

Theresa Hippchen

Dr. med.

## **Die Veränderung der kardiopulmonalen Funktion im Kurz- und Langzeitverlauf nach transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Shunt (TIPS) bei Patienten mit Leberzirrhose**

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Daniel Niels Gotthardt

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, kurz-, mittel- und langfristige Folgen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) auf die kardiale Funktion und die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie (PH) zu untersuchen. Die Ergebnisse der TIPS-Gruppe wurden zudem mit denen einer Kontrollgruppe verglichen.

Der TIPS wird zur Behandlung der portalen Hypertonie eingesetzt, die als Folge einer Leberzirrhose auftritt und mit schweren Komplikationen, wie Aszites oder Varizenblutungen, assoziiert ist. Eine TIPS-Anlage kann den portalen Druck effektiv senken und die Komplikationen der portalen Hypertonie behandeln. Als Folge der Leberzirrhose kann eine zirrhotische Kardiomyopathie auftreten, die als chronische, kardiale Dysfunktion mit eingeschränkter systolischer Antwort auf Stressoren, diastolischer Dysfunktion und elektrophysiologischen Veränderungen definiert ist. Die portopulmonale Hypertonie, eine Form der PH, ist mit portaler Hypertonie assoziiert. Es ist bekannt, dass der TIPS als kardialer Stressor Einfluss auf die Hämodynamik hat und in einigen Fällen zu akuter Herzinsuffizienz führt. Der Effekt wurde in bisherigen Studien nur in einem kleinen, selektierten Patientenkollektiv oder über einen kurzen Studienzeitraum untersucht. Die vorliegende Studie soll nun erstmals an einem großen Patientenkollektiv die kardialen Folgen auch nach mehr als einem Jahr nach TIPS-Anlage untersuchen und auswerten.

Insgesamt wurden 158 (103 männlich) Patienten mit Leberzirrhose, die sich zur TIPS-Anlage oder Kontrolle am Universitätsklinikum Heidelberg vorstellten, in die Studie eingeschlossen. Davon hatten 19 Patienten den TIPS in einem externen Krankenhaus erhalten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit TIPS-Anlage vor dem 01.01.2000 (N = 7), mit Budd-Chiari Syndrom (N = 23) und Patienten ohne verfügbare Echokardiographie (N = 50). Das mediane Patientenalter bei TIPS-Anlage lag bei 56 (IQR: 49-64) Jahren. 29 Patienten hatten eine Child A, 92 eine Child B und 37 eine Child C Zirrhose. Es wurde eine Kontrollgruppe

aus Patienten mit Leberzirrhose und ohne TIPS, die zur Lebertransplantation am Universitätsklinikum Heidelberg gelistet waren, eingeschlossen. Jedem Patienten mit TIPS, der ein bis fünf Jahre nach TIPS-Anlage eine Echokardiographie erhalten hatte, wurden zwei Patienten aus der Kontrollgruppe zugeordnet, die bei Listung eine Echokardiographie erhalten hatten. Die Zuordnung erfolgte nach Geschlecht, Ätiologie der Leberzirrhose und näherungsweise nach Alter und MELD-Score. Die Kontrollgruppe umfasste 110 Patienten, davon waren 66 (60 %) männlich. Um die kardiale Funktion zu erfassen, wurden echokardiographische Untersuchungen sowohl vor, als auch nach TIPS-Anlage qualitativ und quantitativ ausgewertet. Es wurden 13 Parameter erfasst, darunter waren Durchmesser des linken und rechten Herzens sowie Parameter der systolischen und diastolischen Funktion. Außerdem wurde der systolische pulmonalarterielle Druck (PASP) festgehalten. Die Daten wurden mit SPSS 22 nach standardisierten, publizierten Methoden statistisch ausgewertet.

Die Datenauswertung zeigt, dass die TIPS-Anlage sowohl kurz- als auch langfristige Folgen auf die kardiale Funktion hat. Der PASP zeigte einen biphasischen Verlauf mit signifikantem Anstieg innerhalb von 6 Wochen und einem zweiten Anstieg >1 Jahr post TIPS. Linker Vorhof und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser waren sowohl innerhalb des ersten Jahres als auch > 1 post TIPS signifikant erhöht. Der Anstieg des PASP kann durch Volumenbelastung, Zunahme der hyperdynamen Kreislaufsituation und vermehrter Vasokonstriktion in der Lungenstrombahn erklärt werden. Endothelin-1, Thromboxan B2 (TXB2) und Serotonin wurden in TIPS- und Kontrollgruppe bestimmt, um den Zusammenhang mit einer PH zu untersuchen. Die starke Korrelation zwischen TXB2 und PASP lässt vermuten, dass TXA2 zur Entstehung der PH beiträgt. Die Inzidenz einer PH lag über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 28,61 ( $\pm$  27,75) Monaten in der TIPS-Gruppe bei 6 aus 158 (3,8 %) Patienten und war damit deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 24,33 ( $\pm$  22,80) Monaten trat keine PH auf. Ein Zusammenhang zwischen TIPS-Anlage und Verschlechterung einer zirrhotischen Kardiomyopathie konnte nicht nachgewiesen werden. Dies ist am ehesten auf die kleine Patientenzahl und die Art der Erhebung (in körperlicher Ruhe) zurückzuführen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der TIPS als Folge einer kardialen Volumenbelastung und Vasokonstriktion im Lungenkreislauf zu einem kurz- und langfristigen Anstiegs des PASP führt und das Risiko einer PH erhöht. Daher sollten Patienten sowohl vor als auch nach TIPS-Anlage regelmäßige und langfristige kardiologische und echokardiographische Kontrollen erhalten. Künftige, vorzugsweise prospektive Studien

sollten die Risikostratifikation für das Auftreten von kardiopulmonalen Ereignissen nach TIPS-Anlage verbessern und versuchen, die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen.