

**Endotoxin-Spiegel bei Implantation von Transjugularen
Intrahepatischen Portosystemischen Shunts:
Clearance und Zusammenhänge mit der portalen Hämodynamik**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Stefan Gansweid
aus Bielefeld
2013**

Angefertigt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Jonel Trebicka
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Zimmer

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.10. 2013

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

**FÜR ALEXANDRA,
DIEGO UND
JOHANNA**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einführung	9
1.1 Die Leberzirrhose und ihre Ätiologie	9
1.1.1 Pathogenese der Leberzirrhose	9
1.1.2 Komplikationen der Leberzirrhose	12
1.2 Pathophysiologie des portalen Hypertonus	13
1.3 Bakterielle Translokation von Endotoxinen bei Komplikationen der alkoholischen Leberzirrhose	17
1.4 TNF α und seine Rezeptoren	22
1.5 Komplikationen des portalen Hypertonus	25
1.5.1 Magenfundus- und Ösophagusvarizenblutungen	25
1.5.2 Aszites	27
1.5.3 Hepato-renales Syndrom	30
1.5.4 Spontane Bakterielle Peritonitis	31
1.6 Interventionelle Senkung des Pfortaderdruckes durch TIPS	33
1.7 Ziele dieser Arbeit	35
2. Methoden	36
2.1 Patientenkollektive	36
2.2 Studiendesign	37
2.3 Statistische Analyse	39

3. Ergebnisse	40
3.1 Klinische und biochemische Merkmale der Patienten	40
3.2 Hämodynamische Messungen	40
3.3 Endotoxinkonzentration bei TIPS Anlage und 14 Tage später	42
3.4 sTNF α -R Konzentrationen	48
4. Diskussion	54
5. Fazit	59
6. Zusammenfassung	60
7. Literaturverzeichnis	62
8. Danksagung	74
9. Lebenslauf	75

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
AP-1	Aktivator-Protein-1
BT	Bakterielle Translokation
CCL4	Tetrachlorkohlenstoff
CTGF	Connective Tissue Growth Factor/ Bindegewebs-Wachstumsfaktor
EGF	Epidermal Growth Factor/ Epidermaler Wachstumsfaktor
eNOS	Endotheliale NO-Synthetase
EZM	Extrazelluläre Matrix
GABA	Gamma-aminobutyric acid/ γ -Aminobuttersäure
HCC	Hepatocellular Carcinoma/ Hepatozelluläres Karzinom
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepato-renales Syndrom
HSC	Hepatic Stellate Cells/ Hepatische Sternzellen
HVPG	Hepato-venous Pressure Gradient/ Hepato-venöser Druckgradient
HZV	Herzzeitvolumen
IBO	Intestinal Bakterial Overgrowth/ Intestinale bakterielle Überwucherung
IFN γ	Interferon γ
Il-1 – Il-10	Interleukin-1 - Interleukin-10
iNOS	Induzierbare NO-Synthetase
INR	International Normalized Ratio/ International genormtes Verhältnis
JNK	C-jun-N-terminale Kinase
LBP	LPS-bindendes-Protein
LPS	Lipopolysaccharide

MELD	Model of Endstage Liver Disease/ Model für Lebererkrankungen im Endstadium
MLCP	Myosin leichte Ketten Phosphatase
MLK	Mesenteriale Lymphknoten
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid/ Messenger Ribonukleinsäure
MTX	Methotrexat
NFκB	Nucleärer Faktor Kappa B
NO	Stickstoffmonoxid
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PDGF	Platelet Derived Growth Factor/ Von Thrombozyten stammender Wachstumsfaktor
PVV	Portal Venous Velocity/ Pfortader Flußgeschwindigkeit
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rHDL	Gereinigtes HDL
RhoA	Ras Homolog Gene Family member A
SBP	Spontane Bakterielle Peritonitis
SNS	Sympathisches Nervensystem
sTNFα-R55	Soluble/ Löslicher Tumornekrosefaktor α Rezeptor p55
sTNFα-R75	Soluble/ Löslicher Tumornekrosefaktor α Rezeptor p75
TGF α/β	Tumor Growth Factor α/β/ Tumor Wachstumsfaktor α/β
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TLR-4	Toll-Like Rezeptor-4
TNFα	Tumornekrosefaktor α
TNFα-R55	Tumornekrosefaktor α Rezeptor p55
TNFα-R75	Tumornekrosefaktor α Rezeptor p75

1. Einführung

1.1.1 Die Leberzirrhose und ihre Ätiologie

Der Name „Leberzirrhose“ geht auf den französischen Erfinder des Stethoskops, Kliniker und Pathologen Laennec (1781-1826) zurück. Er beschrieb damit Relief und Farbe des Organs eines Verstorbenen (gr. *kirrhos* = zitronengelb) (Roguin, 2006). Der Begriff hat sich bis heute gehalten. Immer noch wird die Leberzirrhose - zumindest zum Teil - durch ihre Morphologie definiert. Eine für die Therapie wichtige Einordnung erfolgt über die Ursache der Leberzirrhose. In Europa und Nordamerika sind Alkoholabusus und chronische Virushepatitiden führend. Daneben gibt es andere Ursachen mit regionaler Häufung (s. Tab. 1) (Ramadori, 2004). Die Mortalität der Leberzirrhose ist hoch, unabhängig von Ihrer Ätiologie. Grund dafür sind die Komplikationen, die mit der Verschlechterung der Leberfunktion (Gerinnungsstörungen, hepatische Enzephalopathie, Infektionsneigung) einhergehen; vor allem der portale Hypertonus, der zu Ösophagusvarizenblutungen, Aszites und Spontaner bakterieller Peritonitis führt – beide Komplikation enden oft tödlich. Die Leberzirrhose ist die häufigste zum Tode führende Folge der Alkoholkrankheit. 2005 starben in Deutschland 9250 Menschen an ihr, das sind 56 % aller Alkoholtoten. Die Mortalität lag bei 9,9:100.000. (Rübenach, 2007).

1.1.1 Pathogenese der Leberzirrhose

Makroskopisch unterscheidet man eine mikro- und makronoduläre Leberzirrhose. Bei diesen sind je nach Typ kleine (< 3 mm) oder grobe (bis mehrere cm) Knötchen (noduli) erkennbar, die durch erhöhte Produktion sowie verminderten Abbau extrazellulärer Matrix (EZM) entstehen. Eine typische Ätiologie für die mikronoduläre Leberzirrhose ist der Alkoholabusus; virale Hepatitiden führen eher zur makronodulären Form (Denk, 2004).

Auch in der gesunden Leber sind Produktion und Abbau der EZM im Gleichgewicht. An diesen Prozessen nehmen hepatische Sternzellen, Makrophagen, portale Fibrozyten und neutrophile Granulozyten teil. Der gesteigerte Aufbau der EZM, Fibrosierung genannt, wird als Vorstufe der Leberzirrhose gesehen. Da die azinäre Struktur der Leber nicht verändert wird, schränkt eine Leberfibrose die Leberfunktion noch nicht ein (Arthur, 1994; Arthur, 1995a; Arthur, 1995b).

Toxisch	Alkohol Arzneimittel (z.B. CCl ₄ , MTX)
Infekt bedingt	Viral (Hepatitis –B, -C, -D)
Autoimmun	Autoimmune (lupoide) chronische Hepatitis
Erkrankungen der Gallenwege	Stenose Choledocholithiasis (sekundär biliäre Zirrhose) Primär sklerosierende Cholangitis Primär biliäre Zirrhose
Stoffwechselerkrankungen	Morbus Wilson Hämochromatose α – 1 Antitrypsin Mangel Glycogenose Typ IV Mukoviszidose Tyrosinose, etc.
Vaskuläre Lebererkrankungen	Budd-Chiari-Syndrom, Rechtsherzinsuffizienz konstriktive Perikarditis
Kryptogene Zirrhose	

Tabelle 1: Ätiologie der Leberzirrhose geordnet nach Erkrankungsursachen (modifiziert nach Ramadori, 2004)

Matrixproduzenten sind die hepatischen Sternzellen (HSC), die von Cytokinen (z.B., TGF α / β , EGF, PDGF) und Toxinen aktiviert werden können. Durch die Aktivierung kommt es zu einer Transdifferenzierung der HSC zu Myofibroblasten. Sie bekommen so die Fähigkeit zur Chemotaxis, stärkerer Proliferation und Fibrogenese, Kontraktilität, zum Abbau von Matrix und vermehrter Cytokinsekretion (PDGF, TGF β , CTGF, Endothelin-1, IL-10/IL-8, u.a.). Zusätzlich werden verstärkt Rezeptoren exprimiert. Der „platelet derived growth factor“ (PDGF) als potentester Effektor der HSC- Aktivierung wird bei Lebererkrankungen von eben diesen autokrin produziert. TGF β moduliert am stärksten die Genexpression der Sternzellen und bewirkt einen Wechsel von den nichtfibrillären Kollagenen (Typ IV, VI, XIV) zur vermehrten Produktion der fibrillären Kollagene Typ I, III und weiterer EZM Proteine. Auch der Tumornekrosefaktor α (TNF α) und Endotoxine, die im Mittelpunkt der Arbeit stehen verstärken die Fibrosierung (Lee und Friedman, 2011) (s. Abb. 1).

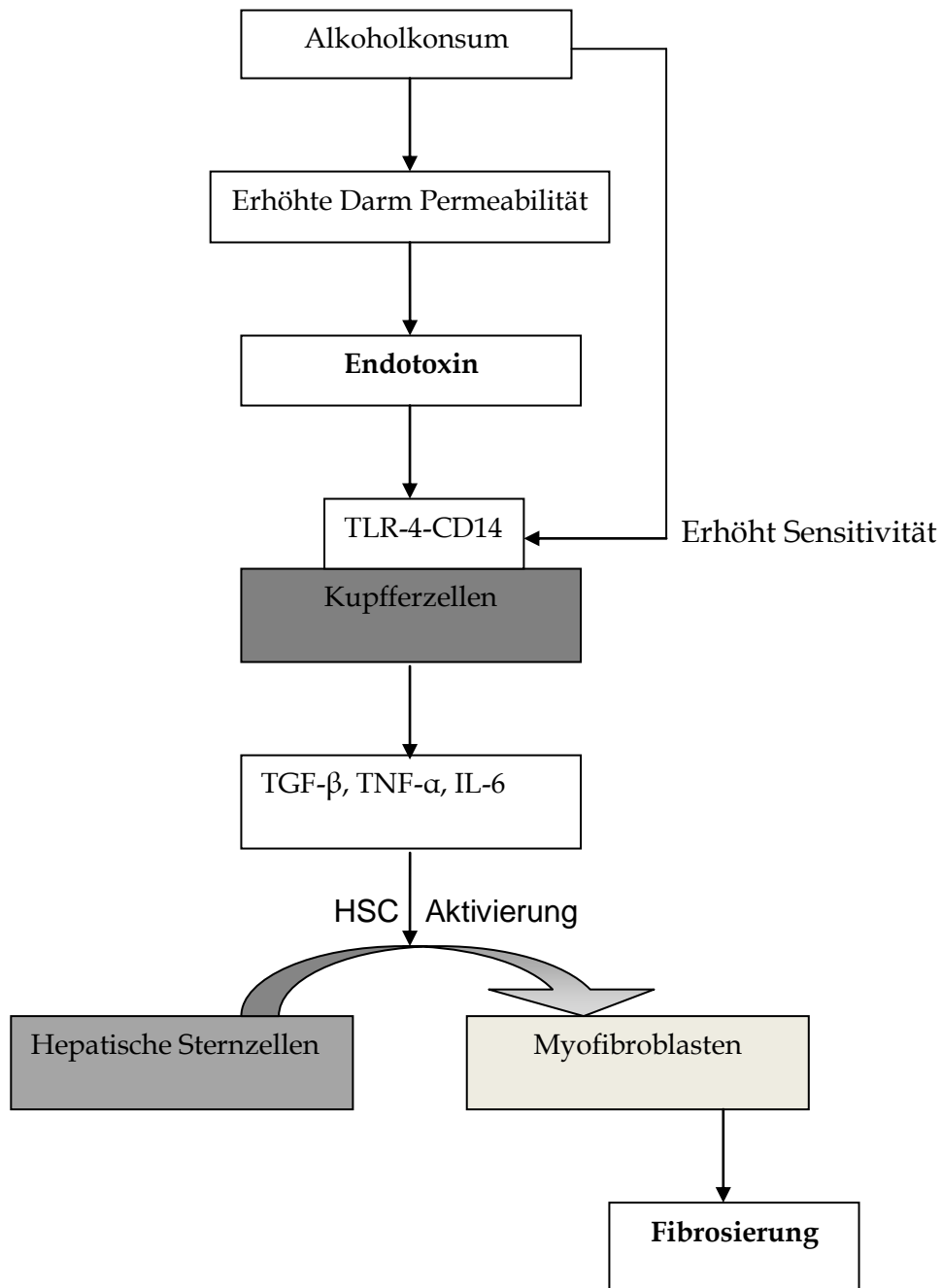


Abbildung 1: Schematische Darstellung wie Endotoxinämie zur Fibrosierung der Leber führt (vereinfacht nach Bataller und Brenner, 2005)

Den morphologischen Übergang von der Leberfibrose zur Zirrhose bilden die Regeneratsknoten. Die EZM formiert sich unter Zerstörung der Portalfelder zu Pseudolobuli, die durch Bindegewebssepten getrennt sind. Außer den kontraktilen Myofibroblasten sind portale und aus dem Knochenmark stammende Myofibroblasten an der Bildung von Kol-

lagenen und Fibronektin beteiligt. Die Matrixkomponenten engen mit wachsendem Volumen Lebergefäße ein, lagern sich als Pseudobasalmembran vor die Fenestra der Sinusendothelzellen im Disse'schen Raum und schränken damit die Clearance von Makromolekülen und die Aufnahme von Nährstoffen aus dem Portalblut ein. Der Mechanismus der chronischen Leberschädigung führt unabhängig von der Ätiologie zum Parenchymzelluntergang (Nekrosen und Apoptosen).

Bakterien oder Bakterienbestandteile aktivieren die Kupfferzellen zur Produktion von TNF α , der sowohl zum Zelluntergang als auch zur Proliferation der Hepatozyten führen kann – je nach Quantität und Qualität des einwirkenden Agens. Sowohl Zelluntergang als auch -vermehrung werden über den TNF α Rezeptor p55 (TNF α -R55) induziert, der intrazellulär die fas-associated death domain (FADD) aktiviert. So kommt es nachfolgend erstens zur Apoptose durch Caspasen; zweitens induziert TNF α über C-jun-N-terminale Kinase und Aktivator-Protein-1 (AP-1) entweder die Proliferation oder bei anhaltender Induktion von AP-1 die Apoptose von Hepatozyten. Das AP-1 kann auch parallel über den Nucleären Faktor Kappa B (NF κ B) aktiviert werden. (Schattenberg et al., 2006).

1.1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Die häufigste Komplikation der Leberzirrhose ist der portale Hypertonus, der erhöhte Druck in der Pfortader (Grace, 1997), um den es auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit geht. Durch den erhöhten Druck bilden sich Umgehungskreisläufe um die Leber. Besonders gefährlich sind Ösophagus- und Fundusvarizen. Deren Blutungen führen oft zum Tod. Zudem entwickeln sich Splenomegalie mit anschließender Panzytopenie, Aszites und unter Umständen ein Hepato-renales Syndrom oder eine Hepatische Enzephalopathie.

Mit fortschreitendem Umbau der Leberstruktur nimmt die Synthese von Proteinen in der Leber stetig ab. Die Folgen sind Gerinnungsstörungen, fehlende Entgiftung, sowie insuffiziente Synthese von Albumin. Klinisch zeigt sich dies in erhöhter Blutungsneigung, der Ausbildung von Aszites durch den erniedrigten onkotischen Druck und portalen Hypertonus, sowie in hepatischer Enzephalopathie; im Endstadium entwickeln die Patienten ein chronisches Leberversagen.

Leberzirrhosepatienten haben zudem ein erhöhtes Risiko, an einem hepatozellulären Karzinom (HCC) zu erkranken. Das kumulative Risiko liegt unabhängig von der Ätiologie bei 2-7 % (Schuppan und Afdhal, 2008). So entwickeln ca. 5-15 % der Patienten mit alkoholischer Zirrhose ein HCC – ca. 85 % der HCC Patienten leiden an einer Zirrhose (Moradpour, 2006).

1.2 Pathophysiologie des portalen Hypertonus

Der physiologische Druck des portal-venösen Blutes beträgt 4-6 mmHg. Steigt der Druck über 10 mmHg, liegt ein portaler Hochdruck vor (Boyer et al., 1977).

Beim portalen Hypertonus wird nach prä-, post- und hepatischen Ursachen unterschieden. Der prähepatische Hypertonus ist meist Folge einer Thrombose der Vena porta. Der posthepatische portale Hochdruck geht in den meisten Fällen auf Rückstau des Blutes bei dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz zurück, aber auch eine Pericarditis constrictiva kommt als Ursache in Frage.

Der intrahepatische portale Hypertonus kann noch in eine prä-, post- und sinusidale Form unterteilt werden. In Nordafrika ist die Schistosomiasis häufigster Auslöser eines präsinusoidalen Hypertonus (Burroughs, 1993). In Mitteleuropa ist diese Form des portalen Hypertonus vergleichsweise selten und geht dann auf eine Sarkoidose, primär biliäre Zirrhose, kongenitale Leberfibrose oder den idiopathischen portalen Hypertonus zurück. Die postsinusoidale Form entsteht durch Thrombosen der Lebervenen bei der Lebervenenverschlusskrankheit und dem Budd-Chiari Syndrom. Diese Erkrankung wird manchmal zu den posthepatischen Formen des portalen Hypertonus gezählt. Die klassische Ursache des sinusoidalen portalen Hochdruckes ist die Leberzirrhose (Denk, 2004).

Nach dem Ohmschen Gesetz lässt sich der Druck des durch die Vena Porta strömenden Blutes nach der Formel $p = Q \times R$ errechnen. Dabei beschreibt Q den intrahepatischen Blutfluss und R den Strömungswiderstand. Ein hoher Druck kann also durch erhöhten Blutfluss in der Pfortader oder erhöhten Strömungswiderstand in der Leber entstehen. Beim fortgeschrittenen zirrhotischen portalen Hochdruck kommt beides durch zwei pathophysiologische Mechanismen zusammen, die als Forward Flow und Backward Flow Theorie formuliert wurden (Bosch und Garcia-Pagan, 2000) (s. Abb. 2).

