

Aus der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

**Untersuchungen zur zentralen und splanchnischen
Hämodynamik bei Patienten mit Leberzirrhose und
portaler Hypertension**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

Aus der medizinischen Fakultät

Vorgelegt von

Thomas Dienemann

aus München

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Gunther Weitz
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Franz Bader

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.05.2011

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

Dekan der Medizinischen Fakultät

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis	V
Formelverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Pathogenese der portalen Hypertension	2
1.2 Quantifizierung der portalen Hypertension	5
1.3 Therapie der portalen Hypertension.....	8
2 Material und Methoden	13
2.1 Patienten und Probanden	13
2.2 Studienprotokoll.....	15
2.2.1 Erster Versuchstag	15
2.2.2 Zweiter Versuchstag.....	16
2.3 Geräte.....	18
2.3.1 NCCOM.....	18
2.3.2 Hitachi EUB 8500.....	20
2.3.3 Statistik.....	22
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Patienten und Probanden	23
3.2 Messwerte	26
3.2.1 Blutdruck, Herzfrequenz, Renin, Aldosteron und Noradrenalin in Ruhe und nach Terlipressin	26

3.2.2	Doppleruntersuchung der Mesenterialgefäße	28
3.2.3	Enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen	30
4	Diskussion	32
4.1	Basalbedingungen	33
4.2	Herzfrequenz, Blutdruck, Renin, Aldosteron und Noradrenalin unter dem Einfluss von Terlipressin.....	36
4.3	Hämodynamik im Splanchnikusgebiet unter Belastung des Splanchnikusgebietes mittels Reizmahlzeit ohne und unter dem Einfluss von Terlipressin	37
4.3.1	A. mesenterica superior und V. portae	37
4.3.2	Arteria hepatica propria.....	39
4.4	Systemische Hämodynamik unter Stimulation	41
4.5	Limitationen.....	45
5	Zusammenfassung.....	46
6	Literaturverzeichnis.....	48
7	Anhang	64
8	Danksagung	66
9	Lebenslauf.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - NCCOM Elektrodenposition	18
Abbildung 2 - Arterielle Pulskurve	21
Abbildung 3 - Blutdruck und Herzfrequenz	26
Abbildung 4 - Hormone	27
Abbildung 5 - Doppler im Splanchnikusgebiet	28
Abbildung 6 - Kardiale Volumina	30

Formelverzeichnis

Formel 1-1 – Dopplergleichung	7
Formel 1-2 - Pulsatilitätsindex (PI) und Resistance Index (RI).....	7
Formel 2-1 – Schlagvolumen abgeleitet aus Impedanzmessungen	19
Formel 2-2 - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion abgeleitet aus Impedanzmessungen	19
Formel 2-3 - Enddiastolisches Volumen abgeleitet aus Impedanzmessungen	19
Formel 2-4 – Herzzeitvolumen abgeleitet aus Impedanzmessungen	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme	14
Tabelle 2 - Ablauf des ersten Versuchstages.....	15
Tabelle 3 - Ablauf des zweiten Versuchstages.....	17
Tabelle 4 - Klinische Charakteristika der Patienten und der Probanden	24
Tabelle 5 - Biochemische Charakteristika der Patienten und der Probanden	25



1 Einleitung

Die Leberzirrhose hat in der westlichen Welt eine hohe sozioökonomische Bedeutung. Die Inzidenz beträgt etwa 250/100.000 pro Jahr. Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen. Die Prävalenz liegt bei 9,5 % (US Department of Health, 2005). Im Jahr 1998 waren die Folgen der Leberzirrhose in den USA für 25.000 Todesfälle und 373.000 Krankenhausaufenthalte verantwortlich (US Department of Health, 2005). Die Prognose der Leberzirrhose ist abhängig von dem Stadium der Erkrankung, aber auch von der Ätiologie und den kausalen Behandlungsmöglichkeiten (Schuppan et al., 2008). Aufgrund der Einfachheit und des prognostischen Wertes wird die Child-Pugh-Turcotte Klassifikation zur Stadieneinteilung genutzt (Pugh et al., 1973). Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose der westlichen Welt sind ein übermäßiger Alkoholkonsum (>50-70 g/d), gefolgt von einer Hepatitis C- oder Hepatitis B-Infektion (Schuppan et al., 2008). Seltenerer Ursachen sind Stoffwechselerkrankungen (z.B. Hämochromatose oder M. Wilson), eine Autoimmunerkrankung, eine primäre biliäre Zirrhose oder primär sklerosierende Cholangitis (Tsukuma et al., 1993).

Zu den Folgen einer Leberzirrhose zählen zum einen die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, zum anderen die Entwicklung von Aszites, Blutungen aus Ösophagus- oder Magenvarizen, die hepatische Enzephalopathie und das hepatorenale Syndrom. Entscheidender Auslöser für die letztgenannten Komplikationen ist die portale Hypertension (Garcia-Pagan et al. 2005), deren häufigste Manifestation der Aszites ist (Ginès et al., 2008). Fünfzig Prozent aller Patienten mit kompensierter Leberzirrhose entwickeln innerhalb von zehn Jahren Aszites, der somit die häufigste Dekompensationsform der Leberzirrhose und den häufigsten Grund für eine Krankenhausaufnahme darstellt (Poonwala et al., 2000; Lucena et al., 2002). Nach Auftreten von Aszites versterben etwa 15 Prozent der Patienten innerhalb eines Jahres und fast 50 Prozent innerhalb von fünf Jahren (Planas et al., 2006). Patienten ohne eine portale Hypertension entwickeln hingegen keinen Aszites (Ginès et al., 1997).

1.1 Pathogenese der portalen Hypertension

Die portale Hypertension setzt sich zusammen aus einer Widerstandserhöhung in der Leber und einer vermehrten splanchnischen Blutmenge. Eine Widerstandserhöhung in der Leber kann präsinusoidal, sinusoidal oder postsinusoidal auftreten. Bei äthyltoxischer Leberzirrhose ist die Widerstandserhöhung sowohl sinusoidal als auch postsinusoidal (Orrego et al., 1991). Der chronische Zellzerfall im Leberparenchym führt zu einer Veränderung der Leberarchitektur; es kommt zu einer Zirkulationsstörung des intrahepatischen Blutflusses. Mehrere Faktoren tragen hierzu bei: Zum einen führt die Bildung von Regeneratknoten und Bindegewebssepten in der erkrankten Leber zu einer Erhöhung des Widerstands (Ginès et al., 1987). Die Ablagerung von Kollagen im Disse-Raum führt zusätzlich zu einer Verengung der Lebersinusoiden und verringert somit weiter den Blutfluss (Orrego et al., 1979). Neben dieser *passiven* Komponente existiert noch ein zweiter Mechanismus, der zu einer Druckerhöhung führt: Stellatum-Zellen und glatte Muskelzellen in den Venolen, die aufgrund der chronischen Entzündung proliferieren, führen zu einer Mediator-abhängigen Kontraktion und damit zu einer weiteren Widerstandserhöhung (Bauer et al., 1995; Kaneda et al., 1998; Heneghan et al., 2000). Dieser Mechanismus wird häufig aufgrund einer gewissen Reversibilität als *aktive* Komponente bezeichnet (Albillos et al., 1992).

Bei Patienten mit portaler Hypertension besteht neben der Erhöhung des intrahepatischen Widerstands ein verminderter systemischer Widerstand mit einem hyperdynamen Kreislauf und erhöhter Blutmenge (*Pooling*) im Splanchnikusgebiet (Möller et al., 2000). Zu den hämodynamischen Veränderungen gehören außerdem der Anstieg des Plasmavolumens und die Verminderung des zentralen und arteriellen Blutvolumens (Möller et al., 1995). Die Verminderung des systemischen Widerstands äußert sich in einer Erniedrigung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Aus der Steigerung der Herzfrequenz ergibt sich eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und des Blutflusses in der Lunge, während der renale Blutfluss sinkt (Colombato et al., 1996). Die Ursache der hyperdynamen Zirkulation ist nicht eindeutig geklärt und wird als Konsequenz aus einer systemischen Vasodilatation und einer Expansion des Plasma-Volumens angesehen (Colombato et al., 1991).

Bei Patienten mit Leberzirrhose bestehen erhöhte Plasmaspiegel an zirkulierenden vasodilatorisch wirkenden Substanzen (Kapoor et al. 2001). Es wird vermutet, dass durch den erhöhten Fluss in der V. portae und der Leber ein Scherstress entsteht und letzterer einen Stimulus für die Synthese von Stickoxid (NO) und Prostaglandin I₂ aus dem Gefäßendothel darstellt (Frangos et al., 1984). Gleichzeitig besteht bei Patienten mit Leberzirrhose eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Vasokonstriktoren vor allem im Splanchnikusgebiet. Die erhöhten NO-Spiegel im Splanchnikusgebiet tragen möglicherweise zu der Hyporeagibilität bei (Sieber et al., 1992). Die Vasodilatation wiederum führt zu einer Natriumretention und einer Expansion des Plasma-Volumens (Albillos et al., 1992).

Trotz dieser Beobachtungen ist die genaue Ursache des Zusammenhangs zwischen portaler Hypertension und hyperdynamen Kreislaufverhältnissen bei Patienten mit Leberzirrhose bis heute nicht restlos geklärt. Mehrere Hypothesen wurden hierzu formuliert. Die *Underfill*-Theorie besagt, dass es durch die intrahepatische Widerstandserhöhung (d.h. die portale Hypertension) zu einer Transsudation von Wasser und Natrium in die freie Bauchhöhle kommt (Atkinson et al., 1961). Daraus folgt eine Verminderung des intravasalen Volumens. Um dies wieder auszugleichen, reagieren die Nieren mit einer sekundären Wasser- und Natriumretention (Papper, 1958). Gegen diese Theorie spricht, dass das Blutvolumen bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht und nicht erniedrigt ist und dass dieses Phänomen bereits vor der Aszitesbildung zu beobachten ist (Liebermann et al., 1969).

Die *Overflow*-Theorie besagt, dass es durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems bei Patienten mit Leberzirrhose primär zu einer Natrium- und Flüssigkeitsüberladung kommt (Liebermann et al., 1970). Neben einer verminderten Clearance, insbesondere für das Steroidhormon Aldosteron, wurde ein *hepatorender Reflex* postuliert (Kostreva et al., 1980). Experimentelle Modelle an Tieren unterstützen diese Hypothese: Bei Ratten und Hunden, mit experimentell induzierter Leberzirrhose, konnte man eine Hypervolämie sowie eine Natrium- und Flüssigkeitsretention vor dem Auftreten von Aszites nachweisen und mittels Denervierung der Leber unterbinden (Levy, 1977; Levy et al., 1978).

Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte eine Natriumretention trotz einer Erhöhung der extrazellulären Flüssigkeit und des Gesamt-Blutvolumens weiterhin nachgewiesen werden (Schrier, R.W., 1988). Dies zeigt, dass weder das Extrazellular- noch das gesamte Blutvolumen die Natriumausscheidung steuern. So wurde der Begriff des *effektiven arteriellen Blutvolumens* geprägt. Man geht davon aus, dass das arterielle Zirkulationsvolumen die renale Natriumexkretion und das Extrazellularvolumen steuert und dass Herzzeitvolumen und systemischer Widerstand für die Höhe des arteriellen Zirkulationsvolumens verantwortlich sind (Schrier, R.W., 1990). Ein verminderter systemischer Widerstand beziehungsweise eine arterielle Vasodilatation wäre demzufolge der auslösende Faktor für eine Natriumretention bei Patienten mit Leberzirrhose.

Die *Hypothese der peripheren arteriellen Vasodilatation* macht eine periphere arterielle Vasodilatation für die Natrium- und Flüssigkeitsretention verantwortlich (Schrier et al., 1988). Bereits bei Patienten mit kompensierter Zirrhose treten systemische hämodynamische Veränderungen in Form von arterieller Vasodilatation und einer daraus folgenden Erhöhung des Herzzeitvolumens auf (Fernandez-Munoz et al., 1985). Die Vergrößerung des intravasalen Raumes wird durch Natrium- und Flüssigkeitsretention ausgeglichen, ohne dass es dadurch zu einer Aszitesbildung käme. Die systemische Vasodilatation in diesem Stadium betrifft vor allem das Splanchnikusgebiet (Vorobioff et al., 1984). Der hepatische Blutfluss kann normal oder auch reduziert sein, da bis zu 80 Prozent des Blutes die hepatische Zirkulation durch Kollateralen umgehen können (Cohn et al., 1972). Vor dem Auftreten von Aszites kann meist noch kein erhöhter Spiegel von Renin, Aldosteron oder Noradrenalin nachgewiesen werden (Vorobioff et al., 1984; Henriksen et al., 1984).

Ursache für die aszitische Dekompensation in diesem Modell könnte eine zu starke Vasodilatation verbunden, mit einer Reduktion des effektiven Blutvolumens durch Verminderung des kolloidonkotischen Drucks bei gestörter Eiweißsynthese sein (Schrier et al., 1988). Zur Aufrechterhaltung des zirkulierenden Blutvolumens sind eine massive Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die Ausschüttung von Vasopressin und einer Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems

erforderlich (Bichet et al., 1982; Epstein et al., 1977; Bichet et al., 1982 (2)). Bei den meisten Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist die Nierendurchblutung vermindert (Schrier et al., 1988). Es besteht eine direkte Korrelation zwischen dem Anstieg der vasokonstriktorisch wirkender Stoffe wie Renin und Angiotensin und dem Abfall des renalen Blutflusses sowie der glomerulären Filtrationsrate (Arroyo et al., 1983). Die Verschlechterung der Nierenfunktion korreliert gleichzeitig mit dem Grad der portalen Hypertension (Bosch et al., 1980). Mit der arteriellen Vasodilatation als Ursache für die hämodynamische Dysfunktion lässt sich das hepatorenale Syndrom als extreme Form der Hypovolämie im arteriellen System erklären (Schrier et al., 1988).

1.2 Quantifizierung der portalen Hypertension

Die Messung des portalvenösen Drucks wurde erstmals 1937 vorgenommen, als man während eines abdominalchirurgischen Eingriffs einen Druckmesser in einen Ast der V. portae einführte (Thompson et al., 1937). Weitere Techniken, um den portalvenösen Druck zu messen, sind die transhepatische Punktion eines Portalvenen-Astes (Boyer et al., 1977) und die Punktion der V. umbilicalis bei Patienten, in denen es aufgrund der portalen Hypertension zu einer Wiedereröffnung dieses Gefäßes gekommen ist (Gonzalez, 1959). Die direkte Messung des portal-venösen Drucks ist aufgrund der Invasivität und des Risikos der Prozedur kein Routineeingriff. Zusätzlich verändern Narkotika die Hämodynamik im Splanchnikusgebiet und in der Leber (Wongcharatrawee et al., 2000). Die heutzutage am weitesten verbreitete Methode, um den portal-venösen Druck zu erfassen, ist die Messung des hepatovenösen Druckgradienten (HPVG, *hepatic venous pressure gradient*). Dieser entspricht der Differenz aus dem hepatovenösen Verschlussdruck (WHVP, *wedged hepatic venous pressure*) und dem freien hepatovenösen Druck (FHVP, *free hepatic venous pressure*). Der HPVG kann für die Mehrzahl der chronischen Lebererkrankungen näherungsweise mit dem portalvenösen Druck gleichgesetzt werden (Wongcharatrawee et al., 2000). Auch diese Methode ist jedoch aufwändig und invasiv. Nicht zuletzt muss das Risiko einer zentralvenösen

Schleusenanlage und auch die Strahlenbelastung bei Vorbringen des Katheters gegen den Informationsgewinn abgewogen werden, zumal es sich häufig um schwerkranke Patienten mit kompromittierter Gerinnung handelt.

Neben den invasiven Verfahren können bildgebende Verfahren eingesetzt werden, um eine portale Hypertension abzuschätzen. Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) liefern qualitative Informationen zur Diagnose der portalen Hypertension. So kann man mit diesen Verfahren Kollateralkreisläufe und eine Hepatosplenomegalie objektiv beurteilen (Wongcharatrawee et al., 2000). Ein Nachteil von CT und MRT besteht darin, dass die Höhe der portalen Hypertension nicht quantifiziert werden kann.

Die Duplexsonographie ist ein leicht verfügbares, nicht invasives Verfahren, das semiquantitative Aussagen zur portalen Hypertension zulässt. Mit Hilfe dieser Methode kann die diagnostische Lücke zwischen den invasiven Messverfahren und der nicht quantitativen statischen Bildgebung annähernd geschlossen werden (Ozdogan et al., 2008; Sabba et al., 2001; Taorel et al., 1998). Sie erlaubt eine nicht-invasive Analyse des Blutflusses in verschiedenen Gefäßsystemen. Mit der Duplexsonographie können die räumliche Verteilung des Blutflusses und die Richtung, also der Strömungsverlauf, dargestellt und auch der zeitliche Verlauf beobachtet werden.

In dem sonographischen Farb-Duplex-Modus werden Informationen über den Blutfluss farblich dargestellt. Dies wird durch den Vergleich von zeitlich eng hintereinander abgegebenen Ultraschallimpulsen möglich (Wells et al., 1985). Ultraschallimpulse werden an sich bewegenden Grenzflächen reflektiert und die Phasenverschiebung in die Flussgeschwindigkeit umgerechnet (Shung et al., 1976). Zur Umrechnung wird die Dopplergleichung verwendet:

Formel 1-1 – Dopplergleichung

$$V = (\Delta f \times c) / (2F \times \cos\varphi)$$

- V = Flusgeschwindigkeit
 Δf = Doppler-Frequenzverschiebung
c = Schallgeschwindigkeit im Gewebe
F = Sendefrequenz
 φ = Winkel zwischen Einfallrichtung des Schallstrahls und Achse des Blutgefäßes

Zur Beschreibung von Flussprofilen in arteriellen Gefäßen haben sich der Pulsatilitätsindex (PI) (Gosling et al., 1969) und der Resistance Index (RI) (Pourcelot et al, 1974) als nützlich erwiesen, da diese weitgehend unabhängig vom Schall-Einfallswinkel sind (Taylor et al., 1990). Die mittlere Flussgeschwindigkeit (V_{mean}), die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (V_{max}) und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_{min}) lassen sich im Regelfall direkt von der Zeit-Geschwindigkeitskurve ablesen.

Formel 1-2 - Pulsatilitätsindex (PI) und Resistance Index (RI)

$$PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$$

- V_{max} = maximale Geschwindigkeit
 V_{min} = minimale Geschwindigkeit
 V_{mean} = mittlere Geschwindigkeit

$$RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$$

- V_{max} = maximale Geschwindigkeit
 V_{min} = minimale Geschwindigkeit
 V_{mean} = mittlere Geschwindigkeit

Die Duplexsonographie eignet sich gut zur Untersuchung der hämodynamischen Situation im Splanchnikusgebiet. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der mittels Duplexsonographie gemessenen mittleren Geschwindigkeit der V. portae und dem HVPG (Taorel et al., 1998). Auch der postprandiale Anstieg des Flusses in der V. portae korreliert invers mit dem Schweregrad der portalen Hypertension, d.h. je niedriger der postprandiale Flussanstieg, desto ausgeprägter die portale Hypertension (Ludwig et al., 1998).

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels Duplexsonographie der Pulsatilitätsindex in der A. mesenterica superior und der A. hepatica sowie die mittlere Flussgeschwindigkeit in der V. portae zu 4 Zeitpunkten gemessen. Am ersten Versuchstag erfolgten eine Nüchternmessung und eine Messung nach der Einnahme einer Reizmahlzeit. Am zweiten Versuchstag erfolgten die gleichen Messungen nach Gabe von 1 mg Terlipressin.

1.3 Therapie der portalen Hypertension

Von einer portalen Hypertension spricht man, wenn der HVPG unter Nüchternbedingungen in waagrechter Position größer ist als 6 mmHg (Vorobioff, 2007; Bosch, 2007). Gastroösophageale Varizen bilden sich ab einem HVPG von etwa 10-12 mmHg aus (Garcia-Tsao et al., 1985). Zwischen der Höhe des hepatovenösen Druckgradienten und der Blutungswahrscheinlichkeit aus Varizen konnte allerdings kein direkter Zusammenhang nachgewiesen werden (Vorobioff, 1996). Auch die Entwicklung eines Aszites hängt von der Höhe des hepatovenösen Druckgradienten ab (Vorobioff, 1996; Wadhawan, 2006; Morali et al., 1992) und Patienten mit spontan-bakterieller Peritonitis haben höhere HVPG-Werte als Patienten mit sterilem Aszites (Serste et al., 2006). Inwieweit die portale Hypertension beeinflusst werden kann, soll im Folgenden dargelegt werden.

Eine einfache, aber aufwändige Methode ist die operative Anlage eines portosystemischen Shunts. Hierbei unterscheidet man komplette von inkompletten Shunts. Kompletter Shunt bedeutet, dass der Leber das gesamte Pfortaderblut entzogen wird. Der früher aufgrund von niedriger Thrombose-Rate und relativ einfacher Operationstechnik am häufigsten verwendete komplette Shunt war die portokavale End-

zu-Seit Anastomose (Hirner et al., 1996). Inkomplette Shunts wurden entwickelt, um durch partielle Umleitung des Pfortaderblutes einerseits eine portale Restperfusion aufrechtzuerhalten, andererseits den Pfortaderdruck soweit zu senken, dass Varizenblutungen ausbleiben. Der am häufigsten verwendete inkomplette Shunt ist der splenorenale Shunt nach Warren (Hirner et al., 1996). Die Shunt-Chirurgie konnte die Letalität der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose allerdings nicht reduzieren, einige Studien zeigten sogar eine erhöhte Sterblichkeit (Sachdev et al., 2003). Ein moderneres Shuntverfahren ist der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPSS). Der TIPSS ist eine Metall-Prothese, die unter radiologischer Kontrolle transjugulär eingebracht wird und eine Verbindung zwischen einer Lebervene und einem Portalast schafft. Wichtigste Indikation ist die anders nicht stillbare akute Varizenblutung (Wong, 2006). Ob ein TIPSS Patienten mit therapierefraktärem Aszites einen Vorteil verschafft, ist nicht eindeutig erwiesen (Wong, 2006). Hauptkomplikation ist vor allem die hepatische Enzephalopathie, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann (Colombato, 2007).

Zur medikamentösen Therapie der portalen Hypertension werden in der Langzeittherapie Betablocker, in der Akuttherapie Vasopressin- und Somatostatinanaloga eingesetzt. Senkt die Langzeittherapie effektiv den hepatovenösen Druckgradienten, kann eine geringere Dekompensationsrate und eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet werden (Villaneuva et al., 2004). Vasopressin- und Somatostatinanaloga werden hingegen hauptsächlich in der Therapie von Varizenblutungen und bei hepatorenalem Syndrom eingesetzt (Lebrec et al., 1981).

Betablocker und Nitrate

Obwohl auch β_1 -selektive β -Blocker den portalen Blutfluss messbar senken (Piscaglia et al., 1999), werden in der klinischen Praxis nicht-selektive β -Blocker, wie zum Beispiel Propranolol zur Primärprävention von Ösophagusvarizenblutungen eingesetzt (D'Amico et al., 1999; Hayes et al., 1990). Sie senken den portalvenösen Druck, indem sie über eine β_1 -Rezeptor-Blockade das Herzminutenvolumen senken, zusätzlich vermutet man einen vasokonstriktorisches Effekt durch die Blockade von β_2 -Rezeptoren im Splanchnikusgebiet (Gaiani et al., 1991). Nach intravenöser Gabe senken Nitrate

innerhalb von zehn Minuten den Blutfluss im Splanchnikusgebiet und den intrahepatischen Widerstand (Navasa et al., 1989). Die langfristige Einnahme von Nitraten zur Primärprävention ist jedoch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Angelico et al., 1997; Angelico et al., 2001). Daher werden Nitrate nicht mehr als Monotherapie eingesetzt. Eine Kombinationstherapie mit β -Blockern zeigt zwar eine Reduktion von Blutungsereignissen bei Ösophagusvarizen, ihr Gebrauch bleibt aufgrund der Nebenwirkungen jedoch weiter umstritten (Merkel et al., 1999, Rockey, 2006).

Somatostatin und Octreotid

Somatostatin ist ein natürliches Hormon, das auf die Sekretion intestinaler Peptide inhibitorisch wirkt, darunter einige mit vasodilatatorischer Wirkung. Dadurch ist Somatostatin imstande, den portalvenösen Druck zu senken (Kravetz et al., 1988; Bosch et al. 1981). Somatostatin wird in den Vereinigten Staaten zur Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung eingesetzt (Bosch, 1998). Der exakte Mechanismus, der zur Senkung des portalen Drucks durch Somatostatin führt, ist unklar (Rockey, 2006).

Octreotid ist ein lang-wirksames synthetisches Analogon von Somatostatin. Innerhalb der ersten 50 Minuten nach Octreotidgabe konnte keine signifikante Änderung des hepatovenösen Druckgradienten nachgewiesen werden (Möller et al., 1997). Da aber Octreotid auch den zentralvenösen Druck senkt, ist es möglich, dass der hepatovenöse Druckgradient trotz Senkung des portalvenösen Drucks konstant blieb (Nevens et al., 1996). Octreotid kann zur Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung eingesetzt werden (Piscaglia et al., 1999) und ist einer Sklerotherapie sogar gleichwertig (Averginos et al., 1997). Es findet Anwendung wenn Terlipressin aufgrund von Kontraindikationen nicht angewendet werden kann. Mittels Duplex-Sonographie wurden verschiedene andere Effekte auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet unter Octreotid untersucht. Nach subkutaner Injektion von 0,05 mg und 0,1 mg konnten eine Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der V. portae und eine Zunahme des Widerstands in der A. mesenterica superior gemessen werden (Zironi et al., 1996). Auch die Wirkung von Octreotid auf die postprandiale Hämodynamik bei Patienten mit Leberzirrhose wurde untersucht. Durch die Gabe von Octreotid kam es zu einer signifikanten Verringerung der postprandialen Hyperämie im Splanchnikusgebiet (Ludwig et al., 2000).

Vasopressin und Terlipressin

Vasopressin reduziert den Blutfluss im Splanchnikusgebiet und den portalen Druck (McMichael et al., 1932). Aus diesem Grund war es eine der ersten Substanzen, die zur Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutung eingesetzt wurde (Swan et al., 1980). Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen von Vasopressin in Form von myokardialen und mesenterialen Ischämien und Infarkten (Conn et al., 1975) wird heutzutage zur Portaldrucksenkung nur noch das synthetische Analogon von Vasopressin, Terlipressin, eingesetzt.

Terlipressin oder auch Triglycyl-Lysin-Vasopressin wird im Körper aus einer inaktiven Vorstufe durch Abspaltung von Glycylresten in das aktive Peptid Lysin-Vasopressin umgewandelt (Brünnler et al., 2005). Terlipressin hat eine Plasma-Halbwertszeit von 40-180 Minuten (Rockey, 2006). Die maximale Konzentration von Lysin-Vasopressin im Serum wird etwa 120 Minuten nach Bolusgabe erreicht (Rockey, 2006). Der Abbau erfolgt nahezu vollständig durch metabolische Umwandlung mittels Exo- und Endopeptidasen (Brünnler et al., 2005). Terlipressin ist ein Agonist an Vasopressin-1-Rezeptoren, die hauptsächlich in den Gefäßen im Splanchnikusgebiet vorkommen, wo es vasokonstriktorisch wirkt. Dadurch reduziert es den Blutfluss in Leber, Ösophagusvarizen und in der V. azygos (Escorsell et al., 1997, Moreau et al., 1997). Terlipressin gilt im Vergleich zu Vasopressin als sicher (Rockey, 2006). Es ist das einzige Medikament, das die Mortalität der akuten Ösophagusvarizenblutung senken kann (Ioannou et al., 2003). Darüber hinaus konnten Brünnler et al. zeigen, dass die Anzahl an Bluttransfusionen bei der akuten Ösophagusvarizenblutung durch den Einsatz von Terlipressin reduziert werden kann (Brünnler et al., 2005). Durch die Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes kommt es zu einer verminderten Freisetzung endogener Vasokonstriktoren, was eine verbesserte Nierenperfusion induziert (Brünnler et al., 2005). Bei Ösophagusvarizen wird neben der Druckentlastung durch den reduzierten Blutfluss eine zusätzliche Kompression durch eine ebenfalls über Terlipressin vermittelte Kontraktion der glatten Ösophaguskulatur erreicht (Brünnler et al., 2005). Die Vermittlung dieser Effekte erfolgt durch vaskuläre Vasopressin-1a-Rezeptoren (Brünnler et al., 2005).

Terlipressin wirkt daneben auch systemisch: Der Blutdruck steigt an, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen nehmen ab (Möller et al., 2000). Im Bereich der Haut kommt es zu einer Vasokonstriktion mit dadurch entstehender Körperblässe. Im Bereich des Uterus können eine verminderte Perfusion des Myo- und Endometriums sowie eine vermehrte Uteruskontraktion resultieren (Brünnler et al., 2005). Infolge der Vasokonstriktion ergeben sich Auswirkungen auch auf neurohumorale Regulationssysteme: Plasmaspiegel von Noradrenalin und Renin nehmen bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension ab (Krag et al. 2007). Terlipressin stimuliert zusätzlich Vasopressin-2-Rezeptoren der Sammelrohre der Niere und wirkt dadurch antidiuretisch (Krag, 2008). Durch eine verminderte Ausscheidung von freiem Wasser kann es zu einem Abfall der Natriumkonzentration im Serum kommen. Bei längerer Anwendung führt die verbesserte hämodynamische Situation allerdings zu einem Wiederanstieg der Diurese (Krag, 2008). Bei Patienten mit Leberzirrhose kommt es unter Terlipressin zu einer Abnahme des hepatovenösen Druckgradienten und des duplexsonografisch gemessenen Pfortaderflusses (Choi et al., 2003; Baik et al., 2005). Mittels endoskopischen Ultraschalls konnte nach Gabe von Terlipressin eine Abnahme des Blutflusses in der V. azygos um 14.8 Prozent gemessen werden (Hansen et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und deutlichen Zeichen einer portalen Hypertension gesunden Probanden gegenübergestellt. Dabei werden hämodynamische und neurohumorale Auswirkungen von einem Terlipressin-Bolus untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension mit gleichaltrigen Kontrollpersonen verglichen. Die Leberzirrhose wurde klinisch definiert (klinische Untersuchung, Labor, Sonographie); die portale Hypertension wurde angenommen, wenn höhergradige Ösophagusvarizen vorlagen oder es bereits einmal zu einer aszitischen Dekompensation gekommen war bzw. aktuell Aszites vorlag. Parallel zu dieser Arbeit wurden die Patienten und Probanden im Rahmen einer zweiten Promotionsarbeit zum Thema *Muskuläre sympathische Nervenaktivität* untersucht (Doktorand Nicolai Andrees). Die Fallzahlabeschätzung erfolgte empirisch auf dem Boden vorausgegangener Arbeiten und einschlägiger Literatur. Geplant waren drei Kollektive: Zehn Patienten mit Leberzirrhose und aszitischer Dekompensation, zehn Patienten mit Leberzirrhose mit Zeichen der portalen Hypertension, aber ohne Aszites sowie zehn alters- und geschlechtsadaptierte Probanden. Aufgrund einer schleppenden Rekrutierung in der zweiten Gruppe wurden die ersten beiden Gruppen zusammengelegt und als Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension definiert. Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 - Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

▪ Einschlusskriterien	▪ Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einwilligungsfähigkeit ▪ für Patienten: Leberzirrhose (klinisch, sonographisch oder laborchemisch gesichert) ▪ für Patienten: Zeichen der portalen Hypertension (Ösophagusvarizen Stadium III-IV oder Aszites III°-IV°) ▪ für Probanden: klinisch, sonographisch und laborchemisch kein Anhalt für eine Lebererkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herzinsuffizienz (EF <50%) ▪ Betablocker oder Nitrateinnahme innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Untersuchung ▪ Rechtsherzbelastung (PA Druck >50) ▪ Malignom (sofern nicht kurativ behandelt) ▪ Schilddrüsenfehlfunktion (abnormales TSH) ▪ Akute Entzündung (Körpertemperatur über 37,8 °C, CRP > 30 mg/dl, Leukozyten > 15/nl) ▪ Gerinnungsstörung (Thrombozyten < 100/nl oder Quick < 60%) ▪ Schwangerschaft ▪ Medikamenten- oder Drogeneinnahme mit Wirkung auf das autonome Nervensystem (Einnahme von Furosemid und/oder Spironolacton in konstanter Dosis während der Studie ist erlaubt)

Die Patienten wurden durch Suche in der Datenbank der Endoskopieabteilung und nach Aktenstudium im Archiv der Medizinischen Kliniken rekrutiert, die Probanden durch Aushänge im Universitätsklinikum Lübeck. Vor Einschluss wurden sowohl Patienten als auch Probanden telefonisch befragt und einer körperlichen Untersuchung und einem Screening von Blut- und Urinproben unterzogen. Es wurden im Serum Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Albumin, γ GT, GOT, GPT, Glukose, TSH und das CrP bestimmt. Zusätzlich wurden ein kleines Blutbild, die partielle Thromboplastinzeit und der Quick-Wert gemessen. Im Urin wurde die Natrium-, Kalium- und Kreatininausscheidung untersucht. Alle Studienteilnehmer wurden aufgefordert, sich fünf Tage vor Versuchsbeginn salzarm zu ernähren. Dafür erhielten sie eine Liste von zu meidenden Speisen. Alle Medikamente, die zu einer Beeinflussung des autonomen Nervensystems hätten führen können (vor allem Betablocker), wurden mindestens drei Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt und nach Ende der Versuche wieder angesetzt. Zu

Studienbeginn wurden außerdem das Gewicht, die Körpergröße, der Hüft- und Taillenumfang und mittels Calipometrie die Hautfaltendicke gemessen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck geprüft und für ethisch unbedenklich befunden (Aktenzeichen 05-108). Die Aufklärung der Studienteilnehmer erfolgte sowohl in mündlicher als auch schriftlicher Form (s. Anhang). Die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich niedergelegt (s. Anhang). Es wurden schließlich 13 Patienten und zehn Probanden eingeschlossen.

2.2 Studienprotokoll

Die Studienteilnehmer wurden für zwei aufeinander folgende Vormittage in das eigens dafür eingerichteten Studienlabor einbestellt. Bis auf eine Spirometrie, die Duplexuntersuchungen und die Mikroneurografie fanden alle Untersuchungen in diesem Raum statt. Die beiden Versuchstage liefen wie nachstehend ab:

2.2.1 Erster Versuchstag

Tabelle 2 - Ablauf des ersten Versuchstages

- 8:00 Blutentnahme, Beginn der Urinsammlung auf Katecholamine
- 8:15 Bioimpedanzanalyse
- 8:30 Kalorimetrie
- 9:30 NCCOM (Erläuterung im Text)
- 10:00 Duplex-Sonographie der Mesenterialgefäße, im Anschluss Reizmahlzeit
- 10:20 Duplex-Sonographie der Mesenterialgefäße
- 10:30 NCCOM (Erläuterung im Text)
- 11:00 Blutentnahme
- 11:20 Spirometrie
- 12:00 Blutentnahme

Alle Studienteilnehmer kamen nüchtern zur Untersuchung und unterzogen sich um 8:00 einer Blutentnahme. Aus diesem Blut wurden folgende Parameter bestimmt: Glukose, Insulin, Laktat, ACTH, Renin, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol und Aldosteron. Die

Blutproben wurden sofort nach Entnahme im Eisbad gelagert und nach Beendigung des Versuches ins Zentrallabor zur Analyse gebracht. Nach 15-minütigem Liegen wurde eine Bioimpedanzanalyse (BIA) zur Messung des Körperfettanteils durchgeführt.

Um 8:30 erfolgte eine indirekte Kalorimetrie zur Ermittlung des Energiegrundumsatzes. Bei dem Verfahren wird der Energieumsatz über den Sauerstoffverbrauch bzw. über die Kohlendioxidproduktion bestimmt. Im Anschluss wurden mittels transthorakaler elektrischer Bioimpedanz (NCCOM) nicht-invasiv das Schlagvolumen (ml/Herzaktion), die Herzfrequenz und das enddiastolische Volumen (ml) des Herzens gemessen.

Nach Transfer in die Sonographie-Abteilung erfolgte eine Doppler-Sonographie folgender Gefäßabschnitte: distale Pfortader (vor Aufzweigung in der Leber), proximale A. mesenterica sup. (2 cm distal des Abgangs aus der Aorta) und die A. hepatica propria (vor Aufzweigung in der Leber). Die gleichen Messungen wurden 20 Minuten nach einer Reizmahlzeit wiederholt. Die Reizmahlzeit bestand aus einem Schokoladengetränk (Fresubin Original Drink Schoko 500, Fresenius Medical Care, Hof an der Saale, Deutschland. Zusammensetzung je 100 ml: Kohlenhydrat 13,8g; Fett 3,4g; Protein 3,8g; entspr. 100kcal). Die Trinkmenge betrug 5ml/kg Körpergewicht und sollte innerhalb von etwa 10 Minuten getrunken werden, was von allen Teilnehmern problemlos toleriert wurde. Eine und zwei Stunden nach der Reizmahlzeit wurden Glukose und Insulin im Plasma bzw. Serum bestimmt.

Mit einer Spirometrie wurden die Vitalkapazität und die expiratorische 1-Sekunden-Ausatemkapazität erfasst. Die Messung erfolgte in der Funktionsabteilung der III. Medizinischen Klinik (Pneumologie).

2.2.2 Zweiter Versuchstag

Am zweiten Versuchstag erschienen die Studienteilnehmer wiederum nüchtern im Labor. Die Urinmenge über 24 Stunden wurde erfasst, eine Probe zur Bestimmung der Katecholaminausscheidung entnommen. Es erfolgte die Mikroneurografie zur Messung der muskulären sympathischen Nervenaktivität, deren Ergebnisse Gegenstand der oben erwähnten Promotionsarbeit sind.

Tabelle 3 - Ablauf des zweiten Versuchstages

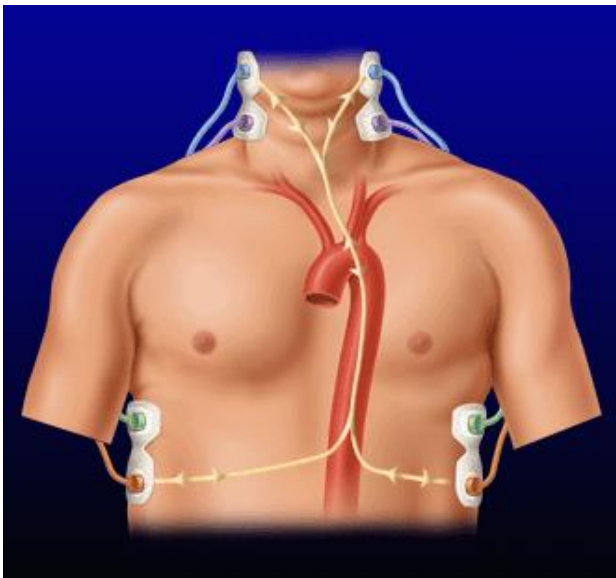
- 8:00 Vorbereitungen zur Mikroneurographie
- 9:20 Beginn der Mikroneurographie:
- 10:30 Terlipressinggabe (1 mg)
- 11:00 Ende der Mikroneurographie
- 11:15 Kalorimetrie
- 11:45 NCCOM (Erläuterung im Text)
- 12:00 Duplex-Sonographie der Mesenterialgefäße, im Anschluß Reizmahlzeit
- 12:20 Duplex-Sonographie der Mesenterialgefäße
- 12:30 NCCOM (Erläuterung im Text)

Während der Mikroneurographie wurde zu definierten Zeitpunkten Blutdruck und Puls mittels eines automatischen Blutdruckmessgeräts der Firma Welch Allyn (ABPM 4200 *Welch Allyn Inc.* Skaneateles Falls, NY, USA) gemessen. Für die vorliegende Arbeit wurden jeweils Blutdruck und Puls in der initialen Ruhephase und 30 Minuten nach Terlipressinggabe verwendet. Etwa 45 Minuten nach der Terlipressinggabe erfolgte eine weitere Kalorimetrie und im Anschluss eine weitere NCCOM-Untersuchung, etwa 90 Minuten nach der Terlipressinggabe analog zum Vortag die Duplexuntersuchung mit Reizmahlzeit und erneuter NCCOM-Untersuchung.

2.3 Geräte

2.3.1 NCCOM

Das NCCOM-3 (BoMed Medical Manufacturing Ltd, Irvine, CA, USA) ist ein Gerät, das aus Messungen der Herzfrequenz und der pulssynchronen Veränderungen der thorakalen Bioimpedanz nach einem hinterlegten Algorithmus bestimmte Kreislaufparameter berechnet. Hierzu gehören Schlagvolumen, Herzindex und enddiastolisches Volumen. Während der Messung liegt der Proband ruhig auf einer Liege. Für die Messung werden insgesamt acht EKG Elektroden angelegt (Abbildung 1), zwei weitere werden für ein EKG verwendet.



Positionierung der Elektroden zur Messung der thorakalen Bioimpedanz. Äußere Elektroden (rot und blau): Über diese Elektroden wird die Messspannung angelegt. Innere Elektroden (grün und violett): Über diese wird der Widerstand gemessen. Quelle: www.onemedplace.com

Abbildung 1 - NCCOM Elektrodenposition

Ein Hochfrequenz-Wechselstrom (70kHz) von 2.5 mA wird zwischen den äußeren und den inneren Elektroden ausgesendet und die Impedanz gemessen. Aus den Messungen können folgende Parameter abgeleitet werden: Schlagvolumen, enddiastolisches Volumen und Herzzeitvolumen. Schlagvolumen: Das NCCOM-3 berechnet das Schlagvolumen (SV), indem es die maximale Veränderung der thorakalen Impedanz während der Systole misst. Jede Messung wird über 16 Herzschläge gemittelt. Folgende Formel nach Sramek-Bernstein wird zur Berechnung benutzt:

Formel 2-1 – Schlagvolumen abgeleitet aus Impedanzmessungen

$$SV = VEPT \times VET \times EVI/TFI$$

VEPT: *Volume of participating thoracic tissue*: entspricht dem physikalischen Volumen, von elektrisch partizipierendem Thoraxgewebe in ml berechnet durch $L^3 / 4.25$ wobei L der Thoraxlänge des Probanden in cm entspricht. Die Thoraxlänge wird von dem Gerät aus dem Gewicht, der Körpergröße und dem Geschlecht der zu untersuchenden Person abgeleitet

VET: ventricular ejection time in ms (direkt gemessen)

EVI: ejection velocity index in Ω/s (direkt gemessen)

TFI: thoracic fluid index in Ohm Ω (direkt gemessen)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wird mithilfe folgender Formel direkt erfasst:

Formel 2-2 - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion abgeleitet aus Impedanzmessungen

$$LVEF = [0,84 - 0,64 \times (PEP/VET)] \times 100$$

LVEF: left ventricular ejection fraction

PEP: preejection period in ms (direkt gemessen)

VET: ventricular ejection time in ms (direkt gemessen)

Das enddiastolische Volumen wird dann aus Schlagvolumen und linksventrikulärer Ejektionsfraktion berechnet:

Formel 2-3 - Enddiastolisches Volumen abgeleitet aus Impedanzmessungen

$$EDV = SV + [(1 - LVEF) \times SV]$$

EDV: enddiastolisches Volumen

SV: Schlagvolumen

LVEF: left ventricular ejection fraction

Das Herzzeitvolumen kann durch Multiplikation des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz errechnet werden:

Formel 2-4 – Herzzeitvolumen abgeleitet aus Impedanzmessungen

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF}$$

HZV: Herzzeitvolumen

SV: Schlagvolumen

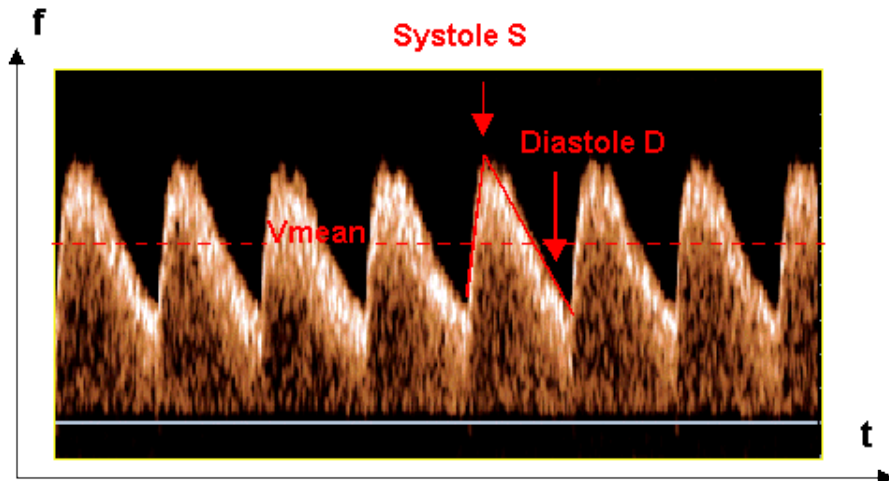
HF: Herzfrequenz

Um das Gewicht von Messausreißern zu minimieren, wurde jeder Parameter sechs Mal gemessen. Aus diesen Messungen wurde das arithmetische Mittel ermittelt und als gültiger Wert angenommen.

2.3.2 Hitachi EUB 8500

Die Duplex-Untersuchung der Mesenterialgefäße wurde mit einem Hitachi EUB 8500 (Hitachi, Singapur) durchgeführt. Messpunkt und Flussrichtung wurden durch die farbkodierte Bildgebung bestimmt.

Als Grundlage für die automatische Messung des Pulsatilitätsindex und des Resistance-Index dient die Hüllkurve, das heißt die Kurve der jeweils größten Geschwindigkeit. Die mittlere Flussgeschwindigkeit V_m , die maximale systolische Flussgeschwindigkeit V_S und die diastolische Flussgeschwindigkeit V_D lassen sich im Regelfall von der Zeit-Geschwindigkeitskurve ablesen.



Beispiel einer arteriellen Pulscurve. V_{mean} : mittlere Geschwindigkeit, S: max. systolische Geschwindigkeit (V_s), D: diastolische Geschwindigkeit (V_D) Quelle: <http://www.edoc.hu-berlin.de>

Abbildung 2 - Arterielle Pulscurve

Die Messungen wurden in Atemmittellage ohne Pressen und ohne Druck mit dem Schallkopf am liegenden Probanden vorgenommen. Das Zeitintervall für eine Messung betrug mehrere Sekunden. Alle Gefäße wurden standardisiert in gleicher Reihenfolge gemessen. Die Arteria mesenterica superior wurde im medianen Oberbauchlängsschnitt dargestellt, die Vena portae und die Arteria hepatica communis vom transkostalen Flankenschnitt rechts.

Der Insonationswinkel für alle Messungen war stets unter 60 Grad zur Flussrichtung. Alle Messungen wurden immer durch denselben erfahrenen Untersucher (Dr. Weitz) und an demselben Gerät durchgeführt. Die mittlere Geschwindigkeit und die Indizes wurden nach Festlegung des Messintervalls (Portalvene) bzw. einer geeigneten Pulscurve (Arterien) automatisch ermittelt. Zwischen Einnahme der Reizmahlzeit und der zweiten sonographischen Messung lagen ca. 20 Minuten.

2.3.3 Statistik

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Softwarepaket von SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Parameter mit zwei Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Tests oder mittels Mann-Whitney-U-Test auf ihre statistische Signifikanz geprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten und Probanden

Die Rekrutierung begann im Januar 2006 und endete im Juli 2007. Für die Patientengruppe ohne aszitische Dekompensation wurden Patienten mit bekannter Leberzirrhose gesucht, die endoskopisch höhergradige Ösophagusvarizen aufwiesen. Dazu wurden alle elektronisch archivierten Gastroskopiebefunde der internistischen Endoskopie aus den Jahren 2005 bis Mai 2007 auf das Diagnosestichwort „Ösophagusvarizen“ analysiert. Bei 62 identifizierten Patienten mit dritt- oder viertgradigen Varizen wurde recherchiert, ob sie nach Aktenlage eingeschlossen werden konnten. Neununddreißig erfüllten eins oder mehrere der zuvor definierten Ausschlusskriterien, zehn Patienten bekundeten kein Interesse, fünf waren zum Zeitpunkt unseres Anrufes bereits verstorben, sechs erschienen nicht zum vereinbarten Termin und bei weiteren zwölf Patienten waren entweder die Adressdaten fehlerhaft oder es erfolgte kein Rückruf. Demnach konnten lediglich drei Patienten mit höhergradigen Ösophagusvarizen und ohne aszitische Dekompensation eingeschlossen werden.

Die Patienten mit aszitischer Dekompensation wurden aus den stationären Patienten der Medizinischen Klinik I rekrutiert. Vielfach waren diese Patienten zu krank, um an der Studie teilzunehmen. Gründe waren hier meist eine Kompromittierung der plasmatischen Gerinnung, eine hepatische Enzephalopathie oder eine spontan-bakterielle Peritonitis. Bei Patienten, die für die Studie in Frage kamen, erfolgte eine erste Kontaktaufnahme am Ende des stationären Aufenthalts. Diese Gruppe wurde mit den drei Patienten ohne aszitische Dekompensation zu einer Gruppe „portale Hypertension“ zusammengefasst. Zwei Patienten schieden wegen nicht gelungener mikroneurographischer Ableitung während der Studie aus, so dass schließlich alle Studiendaten für zehn Patienten *mit* und für drei Patienten *ohne* aszitische Dekompensation vorlagen. Bei den Patienten mit aszitischer Dekompensation war die Ursache der Leberzirrhose in allen Fällen ein Alkoholabusus, bei denjenigen ohne aszitische Dekompensation in zwei Fällen eine

Autoimmunhepatitis und in einem Fall eine Hepatitis C. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei drei Patienten Aszites nachweisbar.

Die Probanden wurden über Aushänge auf dem Campus rekrutiert. Lediglich eine Kandidatin wurde am ersten Versuchstag ausgeschlossen, nachdem laborchemisch und sonographisch eine Steatohepatitis diagnostiziert wurde. Die Charakteristika von Patienten- und Probandengruppe sind in den Tabellen 4 und 5 wiedergegeben.

Tabelle 4 - Klinische Charakteristika der Patienten und der Probanden

	Patienten n=13	Probanden n=10
Alter [Jahre]	54,1 ± 2,9	48,8 ± 2,8
Geschlecht [m/w]	10/3	5/5
Gewicht [kg]	82,5 ± 5,1	78,2 ± 4,1
Body-Mass-Index	26,6 ± 1,6	23,7 ± 0,9
Child Stadium [A/B/C]	[2/5/6]	-
diuretische Behandlung	[10]	[0]

Alle Angaben als Mittelwerte ± SEM

Es bestand kein signifikanter Unterschied bei Alter, Körpergewicht, Body-Mass-Index und der Kreatinin-Konzentration zwischen den Gruppen. Albumin, Quick-Wert und Thrombozyten waren in der Patientengruppe signifikant vermindert. Auch beim Plasma-Natrium, dem Hämoglobin und der γ -Glutamyl-Transferase bestanden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 5).

Tabelle 5 - Biochemische Charakteristika der Patienten und der Probanden

	Patienten n=13	Probanden n=10
Albumin [g/l] *	34,9 ± 2,4	40,8 ± 0,40
Quick Wert [%] *	80,5 ± 6,6	112,6 ± 1,8
Bilirubin [µmol/l]	35,4 ± 11,4	12,9 ± 3,8
Kreatinin [µmol/l]	80,5 ± 6,7	77,9 ± 3,7
Natrium [mmol/l] *	136 ± 1,2	140 ± 0,5
Hämoglobin [mg/dl] *	12,8 ± 0,4	14,2 ± 0,4
γ-Glutamyl-Transferase [U/l] *	290 ± 109,6	23 ± 2,1
Thrombozyten [/nl] *	185,5 ± 32,3	302,1 ± 15,6

Alle Angaben als Mittelwerte ± SEM, *: p < 0,05

3.2 Messwerte

3.2.1 Blutdruck, Herzfrequenz, Renin, Aldosteron und Noradrenalin in Ruhe und nach Terlipressin

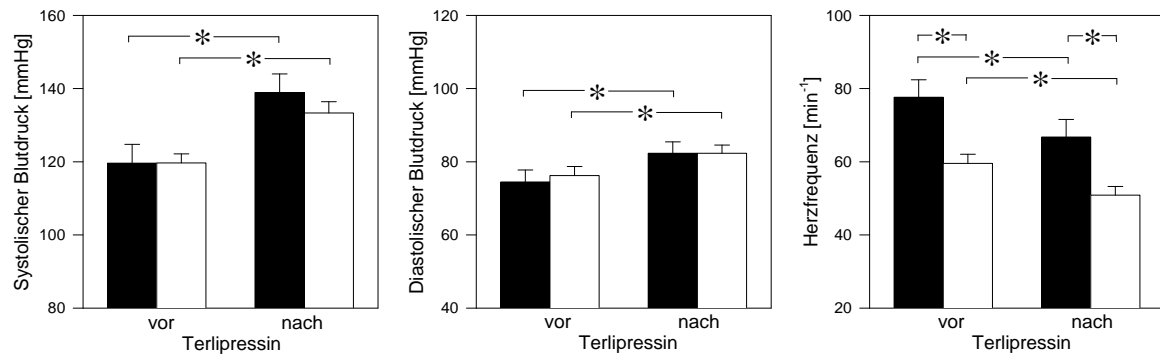


Abbildung 3 - Blutdruck und Herzfrequenz

Mittelwerte +/- SEM des systolischen und des diastolischen Blutdrucks in mmHg sowie der Herzfrequenz bei Patienten (schwarz) und Probanden (weiß) vor und 30 min nach Gabe von 1 mg Terlipressin, * = $p < 0,05$

Der Blutdruck lag in der Patienten- und der Probandengruppe unter Basalbedingungen auf vergleichbarem Niveau. Nach Gabe von Terlipressin kam es zu einem signifikanten Anstieg innerhalb beider Gruppen (Abb. 3). Bereits in Ruhe war die Herzfrequenz in der Patientengruppe signifikant höher als in der Probandengruppe. Unter Terlipressin kam es zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden. Auch nach Gabe von Terlipressin war der Unterschied der Herzfrequenz zwischen den beiden Gruppen signifikant (Abb. 3).

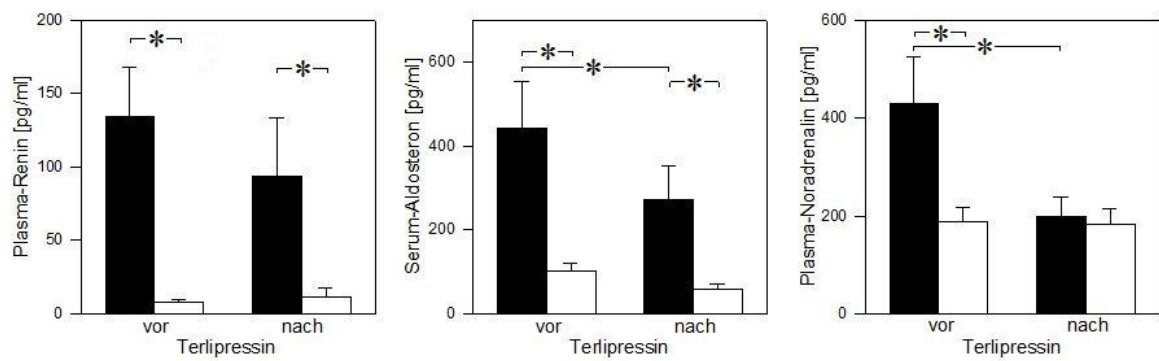


Abbildung 4 - Hormone

Mittelwerte +/- SEM Konzentration von Renin, Aldosteron und Noradrenalin bei Patienten (schwarz) und Probanden (weiß) vor und 30 min nach Gabe von 1 mg Terlipressin, * = statistisch signifikant

Der Unterschied der Plasma-Renin-Konzentration zwischen der Patientengruppe und der Probandengruppe in Ruhe war hochsignifikant (Abb. 4). Nach Gabe von Terlipressin fiel die Renin-Konzentration in der Patientengruppe tendenziell, aber nicht signifikant ab, der Unterschied zwischen den Gruppen blieb signifikant. Ähnlich verhielt es sich mit dem Serum-Aldosteron, wobei der Abfall in der Patientengruppe signifikant war. Unter Ruhebedingungen bestand auch beim Plasma-Noradrenalin ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach Gabe von Terlipressin sanken die Noradrenalin-Konzentrationen in der Patientengruppe auf das Niveau der Kontrollen (Abb. 4).

3.2.2 Doppleruntersuchung der Mesenterialgefäße

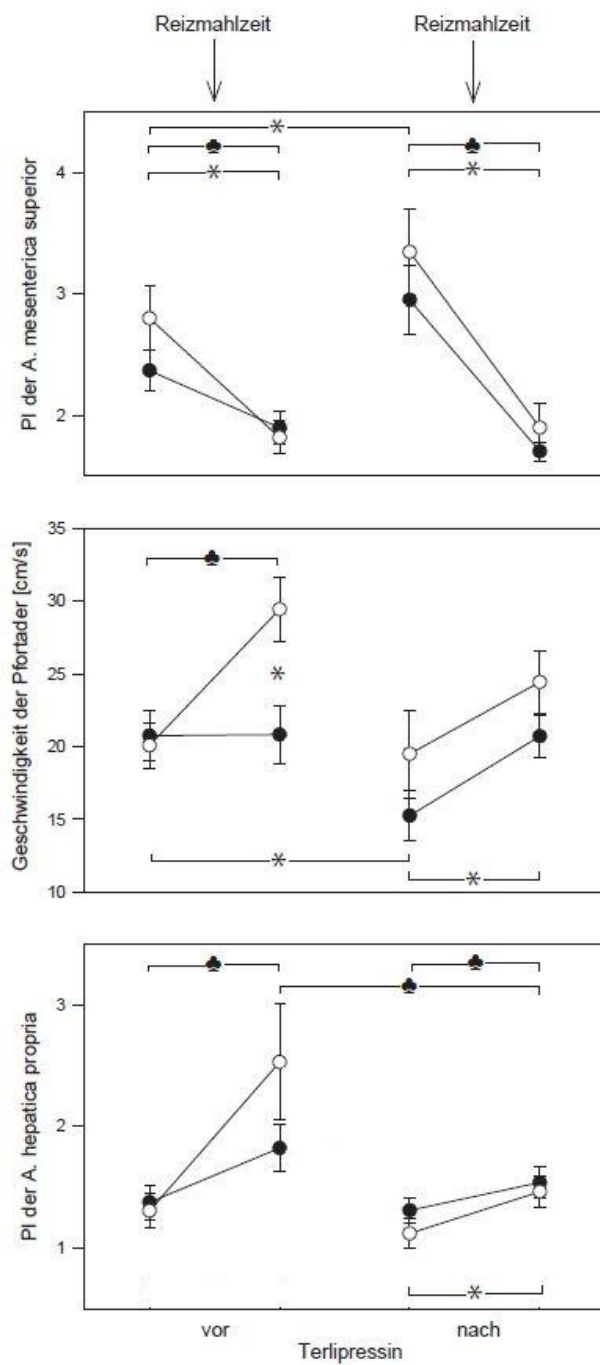


Abbildung 5 - Doppler im Splanchnikusgebiet

PI der A. mesenterica superior, Geschwindigkeit der Pfortader und PI der A. hepatica: links: ohne Terlipressin vor und 20 min nach Einnahme einer Reizmahlzeit; rechts: unter dem Einfluss von 1 mg Terlipressin vor und 20 min nach Einnahme einer Reizmahlzeit bei Patienten (schwarz) und Probanden (weiß), Stern = $p < 0,05$ (Patienten); Kleeblatt: $p < 0,05$ (Probanden), Stern zwischen den Gruppen: $p < 0,05$

Unter Basalbedingungen (ohne Terlipressin) kam es nach der Reizmahlzeit in beiden Gruppen zu einem signifikanten Abfall des Pulsatilitätsindex in der A. mesenterica superior (Abb. 5). Im Vergleich der Nüchternwerte ohne und mit Terlipressin kam es nur in der Patientengruppe zu einer signifikanten Zunahme des Pulsatilitätsindex. Auch unter dem Einfluss von Terlipressin konnte nach Gabe der Reizmahlzeit in beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Abfall des Pulsatilitätsindex beobachtet werden.

Ohne Terlipressin kam es in der Probandengruppe nach Einnahme der Reizmahlzeit, zu einem signifikanten Anstieg der Pfortaderflussgeschwindigkeit während diese sich in der Patientengruppe nicht änderte (Abb.5). Zwischen den Gruppen bestand nach der Reizmahlzeit ein signifikanter Unterschied. Unter dem Einfluss von Terlipressin kam es zu einem signifikanten Abfall der Pfortaderflussgeschwindigkeit in der Patientengruppe, während in der Probandengruppe die Gabe von Terlipressin nicht zu einem signifikanten Abfall führte. Mit Terlipressin kam es nach Gabe der Reizmahlzeit in beiden Gruppen zu einem Anstieg der Pfortaderflussgeschwindigkeit. Der Anstieg war im Gegensatz zu der präprandialen Messung nur in der Patientengruppe signifikant.

Während sich in der Patientengruppe ohne Terlipressin lediglich eine Tendenz zeigte, war der postprandiale Anstieg des Pulsatilitätsindex in der Probandengruppe statistisch signifikant (Abb. 5). Unter dem Einfluss von Terlipressin kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des Pulsatilitätsindex. In der Gruppe der Probanden war der postprandiale Pulsatilitätsindex unter dem Einfluss von Terlipressin signifikant geringer als ohne Terlipressin.

3.2.3 Enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen

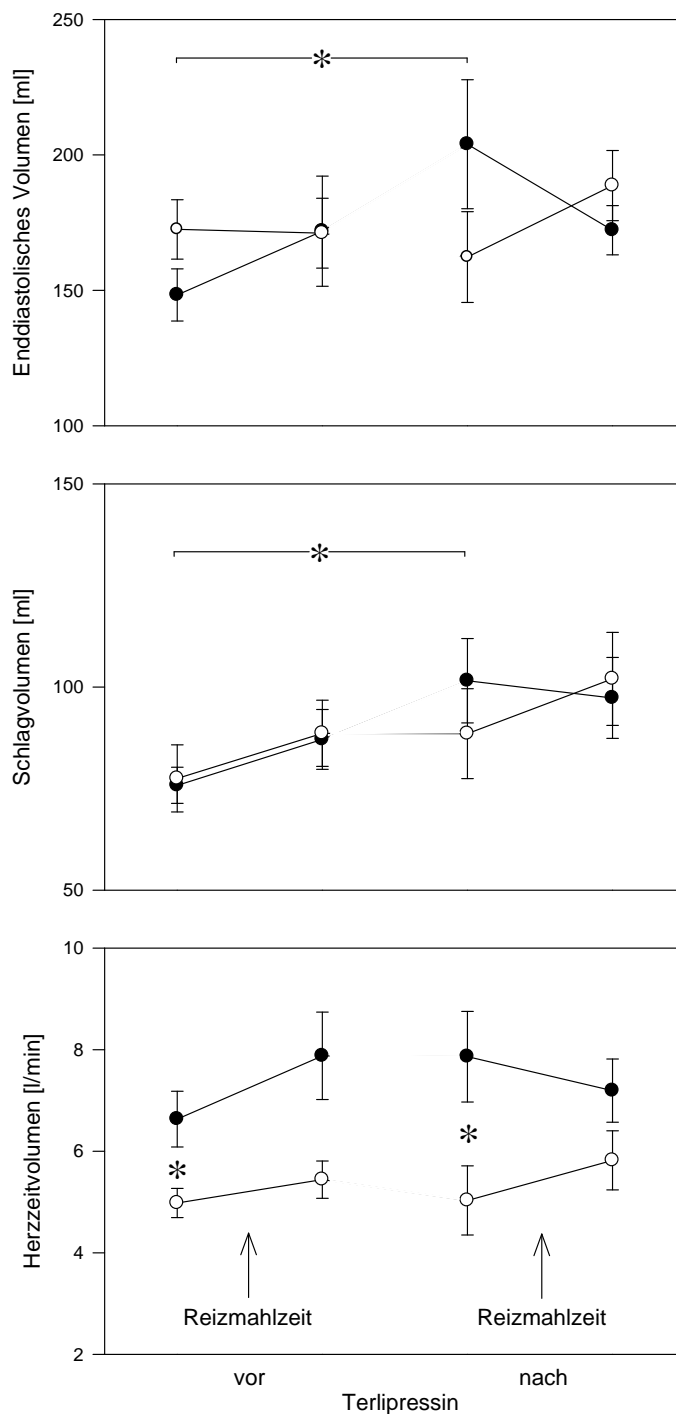


Abbildung 6 - Kardiale Volumina

Enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen: links: ohne Terlipressin vor und 20 min nach Einnahme einer Reizmahlzeit; rechts: unter dem Einfluss von 1 mg Terlipressin vor und 20 min nach Einnahme einer Reizmahlzeit bei Patienten (schwarz) und Probanden (weiß), Stern = $p < 0,05$ (Patienten bzw. zwischen den Gruppen)

In der Patientengruppe kam es zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des enddiastolischen Volumens unter dem Einfluss von Terlipressin (Abb. 6). Ein ähnlicher Effekt wurde in der Probandengruppe nicht beobachtet. Eine signifikante Veränderung durch die Einnahme der Reizmahlzeit konnte nicht registriert werden.

Nach Gabe von Terlipressin konnte eine signifikante Zunahme des Schlagvolumens nur in der Patientengruppe festgestellt werden. Der Einfluss der Reizmahlzeit zeigte keinen signifikanten Effekt auf das Schlagvolumen.

Das Herzzeitvolumen der Patientengruppe war in Ruhe signifikant höher als in der Probandengruppe (Abb. 6). Zwischen den Gruppen bestand unter dem Einfluss von Terlipressin im Nüchternzustand ebenfalls ein signifikanter Unterschied.

4 Diskussion

Bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension bestehen häufig ausgeprägte Veränderungen der Hämodynamik, darunter splanchnische Vasodilatation und ein hyperdynamer Kreislauf (Bosch et al., 1992). Es existieren mehrere Theorien zur Pathogenese dieses Phänomens, jedoch kann keine der Theorien sämtliche in der klinischen Praxis beobachteten Veränderungen befriedigend erklären.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension die zentrale und splanchnische Hämodynamik sowohl unter Basalbedingungen als auch unter Einfluss von Terlipressin und einer Reizmahlzeit untersucht. Von Terlipressin wird in dieser Versuchsanordnung erwartet, dass die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet durch Stimulation der V1-Rezeptoren an den Mesenterialgefäßen vermindert wird, während eine Reizmahlzeit als physiologischer Stimulus diese autoregulatorisch verstärkt.

Darüber hinaus wurden Terlipressin und eine Reizmahlzeit auch Gesunden verabreicht, so dass erstmalig die Möglichkeit bestand, einen direkten Vergleich von Gesunden und Patienten mit Leberzirrhose bezüglich bestimmter hämodynamischer Parameter vorzunehmen.

Bei Patienten bewirkte Terlipressin eine Absenkung der Flußgeschwindigkeit in der Vena portae als Folge einer Widerstandszunahme der A. mesenterica superior. Die anschließende Verabreichung der Reizmahlzeit resultierte in einer ebenso deutlichen Zunahme der Pfortaderflussgeschwindigkeit wie bei Gesunden. Während Terlipressin bei Patienten und Gesunden zu einem Anstieg des systemischen Blutdrucks und zu einem Abfall der Herzfrequenz führt, kam es nur bei Patienten zu einem Anstieg des enddiastolischen Volumens und des Schlagvolumens sowie zu einem Abfall der Konzentration von Renin und Noradrenalin.

Terlipressin hat bei Patienten mit Leberzirrhose offenbar einen günstigen Effekt auf die hyperdynamische Kreislaufsituation, indem es die Pfortaderdurchblutung absenkt und die

Herzarbeit ökonomisiert. Die Terlipressinwirkung stellt offenbar die autoregulatorische Kapazität der splanchnischen Durchblutung wieder her.

4.1 Basalbedingungen

Die *Underfill-Hypothese* zur Entstehung von Aszites geht von einer retrograden Erhöhung des hydrostatischen Drucks im Splanchnikusgebiet aufgrund des erhöhten Widerstands in der Leber aus (Atkinson et al., 1961). Sie steht im Widerspruch zu der bei Patienten mit Leberzirrhose beobachteten Hypervolämie, zusätzlich konnte eine Natrium- und Wasserretention bereits vor dem Auftreten von Aszites nachgewiesen werden (Ginès et al., 1999; Liebermann et al., 1969). Eine primäre renale Wasser- und Flüssigkeitsretention als Ursache für die intravasale Hypervolämie bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites wird als *Overflow-Hypothese* bezeichnet (Lieberman et al., 1970). Dieser Theorie zufolge führt eine primäre Natrium und Wasserretention zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens und zu einer Verminderung des peripheren arteriellen Widerstands im Sinne eines Anpassungsmechanismus an das erhöhte intravasale Volumen. Portale Hypertension und ein erhöhtes Blutvolumen führen so zu einem *overflow* der Flüssigkeit in die freie Bauchhöhle. Ein Streitpunkt dieser Theorie ist, dass Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension erhöhte Spiegel von Renin und Aldosteron aufweisen, die jedoch bei einem erhöhten intravasalen Volumen erniedrigt sein müssten (Ginès et al., 1999). Andererseits sind Renin und Aldosteron der Theorie nach primär erhöht. Die *Hypothese der arteriellen Vasodilatation* besagt, dass im Gegensatz zur *Underfill-Hypothese* nicht die Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens durch Aszites die Hypovolämie verursacht, sondern ein unproportional vergrößertes arterielles System aufgrund einer arteriellen Vasodilatation für ein vermindertes effektives arterielles Blutvolumen verantwortlich ist (Schrier et al., 1988). Die portale Hypertension gilt als Auslöser für die Vasodilatation. Die arterielle Volumenverminderung stimuliert Barorezeptoren welche wiederum das sympathische Nerven- und das Renin-Angiotensin-Systems aktivieren. Im Stadium der kompensierten Leberzirrhose werden transiente Erhöhungen von Renin, Aldosteron und Noradrenalin beschrieben (Schrier et al., 1988). Dies führt zu einer Volumenexpansion, was wiederum eine Normalisierung dieser

Hormone nach sich zieht. Bereits bei der kompensierten Zirrhose ist nach der *Theorie der arteriellen Vasodilatation* eine moderate Vasodilatation im Bereich des Splanchnikusgebiets nachweisbar (Schrier et al., 1988).

Die Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens wird als Hauptmechanismus hinter den hämodynamischen Veränderungen bei Patienten mit Leberzirrhose angesehen (Heneghan et al., 2000). Ordnet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Theorien zur Entstehung von Aszites zu, so zeigen sich folgende Beobachtungen. Im Gegensatz zu Literaturangaben, unterscheiden sich in der vorliegenden Arbeit der systolische und der diastolische Blutdruck von Patienten und Gesunden unter Basalbedingungen nicht. Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in der Patientengruppe stimmten mit Angaben aus einer Arbeit von Möller und Christensen überein, in der bei 37 Patienten mit Leberzirrhose der Blutdruck über 24 Stunden gemessen wurde (Möller et al., 1997). In dieser Studie waren 6 Patienten im Child Stadium A, 13 im Stadium B und 18 im Stadium C. Die Blutdruckwerte bei Patienten mit Leberzirrhose waren in der Arbeit von Möller et al. signifikant geringer als in einem gleichaltrigen gesunden Kontrollkollektiv, welches allerdings nach WHO-Standard bereits prähypertensive Werte aufwies (Möller et al., 1997 (2); http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbp/HBP_WhatIs). In der Literatur wird der Blutdruck bei Patienten mit Leberzirrhose allgemein als niedrig beschrieben ohne nähere Präzisierung (Henriksen et al., 1991, Henriksen et al., 1989, Möller et al., 2000). Gleichzeitig konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied bei der Herzfrequenz und dem Herzzeitvolumen zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Diese sind ein Indikator für die hyperdynamische Kreislauftsituation, die bei Patienten mit Leberzirrhose vielfach beschrieben wird (Möller et al., 2000; Schrier et al., 1988, Lieberman et al., 1970). Bei den Theorien zur Entstehung von Aszites spielt der Blutdruck eine zentrale Rolle. Nach der *Overflow-Hypothese* müsste aufgrund der Hypervolämie der Blutdruck ansteigen, während nach *Underfill-* und *Vasodilatations-Hypothese* ein niedriger Blutdruck aufgrund der hämodynamischen Veränderungen bei Patienten mit Leberzirrhose auftreten muss. In der vorliegenden Arbeit bestanden unter Ruhebedingungen in der Patientengruppe deutliche Zeichen eines hyperdynamischen Kreislaufs. Die Blutdruckwerte in der Patientengruppe lagen im Normbereich. Dies zeigt,

dass Zeichen eines hyperdynamen Kreislaufs bereits bei normotonen Blutdruckwerten bestehen können.

Ein verminderter Pulsatilitätsindex in der A. mesenterica superior als Ausdruck einer Vasodilatation konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Sabba et al., 1991; Iwao et al., 1997). In der Studie von Sabba et al. wurden nur Patienten im Child-Stadium A untersucht, während in der Arbeit von Iwao et al. Patienten in allen drei Child-Stadien untersucht wurden. In dieser Studie war der Pulsatilitätsindex bei Patienten in einem höheren Child-Stadium signifikant geringer als in den Stadien darunter. In der vorliegenden Arbeit lagen die Pulsatilitätsindices der beiden Gruppen auf einem ähnlichen Niveau. Ein direkter Vergleich mit den Daten aus früheren Arbeiten ist jedoch nicht möglich. Der Pulsatilitätsindex ist nicht quantifizierbar und Alter, Herzfrequenz und auch eine subklinische generalisierte Arteriosklerose verändern den Pulsatilitätsindex (Schwerk et al., 1993; Terry et al., 1992; Heine et al., 2007). Bei der Hypothese der arteriellen Vasodilatation besteht sowohl im kompensierten Stadium als auch im Stadium der aszitischen Dekompensation eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet (Schrier et al., 1988). Allerdings wird in diesem Stadium auch eine temporäre Erhöhung für die Konzentrationen von Renin, Aldosteron und Noradrenalin beschrieben (Vorobioff et al., 1984; Henriksen et al., 1984). So könnte analog zu der Erhöhung dieser vasoaktiven Substanzen auch die Vasodilatation in diesem Stadium nur temporär sein.

Im eigenen Kollektiv wurde eine Volumenexpansion an den Werten für Natrium und Albumin im Serum nachgewiesen; diese waren signifikant geringer als im Kollektiv der Gesunden. Gleichzeitig lag das enddiastolische Volumen in beiden Gruppen auf einem ähnlichen Niveau. In einer Studie von Krag et al. in der mittels myokardialer Perfusionsszintigraphie das enddiastolische Volumen gemessen wurde, konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension und einem Kontrollkollektiv gemessen werden (Krag et al 2010). Die *Underfill-* und auch die *Vasodilatations-Hypothese* sollte ein geringeres enddiastolisches Volumen zur Folge haben, während es bei der *Overflow-Hypothese* zu einer Erhöhung kommen sollte.

Letztendlich ist anzumerken, dass keine der Theorien alle Veränderungen, die bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension beobachtet werden erklären

kann. Es ist wahrscheinlich, dass Teile der einzelnen Theorien zu bestimmten Zeitpunkten bei dieser Erkrankung auftreten und dominieren.

4.2 Herzfrequenz, Blutdruck, Renin, Aldosteron und Noradrenalin unter dem Einfluss von Terlipressin

Sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden kam es zu einem signifikanten Anstieg von systolischem und diastolischem Blutdruck und zu einem Abfall der Herzfrequenz unter dem Einfluss von Terlipressin. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur (Freeman et al., 1988; Escorsell et al., 1997; Möller et al., 2000). Im Vergleich zu anderen Vasokonstriktoren, wie z.B. dem Noradrenalin, werden die Auswirkungen auf den Blutdruck durch Terlipressin eher als gering eingestuft (Möller et al., 2000).

Obwohl nach Terlipressingabe der Blutdruck von Patienten und Gesunden sich nicht unterschied, bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zwischen den beiden Gruppen. Dies deutet darauf hin, dass die hyperdynamische Kreislaufsituation auch unter dem Einfluss von der gewählten Dosis Terlipressin weiterhin besteht. Terlipressin führte nach 60 Minuten zu einem Abfall von Renin, Aldosteron und Noradrenalin in der Patientengruppe, wobei der Abfall von Renin lediglich eine Tendenz zeigte. Dies deckt sich zum Teil mit Angaben aus der Literatur (Krag et al., 2007). In einer Studie von Krag und Möller wurden die Effekte von 2 mg Terlipressin auf die vasoaktiven Hormone Renin, Aldosteron und Noradrenalin bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose untersucht. Während es zu einem signifikanten Abfall von Renin und Noradrenalin kam, konnte ein geringer, aber signifikanter Anstieg der Aldosteronkonzentration im Serum bei Patienten mit nicht-refraktärem Aszites nachgewiesen werden. Die Autoren erwarteten eher einen Abfall und sahen die extreme Spanne an Werten in der kleinen Stichprobe und die relativ lange Halbwertszeit von Aldosteron (zwischen 60 und 120 Minuten) als ursächlich an. Die Blutentnahmen fanden wie in der vorliegenden Arbeit eine Stunde nach Terlipressingabe statt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Spiegel von Renin und Aldosteron in der Patientengruppe auch nach Gabe von Terlipressin gegenüber der Kontrollgruppe

weiterhin signifikant erhöht waren, während der Noradrenalin-Spiegel der Patienten nach Terlipressin Gabe auf das Niveau der Kontrollgruppe abfiel. Terlipressin führt durch eine vor allem im Splanchnikusgebiet ausgeprägte Vasokonstriktion zu einer Erhöhung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens und zu einer Verbesserung der Nierendurchblutung (Kiszka-Kanowitz et al., 2004). Der Abfall von Renin und Aldosteron ist, wie auch in der eigenen Arbeit dargestellt, wahrscheinlich Folge einer verbesserten Nierendurchblutung. Diese Verbesserung ist jedoch nur relativ, aus diesem Grund sind die Werte für Renin und Aldosteron weiterhin erhöht.

Anders verhält sich das Noradrenalin: Vor Terlipressin-Gabe sind die Plasmaspiegel bei Patienten deutlich erhöht, während sie sich nach Gabe von Terlipressin an die Werte der Kontrollgruppe angleichen. Noradrenalin ist der Überträgerstoff der postganglionär-sympathischen Neurone beim Menschen. Der erhöhte Noradrenalin-Plasmaspiegel bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension beruht auf einer erhöhten sympatho-adrenalen Aktivität und nicht auf einer Verminderung des Abbaus dieses Amins (Henriksen et al., 1988). Bei diesen Patienten besteht in bestimmten Gefäßgebieten eine sympathische Überaktivität. Das erhöhte Noradrenalin entsteht durch einen sogenannten Noradrenalin-Spillover aus Widerstandsgefäßen und aus der Niere (Kiszka-Kanowitz et al., 2004; Henriksen et al., 1987). Eine mögliche Erklärung für die Normalisierung der Plasmaspiegel nach Gabe von Terlipressin ist eine durch die Vasokonstriktion vermittelte Abnahme der Aktivität des Baroreflexes. Durch die Minderung der Aktivität war der Spillover wieder im kompensierten Bereich.

4.3 Hämodynamik im Splanchnikusgebiet unter Belastung des Splanchnikusgebietes mittels Reizmahlzeit ohne und unter dem Einfluss von Terlipressin

4.3.1 A. mesenterica superior und V. portae

Eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und ein erhöhter portaler Blutfluss sind die physiologische Antwort auf eine orale Nahrungsaufnahme (Moneta et al., 1988; Sabba et

al., 1991). Diese konnte sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe in Form eines Abfalls des Pulsatilitätsindex nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit und auch in der Literatur ist die postprandiale Vasodilatation bei Gesunden stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Leberzirrhose (Sabba et al., 1991). Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass sich aufgrund der bestehenden Vasodilatation in der Patientengruppe das Gefäßsystem postprandial nur noch begrenzt erweitern kann (Sabba et al., 1991).

In der V. portae ist die mittlere Flussgeschwindigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose stark abhängig von dem Ausmaß der Lebererkrankung (Siringo et al., 2001). In einer Arbeit von Siringo et al. wurden Patienten anhand des Schweregrads der Ösophagusvarizen in Gruppen aufgeteilt und die Flussgeschwindigkeit in der V. portae vor und nach Einnahme einer Reizmahlzeit gemessen. Folgende Beobachtung konnte in dieser Arbeit gemacht werden: Je ausgeprägter die Ösophagusvarizen, desto geringer der postprandiale Anstieg der portalen Flussgeschwindigkeit (Siringo et al., 2001). In der Gruppe der Patienten mit Ösophagusvarizen III° zeigte sich postprandial keine Zunahme der Geschwindigkeit. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten mit höhergradigen Varizen und Patienten mit aszitischer Dekompensation eingeschlossen. Auch hier zeigte sich postprandial kein Anstieg der Flussgeschwindigkeit in der V. portae.

