus 3 Fällen). Außerdem boten die PKS-Patienten bessere Ausgangsdaten des Bilirubins, des Quick-Wertes und des Albumins.

Die Untersuchungen umfaßten konventionelle klinisch-chemische Parameter, das arterielle und venöse Plasmaammoniak (enzymatischer Test), die arteriellen und venösen Plasmaamino-säuren (Säulenchromatographie), die orale Glukosetoleranz (Kapillarblut), Parameter des Fettstoffwechsels (Triglyzeride, freie Fettsäuren, Ketonkörper; enzymatische Methoden), Glukagon (RIA) und Insulin (ELISA), den Ernährungszustand (impedanzanalytische Bestimmung der Körperkompartimente), die Plasmaendotoxine (kinetischer, turbidimetrischer LAL-Mikrotiter-Test), ferner das EEG (visuelle und spektralanalytische Auswertungen), psychometrische Tests (Zahlenverbindungstest (ZVT), Fimmerverschmelzungsfrequenz (FVF), Zerebralin-suffizienztest (ZIT), Wiener Determinationstest

(WDT)) sowie echokardiographische Variablen. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten für Abweichungen von den Ausgangswerten innerhalb der Patientengruppen ergaben sich aus dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen; die Signifikanzen für Unterschiede zwischen den Gruppen sowie für Gruppendifferenzen bezüglich der Verläufe wurden mit dem U-Test von Mann und Whitney berechnet.

Die Leberfunktion, beurteilt nach konventionellen klinisch-chemischen Parametern, war in der 24. bzw. 48. Woche weder nach Anlage des PKS noch nach Plazierung des TIPS beeinträchtigt. Ein gemeinsames Kennzeichen des PKS und des TIPS war eine Zunahme des venösen und noch stärker des arteriellen Ammoniaks. Auf das Muster der Plasmaamino-säuren wirkte sich der TIPS anders aus als der PKS. So war nach der Shuntoperation eine Zunahme des Methionins bei unveränderten Phenylalanin- und Tyrosinspiegeln festzustellen. Die Konzentrationen der verzweigt-kettigen Aminosäuren (VAS) und des Alanins nahmen ab. Im Gegensatz dazu stiegen nach Anlage des TIPS die Plasmaspiegel von Methionin, Tyrosin und Phenylalanin signifikant an, die der VAS und des Alanins nahmen tendenziell zu. Gruppenunterschiedlich verhielten sich auch die stark glukogenen Aminosäuren Threonin, Serin und Glyzin. So folgte der portokavalen Shuntoperation eine Abnahme dieser Aminosäuren, während nach dem TIPS-Eingriff ein mäßiger Aufwärtstrend zu beobachten war. Nach beiden Interventionen erhöhten sich die Spiegel von Glutamin, Asparagin, Zitrullin und Arginin. Zu diesen Ergebnissen ist allerdings anzumerken, daß die Ausgangswerte der meisten hier aufgeführten Aminosäuren zwischen den Kollektiven signifikant unterschiedlich waren.

Beim oralen Glukosetoleranztest (OGTT) lagen die Glukosewerte der 60. und in der 120. Minute schon vor den Eingriffen etwas oberhalb des Referenzbereiches. Der Anlage des TIPS folgte eine wesentlich deutlichere Beeinträchtigung der Glukose-toleranz als der Shuntoperation, indem nach der 24. Woche die Ein- und Zweistundenwerte der Glukose im TIPS-Kollektiv, aber nicht in der PKS-Gruppe signifikant gesteigert waren. Ferner ergab sich bei den TIPS-Patienten eine signifikante Erhöhung des Insulinspiegels, eine Veränderung die bei den PKS-Patienten fehlte. Bei diesen Patienten stieg statt dessen die Glukagonkonzentration sehr stark an; im TIPS-Kollektiv war die Zunahme des Glukagons wesentlich geringer. Die Konzentrationen der Triglyzeride, freien Fettsäuren und Ketonkörper reagierten nicht auf die Eingriffe. Was den Ernährungszustand betrifft, so bestand eine Differenz zwischen den beiden Gruppen nur bezüglich eines Körperkompartimentes, nämlich der Körperzellmasse, die nach der TIPS-Plazierung signifikant zunahm.

Die Endotoxinämien waren gering ausgeprägt, sie wiesen nach beiden Eingriffen eine tendenzielle Zunahme auf. Diese bildete sich bei den TIPS-Patienten im weiteren Verlauf wieder zurück. Im EEG ließ sich nach beiden Eingriffen in der ersten Woche eine geringfügige Zunahme der Allgemeinveränderungen feststellen, die bis zum Ende der Untersuchungen weitgehend konstant blieb. Die psychometrischen Tests zeigten in keinem der Kollektive Leistungseinbußen, die TIPS-Patienten entwickelten bei überwiegend schlechteren Ausgangsdaten sogar einen Leistungszuwachs.

In der Diskussion wird dargelegt, daß sich Hyperammonämie bei der Leberzirrhose im wesentlichen nach dem Ausmaß der Leberumgehungskreisläufe richtet. Die Plasmaspiegel der drei Aminosäuren Methionin, Phenylalanin und Tyrosin stellen einen sensitiveren Indikator der parenchymatöse Leberläsion dar als die konventionellen klinischen Parameter. Zur Erklärung des signifikanten Abfalls der VAS nach der Anlage eines PKS wird auf mehrere Hypothesen verwiesen, wobei die "Ammoniak-Hypothese" sich am besten begründen läßt. Ihr zufolge bedingt ein erhöhter Plasma-ammoniakspiegel eine erhebliche Steigerung der Glutaminbildung und eine dadurch herbeigeführte Depletion der intrazellulären Glutamatpools, der durch einen intensiveren Abbau der VAS wieder aufgefüllt wird, wodurch es dann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen der VAS kommt. Die trendmäßige Vermehrung der VAS nach Plazierung des TIPS scheint diesem Modell zu widersprechen, hier bietet die Diskussion spezielle Erklärungsmöglichkeiten an. Die Ursache der pathologischen Glukosetoleranz bei den TIPS-Patienten liegt wohl in der Art des Shunts. Da es sich um einen Seit-zu-Seit-Shunt handelt, kann das arteriell zur Leber rezirkulierende Blut durch den Stent abfließen und somit der metabolischen Nutzung durch das Lebergewebe entgehen. Mentale Störungen sind in beiden Kollektiven trotz der Hyperammonämie wahrscheinlich deshalb ausgeblieben, weil das Funktionsniveau der Leber nicht nennenswert beeinträchtigt wurde. Durch die echokardiographischen Untersuchungen (n = 18) konnten insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den hämodynamischen Auswirkungen der beiden Verfahren gefunden werden.