Die Backward Flow These beschreibt eine Stauung des portalen Blutes am erhöhten Gefäßwiderstand in der Leber. Histologische Schnitte, die die morphologischen Veränderungen der Leberzirrhose darstellen, lassen eine rein mechanische Erhöhung des Widerstandes vermuten: Die EZM-Ablagerungen und Regeneratsknoten komprimieren die Gefäße. Zusätzlich kommt es im Zuge der Entzündungsreaktion zu funktionellen Veränderungen, z.B. zur vermehrten Produktion und dem vermehrten Umbau von Sternzellen zu Myofibroblasten (Shibayama und Nakata, 1985). Diese kontraktilen Zellen erhöhen durch aktive Verengung der Sinusoide den Gefäßwiderstand (Kawada et al., 1993). Desweiteren zeigten Gupta et al. im Mausmodell, dass der Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) bei einer Zirrhose unzureichend verfügbar ist (Gupta et al., 1998). Der niedrige NO-Spiegel beruht zum einen auf der geringen Bildung und Aktivierung der endothelialen NO-Synthetase (eNOS) durch Akt und zum anderen auf einer erhöhten Hemmung der eNOS durch Caveolin 1 in sinusoidalen Epithelzellen (Shah et al., 1999; Morales-Ruiz et al., 2003). Auch eine erhöhte Aktivität von RhoA und eine verringerte Aktivität der Superoxiddismutase spielen hier eine Rolle (Laufs und Liao, 1998). RhoA ist eine GTPase, die unter anderem die Relaxation glatter Muskelzellen hemmt und zur Gefäßkonstriktion führt und so den Gefäßwiderstand erhöht. RhoA wird über einen G-Protein-gebundenen Rezeptor durch Vasopressoren aktiviert. RhoA hemmt durch Aktivierung der Rho-Kinase die Myosin leichte Ketten Phosphatase (MLCP) (Somlyo und Somlyo, 2000; Sakurada et al., 2001; Uehata et al., 1997). Zusätzlich regulieren beide Enzyme die Expression und die Aktivierung der eNOS herunter (Laufs und Liao, 1998; Ming et al., 2002; Rikitake und Liao, 2005). Experimentell konnte gezeigt werden, dass die Expression sowohl von RhoA als auch der Rho-Kinase in HSC und hepatischen glatten Muskelzellen von Ratten mit Leberzirrhose erhöht ist (Trebicka et al., 2007; Zhou et al., 2006). In der Pathogenese der Leberzirrhose spielen RhoA und Rho-Kinase eine Rolle bei der Aktivierung und Kontraktion der HSC (Kato et al., 1999; Lee et al., 2005; Mizunuma et al., 2003; Murata et al., 2001; Murata et al., 2003).

Mehrere Studien zeigen eine Korrelation von Endotoxin- und TNF α Konzentration auch unabhängig von portaler Hypertension und Leberzirrhose (Deitch et al., 1994; Mainous et al., 1995; Spinaz et al., 1992). Bei beiden Krankheitsentitäten wurden mehrfach erhöhte TNF α Spiegel nachgewiesen (Aller et al., 2005; Chu et al., 1997; Tazi et al., 2005). Die Produktion von TNF α durch Monozyten und der Zelluntergang von Hepatozy-

ten korrelieren (Streetz et al., 2000). Ein Einfluss von TNF α auf den portalen Hypertonus und die eNOS konnte experimentell nachgewiesen werden. Nach Applikation von TNF α -Antikörpern bzw. -Inhibitoren fallen die Spiegel von eNOS und NO und der Blutdruck im Splanchnikusgebiet (Lopez-Talavera et al., 1995; Lopez-Talavera et al., 1996). Die Applikation von Endotoxinen führten zu einer höheren TNF α Produktion.

Neben der verstärkten Expression führen verschiedene Faktoren zu einer höheren Aktivierung der eNOS. Stimulierend wirken Phosphorylierung über Akt (Dimmeler et al., 1999; Fulton et al., 1999), Kofaktoren wie das durch TNF α induzierte Tetrahydrobiopterin (Wiest et al., 1999) und Hitzeschockprotein 90 (Ai et al., 2003; Schmidt und Alp, 2007) sowie Hormone aus der Klasse der Endocannabinoide und Adrenomodulin (Batkai et al., 2001; Domenicali et al., 2005; Genesca et al., 1999). Auch die weiter oben besprochenen Enzyme RhoA und Rho-Kinase treten in den extrahepatischen Gefäßen in geringeren Konzentrationen auf (Hennenberg et al., 2006).

Der portale Hochdruck und die portale Vasodilatation führen systemisch zu einer relativen Hypovolämie und der Aktivierung vasokonstriktorischer Systeme (RAAS, Sympathikus). Die Nieren resorbieren verstärkt Natrium und Wasser zurück. Das Splanchnikusgebiet und Teile des systemischen Kreislaufes bleiben dilatiert – möglicherweise wegen der beschriebenen Dysregulation im RhoA-Rho-Kinase Signalweg (Hennenberg et al., 2006). So entsteht die sogenannte „hyperdynamie Zirkulationsstörung“, bei der das Herz nur durch ein erhöhtes HZV die Versorgung der Peripherie sicherstellen kann (Møller und Henriksen, 2005).

Diese vermehrte Belastung des Herzens führt zur zirrhotischen Kardiomyopathie. Die damit einhergehende insuffiziente Herzleistung ist im frühen Stadium vermutlich durch den erniedrigten peripheren Widerstand asymptotisch, kann aber bei Belastung nachgewiesen werden (Liu et al., 2006; Pozzi et al., 1997). Die Arterien der zentralen Organe Niere und ZNS konstringieren im Zuge der Sympathikusaktivierung, es kommt zu einer Minderversorgung. Die Komplikationen sind Hepato-renales Syndrom und Hepatische Enzephalopathie. Nach Krag et al. ist die Pumpfunktion des Herzens ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung des Hepato-renalen Syndroms (Krag et al., 2010).