Das Ausbleiben eines postprandialen Anstiegs wurde in früheren Arbeiten durch eine *arterielle Kongestion* im Splanchnikusgebiet erklärt (Sabba et al., 2001). Sowohl Gefäßdurchmesser als auch mittlere Geschwindigkeit sind in der Patientengruppe maximal *ausgereizt*, sodass unter Nahrungseinfluss keine weitere Veränderung eintreten kann. Der Abfluss des Blutes findet über Ösophagusvarizen und andere Kollateralkreisläufe statt (Siringo et al., 2001; Iwao et al., 1996).

Terlipressin führt zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet (Möller et al., 2000). Dies zeigte sich in der vorliegenden Arbeit durch einen Anstieg des Pulsatilitätsindex in der A. mesenterica superior. Dieser war nur in der Patientengruppe signifikant. Terlipressin scheint bei Gesunden einen geringeren Einfluss auf die Hämodynamik im Splanchnikusgebiet zu haben. Literaturangaben bezüglich der Wirkung von Terlipressin auf die Hämodynamik bei Gesunden liegen nicht vor.

Parallel zu der Widerstandserhöhung in der A. mesenterica superior führte die Gabe von Terlipressin in der Pfortader nur bei den Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Flussgeschwindigkeit. Die mesenteriale Vasokonstriktion reduziert das Blutangebot in der V. portae und führt zu einer Reduktion der mittleren Geschwindigkeit. Gleichzeitig kommt es zu einer Vasodilatation in den Lebersinusoiden (Kiszka-Kanowitz et al., 2004). Dies führt zusätzlich zu einer Abnahme der Geschwindigkeit. Die Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der V. portae und die Vasodilatation in den Lebersinusoiden ist ursächlich für die in der Literatur oftmals beschriebene Abnahme des hepatovenösen Druckgradienten (Möller et al. 2000; Merkel et al., 1988; Baik et al., 2005). Bei den Kontrollen kam es zu keiner nennenswerten Veränderung der mittleren Geschwindigkeit in der Pfortader. Bei Gesunden scheint Terlipressin auch hier keinen Einfluss auf die Hämodynamik zu haben.

Nach der Gabe von Terlipressin führte die Belastung des Splanchnikusgebietes durch eine Reizmahlzeit zu einer Abnahme des Pulsatilitätsindex in der A. mesenterica superior und zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit in der V. portae. Trotz der vasokonstriktorischen Wirkung kam es postprandial zu einem Abfall des Widerstandes in der A. mesenterica superior in beiden Gruppen. Dieser Abfall war deutlich stärker ausgeprägt als ohne Terlipressin. In der Pfortader führte der Einfluss der Mahlzeit, analog zu dem Effekt in der A. mesenterica superior, in beiden Gruppen zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit. Während diese in der Kontrollgruppe schwächer ausgeprägt war als ohne Terlipressin, zeigt sich in der Patientengruppe eine signifikante Zunahme. Somit zeigt sich, dass sich die autoregulatorische Kapazität der splanchnischen Durchblutung durch Terlipressin wiederhergestellt werden kann.

4.3.2 Arteria hepatica propria

Die portocavale Durchblutung der Leber ist weitestgehend druckpassiv. Im Gegensatz dazu wird die arterielle Perfusion der Leber autoreguliert (Mathie et al., 1990; Laut; 1985). Das Ziel ist, eine Beeinträchtigung der Pfortaderdurchblutung zumindest zum Teil zu kompensieren. Bei einer Abnahme der portalen Durchblutung der Leber kommt es konsekutiv zu einer Zunahme der Durchblutung in der A. hepatica communis. Umgekehrt

führt ein vermehrtes Blutangebot der V. portae (z.B. durch den Reiz einer Mahlzeit) zu einer Zunahme des Widerstandes in der Leberarterie und somit zu einer Abnahme der arteriellen Blutversorgung.

Dieses Phänomen wird als *hepatic arterial buffer response* bezeichnet. Der genaue Mechanismus dieses Effekts ist bis heute nicht vollständig geklärt (Mathie et al., 1990). Es wurde jedoch nachgewiesen, dass nicht der metabolische Status der Leberparenchymzelle, sondern der portale Blutfluss selbst der Regulator des Widerstandes in der A. hepatica ist. Man vermutet, dass im Portalfeld in einer konstanten Rate gebildetes Adenosin der Auslöser für eine arterielle Vasodilatation ist, wenn der portale Blutfluss nachlässt und Adenosin nicht mehr *ausgewaschen* werden kann (Laut, 1985).

Auch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose konnte eine *hepatic arterial buffer response* nachgewiesen werden (Aoki et al., 2005, Güllberg et al., 2002; Richter et al., 2000). Zusätzlich unterscheiden viele Autoren zwischen einer *basalen buffer response* und einer *akuten buffer response* (Aoki et al., 2005; Richter et al., 2000).

Aufgrund des verminderten Blutflusses in der V. portae bei Patienten mit Leberzirrhose ist die *basale buffer response* bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht; der Effekt der *akuten buffer response* ist bei Patienten mit Zirrhose nur in abgeschwächter Form nachweisbar (Aoki et al., 2005).

Die basalen Pulsatilitätsindices der beiden Gruppen unterschieden sich nicht. In der Literatur werden erhöhte Pulsatilitätsindices bei Patienten mit Leberzirrhose angegeben (Iwao et al., 1996). Jedoch wurden in der zitierten Studie von Iwao et al. hauptsächlich Patienten im Child Stadium A oder B untersucht, sodass dies zusätzlich einen Effekt auf das Messergebnis gehabt haben könnte. Dies lässt sich auch dadurch belegen, dass in der genannten Studie postprandial der Pfortaderfluss in der Patientengruppe zunahm.

Unter Basalbedingungen kam es postprandial nur in der Gruppe der Gesunden zu einer Zunahme des Widerstands. Bei gleichzeitiger Betrachtung der mittleren Geschwindigkeit in der Pfortader erkennt man den Effekt der *akuten buffer response*. Die in der Literatur beschriebene Verminderung der *akuten buffer response* bei Patienten mit Leberzirrhose

im Vergleich zu Gesunden kann in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (Aoki et al., 2005, Iwao et al., 1996 (2)).

Terlipressin beeinflusste weder bei den Patienten noch bei den Gesunden den Widerstand in der A. hepatica im Nüchternzustand. Das durch Terlipressin provozierte Absinken der Flussgeschwindigkeit in der V. portae bei den Patienten führte zu keiner signifikanten Veränderung des Pulsatilitätsindex der A. hepatica. Als physiologische Antwort würde man einen Abfall des Widerstandes in der A. hepatica erwarten. Studien, in denen der Pulsatilitätsindex in der Arteria hepatica nach Gabe von Terlipressin gemessen wurde, liegen nicht vor. Ursache für den mangelnden Abfall des Widerstands in der A. hepatica könnte Terlipressin selbst oder aber die eingeschränkte *buffer response* sein. In einer Arbeit von Iwao et al. konnte einen Abfall des Pulsatilitätsindex bei Patienten mit Leberzirrhose nach Gabe von Vasopressin nachgewiesen werden (Iwao et al., 1996 (2)). Warum Terlipressin zu keiner nennenswerten Reaktion führt, kann nicht geklärt werden.

Postprandial stieg der Pulsatilitätsindex in beiden Gruppen unter dem Einfluss von Terlipressin. Dies passierte konkordant zu dem Anstieg der mittleren Geschwindigkeit in der Portalvene. Dieser Anstieg war vor allem in der Gruppe der Gesunden weitaus geringer als ohne Terlipressin. In Bezug auf die A. hepatica scheint Terlipressin bei Patienten und bei Gesunden die physiologische Antwort auf eine Belastung des Splanchnikusgebietes zu dämpfen. In der Patientengruppe scheint Terlipressin die hämodynamische Kreislauftsituation zu normalisieren, sodass es zu einer physiologischen Antwort auf den Reiz der Mahlzeit kommt.

4.4 Systemische Hämodynamik unter Stimulation

Bei Patienten mit Leberzirrhose sind Veränderungen am Herzen beschrieben, die unter dem Begriff *zirrhotische Kardiomyopathie* zusammengefasst werden. Auch die hyperdynamische Zirkulation bei Patienten mit Leberzirrhose führt neben der veränderten Hämodynamik im Splanchnikusgebiet zu Veränderungen der Herzfunktion (Möller et al., 2001). Die Mechanismen, die zu einer *zirrhotischen Kardiomyopathie* führen sind nicht vollends aufgeklärt. So war und ist das Herz bei Patienten mit Leberzirrhose im

Mittelpunkt vieler Studien. Hierbei wurden häufig die Volumina der Ventrikel untersucht, da eine Veränderung der Volumina mit der hämodynamischen Regulation in Verbindung gebracht wurde. Signifikante Korrelationen zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen und dem Herzzeitvolumen, dem Schlagvolumen und dem mittleren arteriellen Druck konnten aufgezeigt werden (Lewis et al., 1992). Weiterhin fand sich eine Korrelation zwischen dem atrialen natriuretischen Peptid, der Renin-Aktivität und dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen (Rector et al., 1993; Rector et al., 1990). Bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension werden normale bis leicht erhöhte enddiastolische Volumina angegeben (Möller et al., 2001). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und den Probanden. Ursächlich für erhöhte enddiastolische Volumina kann bei Patienten mit Leberzirrhose eine Kombination aus einer *zirrhatischen Kardiomyopathie* und einer diastolischen Dysfunktion sein (Möller et al., 2001). Ob die Patienten in der vorliegenden Arbeit unter einer *zirrhatischen Kardiomyopathie* litten konnte mit den durchgeführten Untersuchungen nicht geklärt werden. Auch das Vorhandensein einer *alkoholischen Kardiomyopathie* konnte nicht beurteilt werden.

Terlipressin führte in der Patientengruppe zu einer Zunahme des enddiastolischen Volumens, bei den Gesunden blieb das enddiastolische Volumen nach Gabe von Terlipressin auf ähnlichem Niveau. In einer Studie von Krag et al. konnte nach Gabe von Terlipressin ebenfalls ein signifikanter Anstieg des enddiastolischen Volumens bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt werden (Krag et al., 2010). In dieser Studie wurden die Effekte von 2 mg Terlipressin bei 24 Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und portaler Hypertension auf das Herz mittels myokardialer Perfusionsszintigraphie untersucht. Es zeigte sich kein Effekt auf das enddiastolische Volumen der Kontrollgruppe. Vergleichsdaten in der Literatur fehlen. Der Anstieg des enddiastolischen Volumens ist ein Terlipressin-spezifischer Effekt bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension.

Es wird vermutet, dass Terlipressin Kapazitätsgefäße tonisiert und so der Rückfluss des Blutes zum Herzen gesteigert wird. Belegt werden kann dies durch eine Arbeit, in der der Druck im rechten Vorhof nach der Gabe von Terlipressin gemessen wurde. So kommt es

vier Stunden nach Gabe von 1mg Terlipressin zu einem Anstieg des Druckes im rechten Vorhof von 3,8 mmHg auf 5,3 mmHg (Escorsell et al., 1997). Dieser Anstieg war nicht signifikant, die Messung erfolgte allerdings 4 Stunden nach Gabe von Terlipressin, während in der vorliegenden Arbeit das enddiastolische Volumen etwa eine Stunde nach Terlipressin-Gabe gemessen wurde. Zusätzlich wird eine Erhöhung des enddiastolischen Volumens durch eine Erhöhung der Nachlast diskutiert (Krag et al., 2010).

Konkordant zu dem enddiastolischen Volumen kam es auch zu einem signifikanten Anstieg des Schlagvolumens in der Patientengruppe nach Gabe von Terlipressin. Die Steigerung des Schlagvolumens lässt sich durch den Frank-Starling-Mechanismus erklären. Das höhere enddiastolische Volumen erhöht die Vorlast, es kommt zu einer Verbesserung der Auswurfleistung. Dieser Effekt ist jedoch nur in der Patientengruppe zu beobachten, da nur hier das enddiastolische Volumen nach Terlipressin-Gabe stieg. In der Arbeit von Möller et al. wurde eine Abnahme des Schlagvolumens nach Gabe von 2mg Terlipressin festgestellt. Unterschiedliche Messzeitpunkte wären eine Erklärung für diese Diskrepanz zu den eigenen Ergebnissen. In der vorliegenden Arbeit wurde der Ruhewert für das Schlagvolumen am Tag vor der Terlipressingabe gemessen, während die Messung des Schlagvolumens nach Terlipressingabe etwa 1h nach Medikamentengabe erfolgte. In der Arbeit von Möller et al. wurden die Werte vor und nach Medikamentengabe am selben Tag registriert (Möller et al., 2000). Der Abstand zwischen Medikamentengabe und Messung betrug 30 Minuten. Weiterhin wurden in dieser Studie den Studienteilnehmern 2 mg und nicht wie in der vorliegenden Arbeit nur 1 mg Terlipressin verabreicht. Ein möglicher diuretischer Effekt durch die höhere Terlipressin-Dosis könnte auch zu einer Abnahme des Schlagvolumens geführt haben (Krag et al., 2007). In der Studie von Krag et al. wurde beobachtet, dass Schlagvolumen und vor allem die Ejektionsfraktion abnehmen (Krag et al., 2010). Auch in dieser Studie wurden 2 mg Terlipressin verabreicht. Ursächlich für eine Abnahme des Schlagvolumens sahen die Autoren eine systolische Dysfunktion aufgrund der Erhöhung des Afterloads an. Neben diesen direkten Effekten von Terlipressin auf die Gefäße kann auch eine direkte Wirkung von Terlipressin auf das Herz nicht ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension ist ein erhöhtes Herzzeitvolumen bekannt (Möller et al., 2000, Henriksen et al., 2009, Abelmann W.H., 1994). Dies erklärt sich aus einer Erhöhung der Herzfrequenz (Krag et al., 2010). Auch in der vorliegenden Arbeit ist das Herzzeitvolumen der Patientengruppe sowohl in Ruhe als auch unter dem Einfluss von Terlipressin signifikant erhöht.

Das erhöhte Herzzeitvolumen der Patienten ist essentiell, um dem reduzierten systemischen Widerstand entgegenzuwirken und eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten (Sanyal et al., 2008). Trotzdem wird häufig das hohe Herzzeitvolumens als unverhältnismäßig niedrig für den Grad der Vasodilatation angegeben (Sanyal et al., 2008).

Terlipressin führt in der Patientengruppe zu keiner Veränderung des Herzzeitvolumens. Eine mögliche Erklärung hierfür kann sein, dass sich das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz aufgrund des Anstiegs des einen Faktors und des Abfalls des anderen Faktors nicht verändert. In der bereits erwähnten Studie von Krag et al. zeigte sich bei Patienten mit Leberzirrhose ein Abfall des Herzzeitvolumens nach der Gabe von Terlipressin (Krag et al., 2010). In der Perfusionsszintigraphie konnte eine Abnahme der Kontraktilität unter dem Einfluss von Terlipressin festgestellt werden. Zusätzlich wurde eine Korrelation zwischen der Abnahme der Kontraktilität und des Child-Stadiums der Patienten registriert (Krag et al., 2010). Dies könnte, wie oben beim Schlagvolumen erörtert, ein dosisabhängiger Effekt sein.

Bei den Gesunden schien Terlipressin keinen Einfluss auf das Herzzeitvolumen zu haben. Daten aus der Literatur fehlen auch hier. Es ist bekannt, dass die Nahrungsaufnahme zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens und zu einer Abnahme des systemischen Widerstandes führt (Kelbaeck et al. 1989; Yi et al., 1990). Das Fehlen signifikanter Veränderungen in der vorliegenden Arbeit könnte durch die Menge oder die Zusammensetzung der Mahlzeit erklärt werden.

4.5 Limitationen

Thorakale Bioimpedanzmessung

Die thorakale Bioimpedanz-Kardiographie ist im klinischen Alltag aufgrund ihrer Störanfälligkeit umstritten und stellt noch keine Alternative zum invasiven hämodynamischen Monitoring dar. Der Grund hierfür liegt darin, dass viele potentielle Störfaktoren (Pleuraergüsse, Thoraxdrainagen, OP-Wunden, der Einsatz von metallischen Fremdkörpern (z.B. nach Sternotomie) und PEEP-Beatmung die Messung beeinträchtigen können (Barry et al., 1997). Auch Tachykardien, Arrhythmien, höhergradige Vitien und ein zu niedriges Schlagvolumen können die Messung verfälschen (Salandin et al., 1988). In vielen Studien wurde die Bioimpedanz mit den Referenzmethoden wie der Fick-Methode und der Thermodilutionsmethode verglichen. Hierbei kam es häufig zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Gründe lagen im Unterschied bezüglich der Patientenauswahl, des Gerätegebrauchs und der statistischen Verfahren (Fuller et al., 1992). Zwei Metaanalysen aus den 1990iger-Jahren zeigen jedoch eine ausreichende Übereinstimmung mit der Thermodilution als Referenzmethode (Shoemaker et al., 1998; Fuller et al., 1992). Aufgrund der Gegenüberstellung mit Gesunden können in der vorliegenden Arbeit systemische Fehler vernachlässigt werden, da lediglich ein Vergleich zwischen den Gruppen angestrebt wurde.