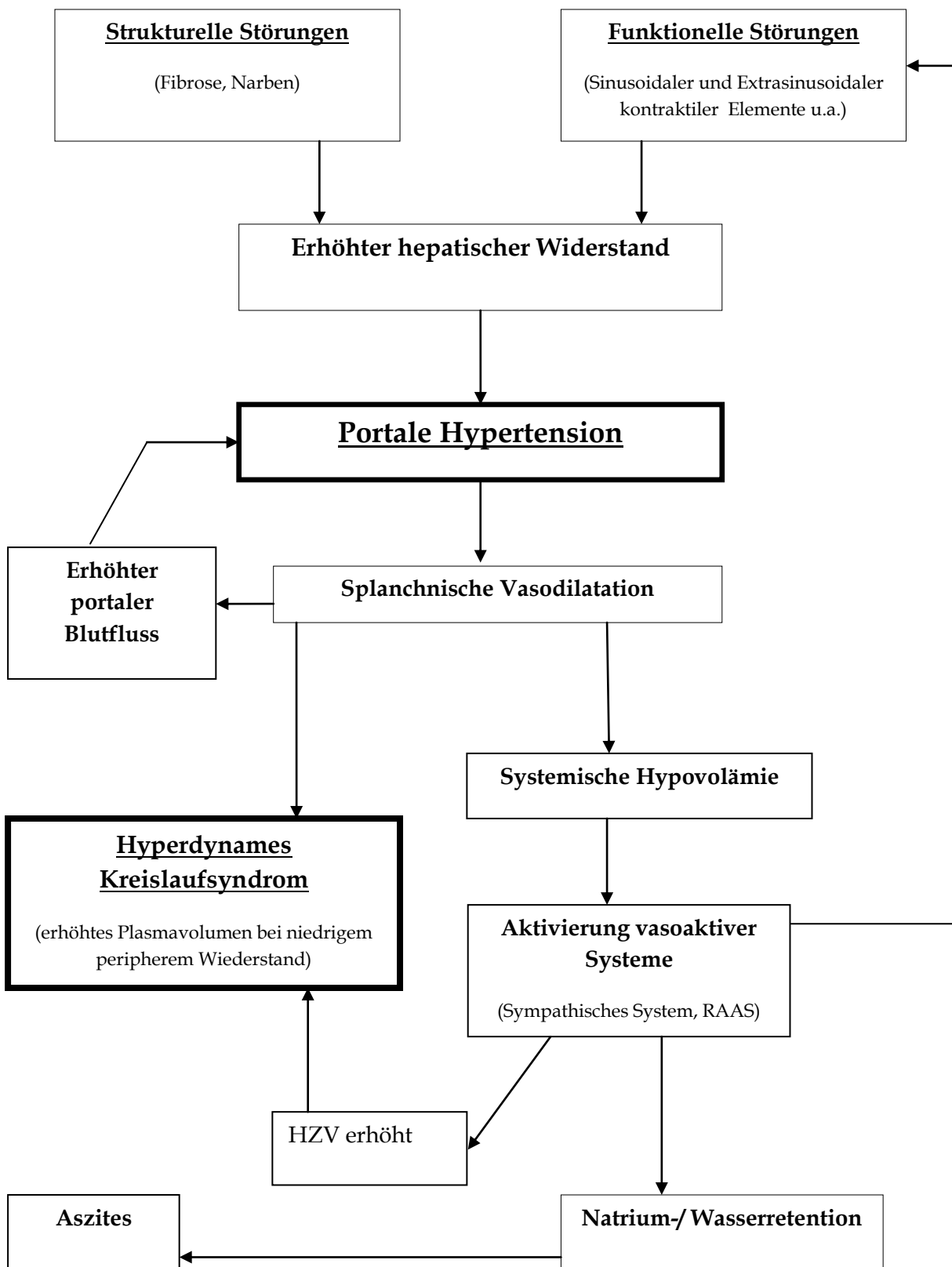


Abbildung 2: Pathophysiologie der portalen Hypertonie und des hyperdynamen Kreislaufsyndroms beschrieben durch „Backward-Flow-Theorie“ und „Forward-Flow-Theorie“ (Bosch und Garcia-Pagan, 2000)

1.3 Bakterielle Translokation von Endotoxinen bei Komplikationen der alkoholischen Leberzirrhose

Endotoxine (syn. Lipopolysaccharide /LPS) bilden die äußere Hülle gramnegativer Bakterien und dienen dem Schutz vor Fremdeinwirkung. Sie sind aus drei Elementen aufgebaut: Lipid A, R-Antigen und O-Antigen. Alle drei Anteile sind in Ihrem Aufbau variabel und tragen so beispielsweise zur Immunität gegenüber der Körperabwehr bei. Lipid A ist der biologisch wichtigste Teil, er dient der Verankerung und ist für die Pathogenität verantwortlich. Nach Erkennung und Bindung an das LPS-Binding-Protein (LBP) und dann CD14 führen Endotoxine in der Leber über den TLR-4-Rezeptor von Kupfferzellen zur Produktion von proinflammatorischen Cytokinen (TNF α , Il-1 u.a.). So aktivieren sie beispielsweise über den MyD88 Signalweg und NF- κ B die Genexpression inflammatorischer Cytokine wie z.B. TNF α (s. Abb. 3; Soares et al., 2010). Diese führen in ausgeprägtesten Fall zum septischen Schock (Trent et al., 2006). Desweiteren enthemmen Endotoxine nach Bindung an TLR-4 die Aktivierung der HSC durch TGF β , indem inhibitorische Rezeptoren (Bambi, BMP) runter reguliert werden. So fördert eine portale Endotoxinämie eine anhaltende Fibrosierung der Leber (Seki et al., 2007). Am Mausmodell konnte dies nachgewiesen werden: LBP-, CD14- und TLR-4- Knock-Out Mäuse entwickeln keine alkoholische Leberzirrhose. Die hohen Endotoxinkonzentrationen bei alkoholischer Leberzirrhose entstammen der gramnegativen Darmflora. 1979 führten Berg und Garlington den Begriff „Bakterielle Translokation“ (BT) ein – zunächst für das Durchwandern von Darmbakterien in mesenteriale Lymphknoten und andere Organe. Durch Wiest et al. wurde die Definition später auf Bakterienbestandteile wie z.B. Endotoxine ausgeweitet (Wiest und Rath, 2003).

Als Ursachen der BT kommen verschiedene Mechanismen in Frage: Bakterielle Überwucherung (intestinal bacterial overgrowth, (IBO)), Schäden in der Darmbarriere, verlangsamte Darmpassage und eine geschwächte Immunabwehr. So wurde eine hohe Rate von BT beschrieben im Zusammenhang mit schweren Krankheiten z.B. akuter Pankreatitis und Morbus Crohn, Verbrennungen und hämorrhagischem Schock (Wiest und Rath, 2003).

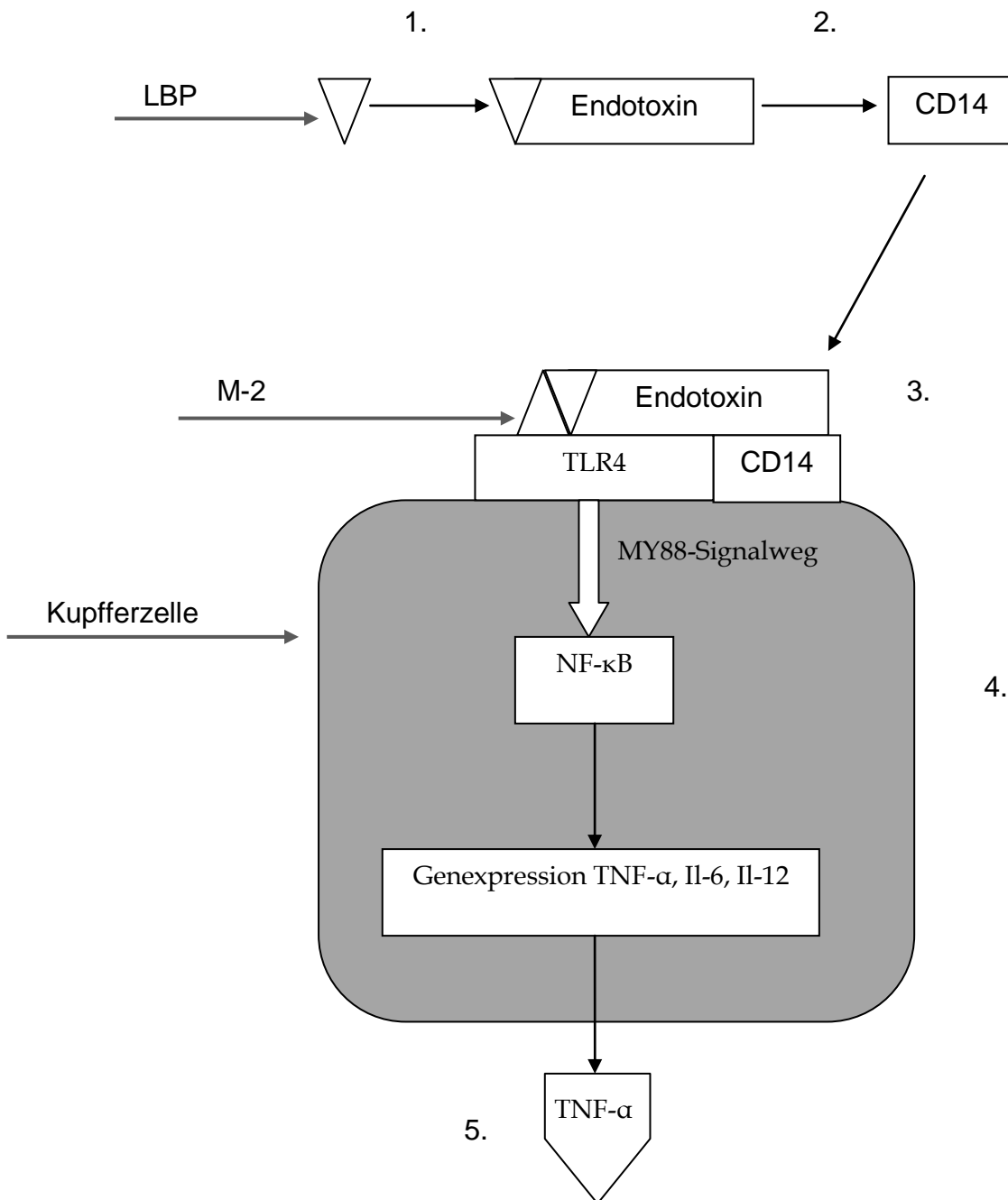


Abbildung 3: Schematische Darstellung wie Endotoxin zur Produktion von TNF α führt. Zunächst wird es im Blut durch das LPS-binding-Protein gebunden (1.) oder bei einer Sepsis von diesem aus der Bakterienwand getrennt. LBP transportiert Endotoxine zum CD14 (2.), einem löslichen oder membrangebundenen Protein, das Endotoxine über M-2 an TLR4 bindet (3.). Nach Fusion des TLR4-LPS Komplexes mit einem weiteren TLR4 (nicht dargestellt) kommt es über den MyD88 Signalweg und NF-κB zur Expression von TNF α Effektorgenen (4.) und zur Produktion von TNF α (5.) (Soares et al., 2010).

Bei der Leberzirrhose begünstigt intestinale Dysmotilität durch eine verstärkte Aktivierung des SNS eine bakterielle Überbesiedlung des Darmes (Perez-Paramo et al., 2000). Varizenblutungen und Aszites sind außerdem als Risikofaktoren für Bakterien-, bzw. Endotoxintransfer beschrieben (Deschenes und Villeneuve, 1999; Fernandez et al., 2002; Wiest und Rath, 2003; Yoshida et al., 1993).