5 Zusammenfassung

Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension haben eine Tendenz zu hyperdynamen Kreislaufverhältnissen. Diese äußern sich in einer Erhöhung des Herzzeitvolumens, der Herzfrequenz und einem Abfall des systemischen Widerstands. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu der Ausbildung von Aszites und zu einem funktionellen Nierenversagen. Es existieren mehrere Theorien zur Pathogenese dieser Phänomene. Heutzutage wird die *Hypothese der arteriellen Vasodilatation* als wahrscheinliche Erklärung für die Veränderungen angenommen. Diese Hypothese besagt, dass die portale Hypertension eine splanchnische Vasodilatation zur Folge hat. Diese führt zu einem verminderten systemischen Widerstand mit einem reduzierten *effektiven* arteriellen Blutvolumen. Eine Aufrechterhaltung des Kreislaufs wird durch eine renale Natrium- und Wasserretention und eine Ausschüttung vasokonstriktotisch wirkender Hormone gewährleistet. Bisher können jedoch nicht sämtliche in der klinischen Praxis beobachteten Veränderungen befriedigend erklärt werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Veränderungen der Hämodynamik, die bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension auftreten. Als Belastungstest wurden Terlipressin, ein Vasokonstriktor im Splanchnikusgebiet, und eine Mahlzeit, als vasodilatatorischer Reiz, verabreicht. Erstmals wurde eine gesunde Vergleichsgruppe eingesetzt um zwischen Terlipressin-spezifischen Effekten und Effekten die durch die Leberzirrhose auftreten unterscheiden zu können. Kreislaufparameter und vasokonstriktorisch-wirkende Hormone wurden vor und nach der Gabe von Terlipressin bestimmt. Mittels Dopplersonographie und thorakaler Bioimpedanz wurden Widerstände und Flussgeschwindigkeiten im Splanchnikusgebiet und kardiale Volumina unter Ruhebedingungen, nach einer Reizmahlzeit, nach Terlipressingabe und nach Verabreichen von sowohl Terlipressin als auch der Reizmahlzeit untersucht. Die Ergebnisse wurden mit den Theorien zur Entstehung des hyperdynamen Kreislaufs verglichen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Zeichen eines hyperdynamen Kreislaufs bei Patienten mit Leberzirrhose bereits unter normotensiven Blutdruckwerten bestehen können, was gegen die alleinige Richtigkeit der Hypothese der arteriellen

Vasodilatation spricht. Auch unter dem Einfluss von einem Milligramm Terlipressin bestanden noch derartige Veränderungen. Im Splanchnikusgebiet führte Terlipressin in der Patientengruppe zu einem Anstieg des Widerstands in der A. mesenterica superior und einer Abnahme der Flussgeschwindigkeit der V. portae, während in der Gruppe der Gesunden Terlipressin zu keiner signifikanten Veränderung dieser Parameter führte. Unter Terlipressin nahm in der Patientengruppe nach Einnahme der Reizmahlzeit die Flussgeschwindigkeit in der V. portae zu, ein Effekt, der ohne Terlipressin nicht beobachtet wurde. Der vasodilatorische Reiz einer Mahlzeit konnte die Terlipressinwirkung aufheben, jedoch wurde das Ausgangsniveau der Vasodilatation unter Nüchternbedingungen nicht erreicht. Insgesamt reagierten Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension unter dem Einfluss von Terlipressin ähnlich auf eine Reizmahlzeit wie Gesunde. Dies ließ sich auch an dem Auftreten der *arterial buffer response* der A. hepatica belegen, die ohne Terlipressin nicht nachzuweisen war.

Am Herzen führte Terlipressin bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens und des Schlagvolumens, während es in der Gruppe der Probanden zu keiner Veränderung kam. Das Herzzeitvolumen blieb in der Patientengruppe unter dem Einfluss von Terlipressin auf gleichem Niveau. Ursächlich war hier am ehesten eine Ökonomisierung der Hämodynamik, die sich durch eine Zunahme des Schlagvolumens, einen Abfall der Herzfrequenz und einer Abnahme der splanchnischen Vasodilatation nachweisen ließ. Veränderungen durch Terlipressin bezüglich der kardialen Hämodynamik waren spezifisch für Patienten mit Leberzirrhose. Zusammenfassend zeigen die eigenen Untersuchungen, dass eine hyperdynamische Kreislaufsituation bereits bei normotensiven Blutdruckwerten nachweisbar ist, Terlipressin die hyperdynamische Zirkulation bei Leberzirrhose abschwächt und die Reagibilität der Gefäße im Splanchnikusgebiet wieder hergestellt wird.

6 Literaturverzeichnis

Abelmann, W.H., (1994). "Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective." *Hepatology* 20: 1356-58

Albillos, A., Colombato, L.A., Groszmann, R.J., (1992). "Vasodilation and sodium retention in prehepatic portal hypertension." *Gastroenterology* 102: 931-935

Albillos, A., Perez-Paramo, M., (1997). "Accuracy of portal and forearm blood-flow measurement in the assessment of portal pressure response to propranolol." *Journal of Hepatology* 27: 496-504

Angelico, M., Carli, L., (1997). "Effects of ISMN compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis." *Gastroenterology* 113: 1632-1639

Angelico, M., Lionetti, R., (2001). "Long-acting nitrates in portal hypertension: to be or not to be?" *Digestive and Liver Diseases* 33: 205-211

Aoki, T., Imamura, H., Kaneko, J., Sakamoto, Y., Kokudo, N., Makuuchi, M., (2005). "Intraoperative direct measurement of hepatic arterial buffer response in patients with or without cirrhosis." *Liver Transplantation* 11: 684-691

Arroyo, V., Planas, R., (1983). "Sympathetic nervous system activity, renin-angiotensin-system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion." *European Journal of Clinical Investigation* 13: 271-278

Atkinson, M., Losowsky, M.S., (1961). "The mechanism of ascites formation in chronic liver disease." *The Quarterly Journal of Medicine* 30: 153-166

Averginos, A., Nevens, F., Raptis, S., Fevery, J., (1997). "Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute esophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes randomized trial (ABOVE)." *Lancet* 350: 1495-1499

Baik, S.K., Jeong, P.H., Ji, S.W., Yoo, B.S. Kim, H.S. Chang, S.J. Lee, S.S. (2005). "Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison." *American Journal of Gastroenterology* 100: 631-635

Barry B., Mallick, A., Bodenham, A.R. Vucevic, M., (1997). "Lack of agreement between bioimpedance and continuous thermodilution measurement of cardiac output in intensive care unit patients." *Critical Care* 1: 71-77

Bauer, M., Paquette, N.C., (1995). "Chronic, ethanol consumption increases hepatic sinusoidal contractile response to endothelin-1 in the rat." *Hepatology* 22: 1565-1576

Bichet, D., Szatalowicz, V., (1982). "Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients." *Annals of Internal Medicine* 96:413-417

Bichet, D.G., van Putten, V.J., (1982) "Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis." *New England Journal of Medicine* 307:1552-1557

Bosch, J., (1998). "Medical treatment of portal hypertension." *Digestion* 59: 547-555

Bosch, J., (2007). "Vascular Deterioration in Cirrhosis: The Big Picture." *Journal of Clinical Gastroenterology* 41:S247-S253

Bosch, J., Arroyo, V., (1980). "Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis." *Gastroenterology* 78: 92-99

Bosch, J., Kravetz, D., Rhodes, J., (1981). "Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis." *Gastroenterology* 80: 508-512

Bosch, J., Pizcueta, M.P., Fernandez, M., et al., (1992). "Hepatic, splanchnic and systemic haemodynamic abnormalities in portal hypertension." In: Shields R. ed. *Bailliere's Clinical Gastroenterology. Portal Hypertension*. London: Bailliere Tindall 425-436

Boyer, T.D., Triger, D.R., (1977). "Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure." *Gastroenterology* 72: 584-589

Brünnler, T., Mandraka, F., (2005). „Terlipressin– Eine Übersicht über den klinischen Einsatz.“ *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 42: 468-478

Choi, Y.J., Baik, S.K., Park, D.H., Kim, M.Y., Lee, D.K., (2003). "Comparison of doppler ultrasonography and the hepatic venous pressure gradient in assessing portal hypertension in liver cirrhosis." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18: 242-249

Cohn, J.N., Khatri, J.M., Groszmann, R.J., (1972). "Hepatic blood flow in alcoholic liver disease measured by an indicator dilution technique." *American Journal of Medicine* 63: 102-111

Colombato, L., (2007). "The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension." *Journal of Clinical Gastroenterology* 41 Suppl 3: 344-351

Colombato, L.A., Albillos, A., Groszmann, R.J., (1991). "Temporal relationship of peripheral vasodilation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory states in portal hypertensive rats." *Hepatology* 15: 323-328

Conn, H., Ramsby, G., (1975). "Intraarterial vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective, controlled clinical trial." *Gastroenterology* 68: 211-221

D'Amico, G., Pagliaro, L., (1999). "Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence based approach." *Seminars in Liver Disease* 19: 475-505

Epstein, M., Levinson, R., (1977). "Characterization of renin-aldosterone-system in decompensated cirrhosis." *Circulation Research* 41: 818-829

Escorsell, A., Bandi, J.C., Moitinho, E., Feu, F., Bosch, J., (1997). Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension." *Journal of Hepatology* 3: 621-627

Fernandez-Munoz, D., Carmelo, C., Santos, J.C., (1985). "Systemic and splanchnic hemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites." *American Journal of Physiology* 249: G316-320

Frangos, J.A., Eskin, S.G., (1984). "Flow effects on PGI₂ production by cultured human endothelial cells." *Science* 227: 1477-1479

Freeman, J. G., J. R. Barton, Record, C. O., (1988). "Haemodynamic responses to 1.25 and 2 mg of terlipressin intravenously in man." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2(4): 361-367

Fuller, H.D., (1992). "The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: a meta-analysis." *Clinical and Investigative Medicine* 15: 103–112

Gaiani, S., Bolondi, L., Fenyves, D., (1991). "Effect of propranolol on portosystemic collateral circulation in patients with cirrhosis." *Hepatology* 14: 824-829

Gaiani, S., L. Bolondi, L., Li Bassi, S., Santi, V., Barbara, L., (1989). "Effect of meal on portal hemodynamics in healthy humans and in patients with chronic liver disease." *Hepatology* 9(6): 815-819

Garcia-Pagan, J.C., Groszmann, R., (2005). "Measurement of portal pressure." Weinstein, Hawkey, Bosch. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Philadelphia, Elsevier Mosby: 981-986

Garcia-Tsao, G., Groszmann, R., (1985). "Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding." *Hepatology* 5: 419-424

Ginès, P., Cárdenas, A., (2008). "The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis." *Seminars of Liver Disease* 28: 43-58.

Ginès, P., Fernandez-Esparrach, G., Arroyo, V., (1997). "Pathogenesis of ascites in cirrhosis." *Seminars of Liver Disease* 17: 175-189

Ginès, P., Quintero, E., Arroyo, V., Teres, J., (1987). "Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors." *Hepatology* 7: 122-128

Ginès, P., Rhodes, J.,(1999). "Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites." In: Arroyo, V., Ginès, P., Rhodes, J., Schrier, R.W. *Ascites and Renal dysfunction in liver disease*. Oxford: Blackwell: 36-62

Gonzalez, C.O.(1959). "Portography: a preliminary report of a new technique via the umbilical vein." *Clinical Proceedings-Children Hospitals of the District of Columbia* 1959; 15: 120-122

Gosling, R.G., King, D.H., Newman, D.L., Woodcock, J.P., (1969). "Transcutaneous measurement of arterial blood velocity by ultrasound." *Ultrasonics for industry conference papers*. Guildford, England: IPC, 16-32

Groszmann, R.J., Kravetz, D., (1982). „Nitroglycerin improves the hemodynamic response to vasopressin in portal hypertension." *Hepatology* 2: 757-762

Güllberg, V., Haag, K., Rössle, M., Gerbes, A.L., (2002). „Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis" *Hepatology* 35 (3): 630-34

Hansen, E., Bendtsen, F., Brinch, K., Möller, S., Henriksen, J.H. (2001) "Endoscopic Doppler ultrasound for measurement of azygos blood flow. Validation against thermodilution and assessment of pharmacological effects of terlipressin in portal hypertension." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 36: 318-325

Hayes, P.C., Davis, J.M., (1990). "Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage." *Lancet* 336:153-156

Heine, G.H., Reichert, B., et al., (2007). „Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease?" *Nephrology, Dialysis & Transplantation* 22: 163-70

Heneghan, M., Harrison, P., (2000) "Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension." *Medical Science Monitor* 6:807-816

Henriksen, J.H., (1991). "Systemic hemodynamic alteration in hepatic cirrhosis." *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 3: 705-13

Henriksen, J.H., Bendtsen, F., Sørensen, T.I., Staeager, C., Ring-Larsen, H., (1989). "Reduced central blood volume in cirrhosis." *Gastroenterology* 97: 1506-1513

Henriksen, J. H., Möller, S., (2009). "Cardiac and systemic hemodynamic complications of liver cirrhosis." *Scandinavian Cardiovascular Journal* 43: 218-225

Henriksen, J.H., Ring-Larsen, H., (1984). "Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis; evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis." *Gut* 25: 1034-1043

Henriksen, J. H., Ring-Larsen, H., Christensen, N.J., (1987). "Hepatic intestinal uptake and release of catecholamines in alcoholic cirrhosis. Evidence of enhanced hepatic intestinal sympathetic nervous activity." *Gut* 28: 1637-1642

Henriksen, J. H., Ring-Larsen H., Christensen N.J., (1988). "Kidney, lower limb and wholebody uptake and release of catecholamines in alcoholic liver disease." *Clinical Physiology* 8: 203-213

Hirner, A., Wolff, M., (1996). "Portosystemische Shuntchirurgie wegen Ösophagusvarizenblutung." *Deutsches Ärzteblatt* 93 A-893/ B-745/ C697

Ioannou, G., Doust, J., (2003). "Systematic Review: terlipressin in an acute oesophageal variceal hemorrhage." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 17: 53-64

Iwao, T., Kazuhiko, O., (1997). "Splanchnic and extrasplanchnic arterial hemodynamics in patients with cirrhosis." *Journal of Hepatology*, 27: 817-23

Iwao, T., Toyonaga, A., Oho, K., Sakai, T., Tayama, C., Masumoto, H., Tanikawa, K., (1996). "Postprandial splanchnic hemodynamic response in patients with cirrhosis of the liver: evaluation with "triple-vessel" duplex ultrasound" *Radiology* 201: 711-715

Iwao, T., Toyonaga, A., Shigemori, O., Oho, K., Sakai, T., Tanikawa, K., (1996) (2). "Hepatic artery hemodynamic responsiveness to altered portal blood flow in normal and cirrhotic livers." *Radiology* 200: 793-798

Kaneda, N., Ekataksin, W., (1998). "Endothelin-1 induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: localized constrictive effect on the distal segment of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction." *Hepatology* 27: 735-747

Kapoor, D., Jalan, R., (2001). "Vascular hyporesponsiveness in cirrhosis - many facets of a common problem." *European Journal of Clinical Investigation* 31: 95-97

Kelbaeck, H., Munch, O., Christensen, N.J. Godfredsen, J., (1989). "Central haemodynamic changes after meal." *British Heart Journal* 61: 506-09

Kiszka-Kanowitz, M., Henriksen J. H., Hansen E. F., Möller, S. Bendtsen, F., (2004). "Effect of terlipressin on blood volume distribution in patients with cirrhosis." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 39(5): 486-492

Kleber, G., Steudel, N., Behrmann, C., Zipprich, A., (1999). „Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion." *Gastroenterology* 116: 906-914

Kowalski, H.J., Abelman, W.H., (1953). "The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis." *Journal of Clinical Investigation* 32: 1025-1033