Alkohol ist wie beschrieben in Europa das häufigste Agens, das zur Endotoxinämie führt. Chronischer Alkoholabusus begünstigt gastrointestinale Dysmotilität und somit IBO. Durch den Alkoholabbau im Darm entsteht zudem eine Dysfunktion der Darmmukosa. Alkohol wird von epithelialen und bakteriellen Alkoholdehydrogenasen zu Acetaldehyd abgebaut. Da die Kapazität im Darm zum weiteren Abbau zu Acetat weit niedriger ist, akkumuliert Acetaldehyd. Dort zerstört Acetaldehyd die Struktur der epithelialen Tight Junctions. Ethanolkonzentrationen von über einem Prozent können ebenfalls zur Lösung der Tight Junctions führen. Die Permeabilität für Endotoxine und andere Makromoleküle wird so erhöht. Die Endotoxine werden im Gesunden von Kupfferzellen phagozytiert, ein weiterer Mechanismus, der durch Alkohol gestört wird. So entweichen den Kupfferzellen mehr Endotoxine als im Gesunden und gelangen in den peripheren Kreislauf. (Rao, 2009)

Im Blut fördert Alkohol die Sensibilisierung gegen LPS, z.B. indem er die Produktion von LBP und CD14 anregt. (Rao 2009). Auch die vom TLR4 aktivierte Signalkaskade wird von Alkohol verändert im Sinne einer ausgeprägteren Produktion von pro-inflammatorischen Cytokinen (Mandrekar und Gyongyi, 2009).

Verschiedene Autoren berichten, dass Patienten mit Leberzirrhose verglichen mit Lebergesunden etwa zehnmal öfter eine Bakteriämie entwickeln (Thulstrup et al., 2000) und erhöhte Endotoxinspiegel im peripheren Blut vorweisen (Lin et al., 1995). Eine andere Studie konnte erhöhte LPS-Konzentration im Blut nur bei fortgeschrittener Zirrhose belegen (Cirera et al., 2001). Vor über zwanzig Jahren maßen Lumsden et al. Gradienten sowohl zwischen portal-venöser und peripher-venöser als auch zwischen hepato-venöser und peripher-venöser Endotoxinkonzentration. Möglich war dies durch ein neues Verfahren, das 1978 entwickelte limulus amoebocyte lysate based chromogenic endpoint assay, das eine LPS-Blutkonzentration von 10-15 pg/ml nachwies. Bisherige Studien mit Endotoxinnachweis auf der Basis eines Assays auf Gelbasis wiesen lediglich

Konzentrationen über 125 mg/ml nach. Die Blutproben wurden Patienten mit Varizenblutungen im Rahmen einer laparoskopischen splenorenenalen bzw. portocavalen Shunt Operation entnommen. Das portal-venöse Blut gewann man durch Punktion der V. porta über den Zufluss von V. lienalis und V. mesenterica superior. Das periphere Blut wurde in der Armbeuge entnommen. Die Endotoxämie im peripheren Blut während der Operation war signifikant niedriger als im portalen Kreislauf. Bei einigen Patienten wurde zum Vergleich der prä- bzw. postoperative periphere Endotoxinspiegel gemessen, der tendenziell niedriger war als der zentrale (Lumsden et al., 1988).

Dieselbe Studie untersucht das Verhältnis von hepato-venöser zu peripherer Endotoxinkonzentration. Die Blutentnahme fand im Rahmen einer Kontrollangiographie an der V. hepatica und der V. cava inferior bzw. V. iliaca comunis statt. Alle Patienten hatten in der Vergangenheit einen portocavalen bzw. splenorenenalen Shunt implantiert bekommen. Hier ließ sich ein signifikant höherer Endotoxinspiegel im hepato-venösen Blut feststellen. Dies wird als Beweis für die gastrointestinale Herkunft der Bakterienbestandteile gesehen und lässt eine Filterfunktion der Leber oder der Lunge vermuten (Lumsden et al., 1988).

Einige Studien zeigen Zusammenhänge zwischen erhöhter Endotoxinkonzentration und Entstehung wie auch Komplikationen der Leberzirrhose. Endotoxine sind wie beschrieben Liganden des Toll-Like Rezeptors 4 (TLR-4), der an HSC und Kupfferzellen exprimiert wird.

Wie in Abschnitt 1.2 erwähnt, tragen Endotoxine über den TNF α Signalweg und die eNOS zum erhöhten portalen Blutfluss bei. Die Induktion der eNOS bleibt nicht auf das Portalgebiet beschränkt, sondern kann auch in der systemischen Peripherie nachgewiesen werden (Hennenberg et al., 2008; Thalheimer et al., 2005). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Ratten mit BT und Aszites einen signifikant niedrigeren MAD und stärkere vaskuläre Hypokontraktilität entwickelten. Dies korrelierte mit einem erhöhten TNF α und NO Spiegel (Wiest et al., 1999). Erste Studien weisen auf die Darmflora als neuen Ansatzpunkt für eine medikamentöse Therapie des portalen Hypertonus hin; die selektive Dekontamination hatte einen positiven Einfluss auf die hyperdynamische Zirkulationsstörung (Rasaratnam et al., 2003; Vlachogiannakos et al., 2009).

Neben dem Anteil an hämodynamischen Komplikationen der Leberzirrhose spielt BT eine Rolle in der Entwicklung einer Spontanen Bakteriellen Peritonitis (SBP). Die Details sind aber noch nicht bekannt. Korrelationen zwischen BT und SBP wurden nachgewiesen, hingegen entwickelt nur ein Teil der Patienten mit BT eine SBP (Garcia-Tsao, 2001). Die positiven Ergebnisse der Darmdekontamination mit nicht resorbierbaren oralen Antibiotika als SBP Prophylaxe geben einen indirekten Hinweis auf einen Zusammenhang (Gines et al., 1990; Grange et al., 1998; Rimola et al., 1985; Soriano et al., 1992;).

Perez-Paramo et al. bewiesen, dass durch eine unselektive β -adrenerge Blockade mit Propranolol BT verringert werden kann (Perez-Paramo et al., 2000). Neben der Senkung des portalen Hochdrucks verringert Propranolol die intestinale Hypomotilität, die durch den erhöhten Sympatikotonus aufrecht erhalten wird. Gegenüber Placebo waren bei Propranolol-behandelten Ratten ein signifikant kürzerer Darmtransit, weniger IBO und BT nachweisbar. Einen Zusammenhang zwischen portalem Hochdruck und BT konnte diese Studie nicht nachweisen (Perez-Paramo et al., 2000).