Krag, A., Bendtsen, F., Mortensen, C., Henriksen, J.H., Möller, S., (2010). „Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 22 : 1085-1092

Krag, A., Bendtsen, F., Brinch, K., Möller, S., (2008). "Effects of terlipressin on the aquaretic system: evidence of antidiuretic effects." *American Journal of Physiology: Renal Physiology* 295: F1295-1300

Krag, A., Möller, S., Henriksen, J.H., Larsen, F.S. Bendtsen, F., (2007). "Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome." *Hepatology* 46: 1863-1871

Kravetz, D., Bosch, J., Arderiu, M.T., Pizcueta, M.P., Casamitjana, R., (1988). "Effect of continuous infusion and bolus injection of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats." *American Journal of Physiology* 254 (3 Pt 1): G322-28

Laut, W.W., (1985). "Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response." *American Journal of Physiology* 1985; 249: G549-G556

Lebrec, D., Poynard, T., Hillon, P., (1981). "Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A controlled study." *New England Journal of Medicine* 305: 1371-1374

Levy, M. (1977). "Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis." *American Journal of Physiology* 233: F 572-585

Levy, M., Wexler, M.J., (1978). "Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity." *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 91: 520-536

Levy, M., Wexler, M.J., (1987). "Hepatic denervation alters first -phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis." *American Journal of Physiology* 253: F644-647

Lewis, F.W., Adair, O., Rector, W.G., (1992). "Arterial vasodilation is not the cause for increased cardiac output in cirrhosis." *Gastroenterology* 1992; 102: 1024-1029

Lieberman, F.L., Denison, E.K., (1970) "The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites, renal sodium and retention in cirrhosis: the "overflow" theory of ascites formation." *Annals of the New York Acadademy of Science* 170: 202-206

Lieberman, F.L., Ito, S., (1969). "Effective plasma volume in cirrhosis with ascites: evidence that a decreased volume does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR) and a fall in GFR during drug induced diuresis." *Journal of Clinical Investigation* 48: 975-981

Lucena, M.I., Andrade, R.J., Tognoni, G., Hidalgo, R., de la Cuesta, F.S., Fraile, J.M., et al. (2002). "Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis." *European Journal of Clinical Pharmacology* 58: 435-440

Ludwig, D., Schädel, S., Brüning, A., Schiefer, B., Stange, E.F., (2000). "48-hour hemodynamic effects of octreotide on postprandial splanchnic hyperemia in patients with liver cirrhosis and portal hypertension." *Digestive Diseases and Sciences* 45: 1019-1027

Ludwig, D., Schwarting, K., (1998). "The postprandial flow is related to the severity of portal hypertension and liver cirrhosis." *Journal of Hepatology* 28: 631-638

Macgilchrist, A. J., Howes, L. G., (1991). "Plasma noradrenaline in cirrhosis: a study of kinetics and temporal relationship to ascites formation." *European Journal of Clinical Investigation* 21: 238-243.

Mathie, R. T., Alexander B., (1990). "The role of adenosine in the hyperaemic response of the hepatic artery to portal vein occlusion (the 'buffer response')." *British Journal of Pharmacology* 100(3): 626-30.

McMichael, J.,(1932). "The portal circulation: the action of adrenalin and posterior pituitary extract." *Journal of Physiology* 75: 241-236

Merkel, C., Marin, R., Sacerdoti, D., Donada, C., (1999). "Long-term results of a clinical trial with naldolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis." *Hepatology* 31: 324-329

Möller, S., (1998). „Systemic hemodynamics in cirrhosis and portal hypertension with focus on vasoactive substances and prognosis.“ Danish Medical Bulletin 45: 1-14

Möller, S., Bendtsen, F., (1995). “Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central arterial blood volume in cirrhosis.” Gastroenterology 109:1917-1925

Möller, S., Brinch, K., (1997). “Effect of octreotide on systemic, central and splanchnic hemodynamics in cirrhosis.” Journal of Hepatology 26: 1026-33

Möller, S., Christensen, E., Henriksen, J.H., (1997). "Continuous blood pressure monitoring in cirrhosis. Relations to splanchnic and systemic haemodynamics." Journal of Hepatology 27: 284-294

Möller, S., Hansen, E.F., Becker, U., Brinch, K., Henriksen, J.H., (2000). “Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients.” Liver 20: 51-59

Möller, S., Henriksen, J. H., (2001). „Cardiovascular Dysfunction in Cirrhosis: Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy.“ Scandinavian Journal of Gastroenterology 8: 785-791

Moneta, G.L., Taylor, D.C., Helton, W.S., Mulholland M.W., (1988). „Duplex ultrasound measurement of postprandial intestinal blood flow: effect of meal composition. Gastroenterology 95: 1294-301.

Morali, G.A., Sniderman, K.W., (1992). “Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites?” Journal of Hepatology 16:249-250

Moreau, R., Cailmail, S., Valla, D., Lebrec, D., (1997). “Hemodynamic response to a combination of terlipressin and octreotide in portal hypertensive rats.” Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1997; 11: 993-997

Navasa, M., Chest, J., Bosch, J., (1989). “Reduction of portal pressure by isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis.” Gastroenterology 96: 1110-1118

Nevens, F., Van Steenberghe, W., Yap, S.H., (1996). "Assessment of variceal pressure by continuous noninvasive endoscopic registration: a placebo controlled evaluation of the effect of terlipressin and octreotide." *Gut* 38:129-134

Orrego, H., Blendis, L.M., (1991). "Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in rats." *Gastroenterology* 80:546-556

Orrego, H., Medline, A., Blendis, L.M., (1979). "Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease." *Gut* 20: 673-679

Ozdogan, O., Atalay, H., (2008). "Role of echo Doppler ultrasonography in the evaluation of postprandial hyperemia in cirrhotic patients." *World Journal of Gastroenterology* 14(2): 260-264

Papper, S., (1958). "The role of kidney in Laennec's cirrhosis of the liver." *Medicine* 37 (4): 299-316

Piscaglia, F., Gaiani, S., (1999). "Doppler Evaluation of the effects of pharmacological treatment of portal hypertension." *Ultrasound in Medicine & Biology* 25: 923-932

Planas, R., Montoliu, S., Balleste, B., Rivera, M., Miguel, M., Masnou, H., et al. (2006). "Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4: 1385-1394

Poonwala, A., Nair, S.P., Thuluvath, P.J., (2000). "Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study." *Hepatology* 32 (4 Pt 1): 689-692

Pourcelot, L., (1974). "Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane." Peroneau, P., ed. *Velocimetrie ultrasonore Doppler*. Paris: INSERM 34, 780-785

Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., et al. (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varicies." *British Journal of Surgery* 60: 646-649

Rector, W.G., Adair, O., Hossack, K.F., Rainguet, S., (1990). "Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentration of atrial natriuretic factor." *Gastroenterology* 99: 766-770

Rector, W.G., Lewis, F., Robertson, A.D., (1990) "Renal sodium retention complicating alcoholic liver disease: relation to portosystemic shunting and liver function." *Hepatology* 12: 455-459

Rector, W.G., Robertson, A. D., Lewis, F.W., Adair, O.V., (1993). "Arterial underfilling does not cause sodium retention in cirrhosis." *American Journal of Medicine* 95: 286-95

Richter, S., Mücke, I., Menger, M.D., Vollmar, B., (2000). „Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response.“ *American Journal of Physiology (Gastrointestinal and Liver Physiology)* 279: G454-62

Rockey, D., (2006). "Pharmacologic therapy for gastrointestinal bleeding due to portal hypertension and esophageal varices." *Current Gastroenterology Reports* 8: 7-13

Sabba, C., Buonamico, P., (2001). "Haemodynamic effects of propranolol, octreotide and their combination during fasting and postprandial splanchnic hyperaemia in patients with cirrhosis." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18: 163-169

Sabba, C., Ferraioli, G., Genecin, P., Colombato, L., Groszmann, R.J., (1991). "Evaluation of postprandial hyperemia in superior mesenteric artery and portal vein in healthy and cirrotic humans: An operator-blind echo-Doppler study." *Hepatology* 13: 714-718

Sabba, C., Ferraioli, G., Buonamico, P., (1992). "A randomized study of propranolol on postprandial portal hyperemia in cirrhotic patients." *Gastroenterology* 102: 1009-1016

Sacerdoti, D., Merkel, C., Bolognesi, M., (1995). „Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics.“ *Gastroenterology* 108: 1152-1158

Sachdev, A., Duseja, A., (2003). "Decompressive shunts and hepatic encephalopathy." *Indian Journal of Gastroenterology* 22, Suppl 2: 21-24

Salandin V., Zussa, C., Risica, G., Michielon, P., Paccagnella, A., Simini, G., (1988). "Comparison of cardiac output estimation by thoracic electrical bioimpedance, thermodilution, and Fick methods." *Critical Care Medicine*, 16: 1157–1158

Sanyal, A., Bosch, J., (2008). "Portal hypertension and its complications." *Gastroenterology* 134: 1715-1728

Schneider, A.W., Kalk, J.F., Klein, C.P., (1999). "Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure." *Journal of Hepatology* 30:876-881

Schrier, R.W., (1988). "Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephritic syndrome, cirrhosis and pregnancy." *New England Journal of Medicine* 319:1065-1072

Schrier, R.W., (1990). "Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis." *Annals of Internal Medicine* 113: 155-159.

Schrier, R., Arroyo, V., Bernardi, M., Epstein, M., Henriksen, J.H., Rhodès, J., (1988). "Peripheral Arterial Vasodilation Hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis." *Hepatology* 8 (5): 1151-1157

Schuppan, D., Afdhal, N., (2008). "Liver cirrhosis." *Lancet* 371:838-851

Schwerk, W.B., Restrepo, I.K., Prinz, H., (1993). „Semi quantitative analysis of intrarenal doppler flow spectra in healthy adults." *Ultraschall in der Medizin* 14: 117-122

Shoemaker, W.C., Belzberg, H., Wo, C.C., Milzmann, D.P., Pasquale, M.D., Baga, L., Fuss, M., Fulda, G.J., Yarbrough, K., Van De Walter, J.P., Ferraro, P.J., Thangathurai, D., Murray, J.A., Demetriades, D., (1998). "Multicenter study of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients." *Chest* 114: 1643–1652

Seitz, H.K., Stickel, F., (2006). "Risk factors and mechanism of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress." *Biological Chemistry* 387: 349-360

Serste, T., Lebec, D., (2006) "Relationship between the degree of portal hypertension and the onset of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis." *Acta Gastroenterologica* 69: 355-360

Shung, K., Sigelmann, R., Reid, J.M., (1976). "Scattering of ultrasound by blood. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 23: 460-467

Sieber, C., Groszmann, R., (1992). "Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats." *Gastroenterology* 103: 235-239

Siringo, S., Piscaglia, F., Zironi, G., Sofia, S., Gaiani, S., Bolondi, L., (2001). "Influence of esophageal varices and spontaneous portal-systemic shunts on postprandial splanchnic hemodynamics." *The American Journal of Gastroenterology* 96: 550-556

Swan, K.G., Howard, M.M., Rocko, J.M., (1980). "Operative vasopressin and mesocaval shunting for portal hypertension." *Surgery* 87: 46-51

Taorel, P., Blanc, P., (1998). "Doppler study of mesenteric hepatic and portal circulation in alcoholic cirrhosis: Relationship between quantitative doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure." *Hepatology* 28 (10): 932-936

Taylor, K., Holland, M., (1990). "Doppler Ultrasound: Part 1. Basic Principles, Instrumentation, and Pitfalls." *Radiology* 174:297-307

Terry, J.D., Rysavy, J.A., Frick, M.P., (1992). "Intrarenal Doppler: characteristics of gin kidneys." *Journal of Ultrasound in Medicine* 11: 647-51

Thompson, W.P., Caughey, J.L., (1937). "Splenic vein pressure in congestive splenomegaly (Banti's syndrome)." *Journal of Clinical Investigation* 16: 571-572

US Department of Health and Human Services. National Center for Health Statistics. Series 13. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2005

Villaneuva, C., Lopez-Balaguer, J.M., (2004). "Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis." *Journal of Hepatology* 40: 757-65

Vorobioff, J., (2007). "Hepatic Venous Pressure in Practice: How, When and Why." *Journal of Clinical Gastroenterology* 41: 336-343

Vorobioff, J., Bredfeldt, J.E., (1984). "Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats." *Gastroenterology* 87: 1120-1126

Vorobioff, J., Bredfeldt, J. E., (1983). "Hyperdynamic circulation in portalhypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension." *American Journal Physiology* 244(1):G52-57

Vorobioff, J., Groszmann, R.J., Picabea, E., Gamen, M., (1996). "Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study." *Gastroenterology* 111(3); 701-709

Wadhawan, M., Dubey, S., Sharma, B.C., Sarin, S.K., (2006). "Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis, correlation with size of varices, bleeding, ascites and child status." *Digestive Diseases and Sciences* 51(12): 2264-2269

Wells, P.N., Skidmore, R., (1985). "Doppler developments in the last quinquennium." *Ultrasound in Medicine and Biology* 11(4):613-23

Wong, F., (2006). "The use of TIPS in chronic liver disease." *Annals of Hepatology* 5(1): 5-15

Wongcharatrawee, S., Groszmann, R., (2000). "Diagnosing portal hypertension." *Bailliere's best practice & research. Clinical Gastroenterology* 14(6): 881- 894

Yi, J.J., Fullwood, L., Stainer, K., Cowley, A.J., Hampton, J.R., (1990). "Effects of food on the central and peripheral haemodynamic response to upright exercise in normal volunteers." *British Heart Journal* 63: 22-25

Zironi, G., Rossi, C., (1996). "Short- and long-term hemodynamic response to octreotide in portal-hypertensive patients: a double blind controlled study." *Liver* 16: 225-234

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000468.htm> Zugriff am 23.06.2010

<http://www.medizin.uni-essen.de/cardio/ventrikulographie.html> Zugriff am 06.07.2010

7 Anhang

8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle ist das Herr PD Dr. med. Gunther Weitz, der mir freundlicherweise dieses interessante Thema zur Bearbeitung überlassen hat. Ich danke für die wertvollen Anregungen während meiner praktischen Tätigkeit und die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Diether Ludwig, ehemaligem Leiter der Abteilung für Gastroenterologie der Medizinischen Klinik I des UK-SH Campus Lübeck, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit an der Klinik. Frau Heidi Schlichting und Frau Angela Oldörp für die Hilfs- und Organisationsbereitschaft und die Schaffung eines freundlichen und netten Arbeitsklimas.

Mein Dank gilt in gleicher Weise Herrn Nicolai Andrees, mit dem ich gemeinsam alle Patienten und Probanden untersucht habe.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei den Patienten, die sich zur Teilnahme an den Untersuchungen bereit erklärt haben.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden sehr herzlich für ihre Unterstützung, insbesondere meinen Eltern, auf die ich mich immer verlassen kann.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Thomas Alexander Dienemann
Anschrift Kapuzinerstraße 31 80337 München
Geburtsdatum, -ort 27. Mai 1982 in München

Schulbildung

1988 - 1992 Besuch der Grundschule Planegg
1992 - 1997 Besuch des Pater-Rupert-Mayer-Gymnasiums in Pullach
1998 - 2000 Besuch der Savannah Country Day School in Savannah, Ga. USA
2000 - 2002 Besuch des Carl-Spitzweg-Gymnasiums in Germering
Abitur im Juni 2002

Hochschulstudium

2002 – 2008 Medizinstudium an der Universität zu Lübeck

Doktorarbeit

Oktober 2005 Universität Lübeck, Medizinische Klinik 1, Arbeitsgruppe

Lübecker Leberprojekt, Leiter: Herr PD Dr. med. Gunther Weitz.

Titel: Untersuchungen zur zentralen und splanchnischen Hämodynamik bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension

Famulaturen

Februar 2005	Thoraxchirurgie, Thoraxklinik Heidelberg
August 2005	Innere Medizin, Medizinische Notaufnahme, Universitätsklinikum Lübeck
September 2005	Innere Medizin, Intensivstation 11a, Universitätsklinikum Lübeck
Februar 2006	Thoraxchirurgie, Thoraxklinik Heidelberg
August 2006	Georgia Center for Digestive Diseases, Savannah, Ga. USA

Praktisches Jahr 2007/2008

Tertial 1	Innere Medizin, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Tertial 2	Chirurgie, Universitätsspital Zürich
Tertial 3	Neurochirurgie, Universitätsklinikum Lübeck