Das High Density Lipoprotein (HDL) ist ein neuer Ansatzpunkt zur Behandlung der portalen Hypertonie. HDL haben neben ihrer Transportfunktion multiple anti-inflammatorische Funktionen. Patienten mit Leberzirrhose weisen erniedrigte HDL Spiegel auf (Cicognani et al., 1997). Schon 1996 konnte gezeigt werden, dass HDL in Ratten in vivo sowohl die Resistenz gegen LPS als auch die TNF α Produktion reduziert (Levine et al., 1993). Ramirez et al. griffen dies auf und fanden heraus, dass gereinigtes HDL (rHDL) Ratten mit Aszites vor einer Endotoxin induzierten systemischen Hypotension schützt und den TNF α Spiegel senkt (Ramirez et al., 2004). In einer Folgestudie konnten unterschiedliche Effekte von HDL bei Ratten mit Zirrhose gezeigt werden: Neutralisierung von Endotoxinen, Erniedrigung der Mortalität, von TNF α , iNOS, und Wiederherstellung der eNOS. Außerdem führte die Gabe von rHDL ohne vorherige LPS-Gabe zur Verminderung des portalen Drucks (Thabut et al., 2007). Diese Studien wie auch andere genannte zeigen, dass TNF α großen Anteil an den negativen Auswirkungen der Endotoxine hat.

1.4 TNF α und seine Rezeptoren

Das Cytokin TNF α ist als Mediator an der physiologischen Apoptose erkrankter Zellen beteiligt und entfaltet unterschiedliche Wirkungen bei Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, Infektionen und malignen Erkrankungen. Wie bereits erwähnt spielt TNF α eine Rolle in der Pathogenese der Leberzirrhose und des portalen Hochdruckes (Streetz et al., 2000; Yin et al., 1999). TNF α ist im Blut von Patienten mit Leberzirrhose signifikant erhöht. Genesca et al. zeigten bei einer Studie an Patienten vor Lebertransplantation, dass besonders Patienten mit Aszites einen hohen TNF α Spiegel in Blut und mesenterialen Lymphknoten (MLK) vorweisen. Anhand der mRNA in Gewebeproben der MLK konnten sie auch eine stärkere lokale Produktion nachweisen (Genesca et al., 2003).

TNF α wird von aktivierten Makrophagen, T-Zellen und Monozyten produziert. Er wirkt über zwei Rezeptoren, nach ihrem spezifischen Gewicht TNF α Rezeptor p55 und p75 (TNF α -R55, TNF α -R75) benannt. Aktivierender Mediator für die Expression der TNF α -Rezeptoren an Zellmembranen ist IFN γ , das unter anderem von TNF α selbst induziert werden kann. Beide Rezeptoren kommen an den meisten Zellen im Körper in unterschiedlicher Häufigkeit vor. TNF α -R75 wird im Vergleich zu TNF α -R55 stärker von Immunzellen insbesondere T- und B-Lymphozyten exprimiert. Von allen anderen Zellen z.B. auch Hepatozyten wird TNF α -R55 häufiger produziert. Über diesen Rezeptor scheint TNF α seine hepatotoxische Wirkung zu entfalten. So kommt es bei TNF α -R55-Knockout-Mäusen zu keinen signifikanten Leberschäden nach hepatotoxischen Dosen von Alkohol – im Gegensatz zu TNF α -R75-Knockout-Mäusen (Yin et al., 1999). Wie in Kapitel 1.1.1 beschrieben, führt die Aktivierung von TNF α -R55 über Caspasen und den NF κ B-Signalweg zur Apoptose.

Die TNF α -Rezeptoren existieren als Oberflächenrezeptoren und in löslicher Form. Die löslichen Rezeptoren sTNF α -R55 und sTNF α -R75 entsprechen den extrazellulären Anteilen der Membranrezeptoren (Nophar et al., 1990). Bindet TNF α an transmembrane TNF α -R, wird der lösliche Teil des Rezeptors mit dem gebundenen TNF α durch Proteolyse getrennt. Gleichzeitig kommt es auch zur proteolytischen Abspaltung anderer TNF α -Rezeptoren derselben Zelle („Shedding“ s. Abb. 4) (Diez-Ruiz et al., 1995). Dies erklärt die in vivo gemessene Korrelation von TNF α mit seinen löslichen Rezeptoren (Aukrust et al., 1994; Zangerle et al., 1994).

Die physiologische Rolle von sTNF α -R55 und sTNF α -R75 scheint in der Regulierung der Entzündungsreaktion von TNF α zu liegen. Wie genau der Mechanismus aussieht, darüber gibt es verschiedene Hypothesen. Möglicherweise dienen die sTNF α -R als Antagonisten von TNF α zur Eindämmung einer überschießenden Immunreaktion. Demnach binden sie TNF α im Blut und inaktivieren ihn dadurch, oder sie binden TNF α und verhindern kompetitiv die Bindung an die membranständigen TNF α -R (Diez-Ruiz et al., 1995). So konnte gezeigt werden, dass eine genügend hohe Konzentration sTNF α -p55/p75 im Blut TNF α in vivo und in vitro neutralisiert (Mohler et al., 1993; Van Zee et al., 1992). Eine weitere Hypothese besagt, dass durch die Bindung von TNF α an seinen löslichen Rezeptor die Dissoziation des Cytokins verlangsamt wird. Damit könnte aktives TNF α länger im Blut zirkulieren – sTNF α -R fungierten als eine Art Depot für den sonst äußerst flüchtigen TNF α (Aderka et al., 1992). Schließlich könnten die sTNF α -R als Transportmoleküle für TNF α von der Immunzelle zur Effektorzelle dienen (Diez-Ruiz et al., 1995). Zusammenfassend scheinen die löslichen TNF Rezeptoren als eine Art Puffer des TNF α -Systems zu dienen (Mohler et al., 1993).

Wegen der kurzen Halbwertszeit von TNF α eignen sich die löslichen Rezeptoren besser zum Nachweis einer TNF α -Aktivierung als TNF α selbst (Kreuzer et al., 1996). Mehrere Studien zeigen, dass die Konzentrationen von sTNF α -R55 und sTNF α -R75 bei Patienten mit Lebererkrankungen verschiedener Genese mit der Schwere der Erkrankung und der Mortalität korrelieren (Naveau et al., 1998; Reichel et al., 2000). Da die löslichen Rezeptoren auch mit den aus Biopsien gewonnenen membranständigen Rezeptoren korrelieren, spricht ein hoher sTNF α -R Spiegel wohl für einer verstärkten hepatotoxischen Wirkung von TNF α (Spengler et al., 1996).

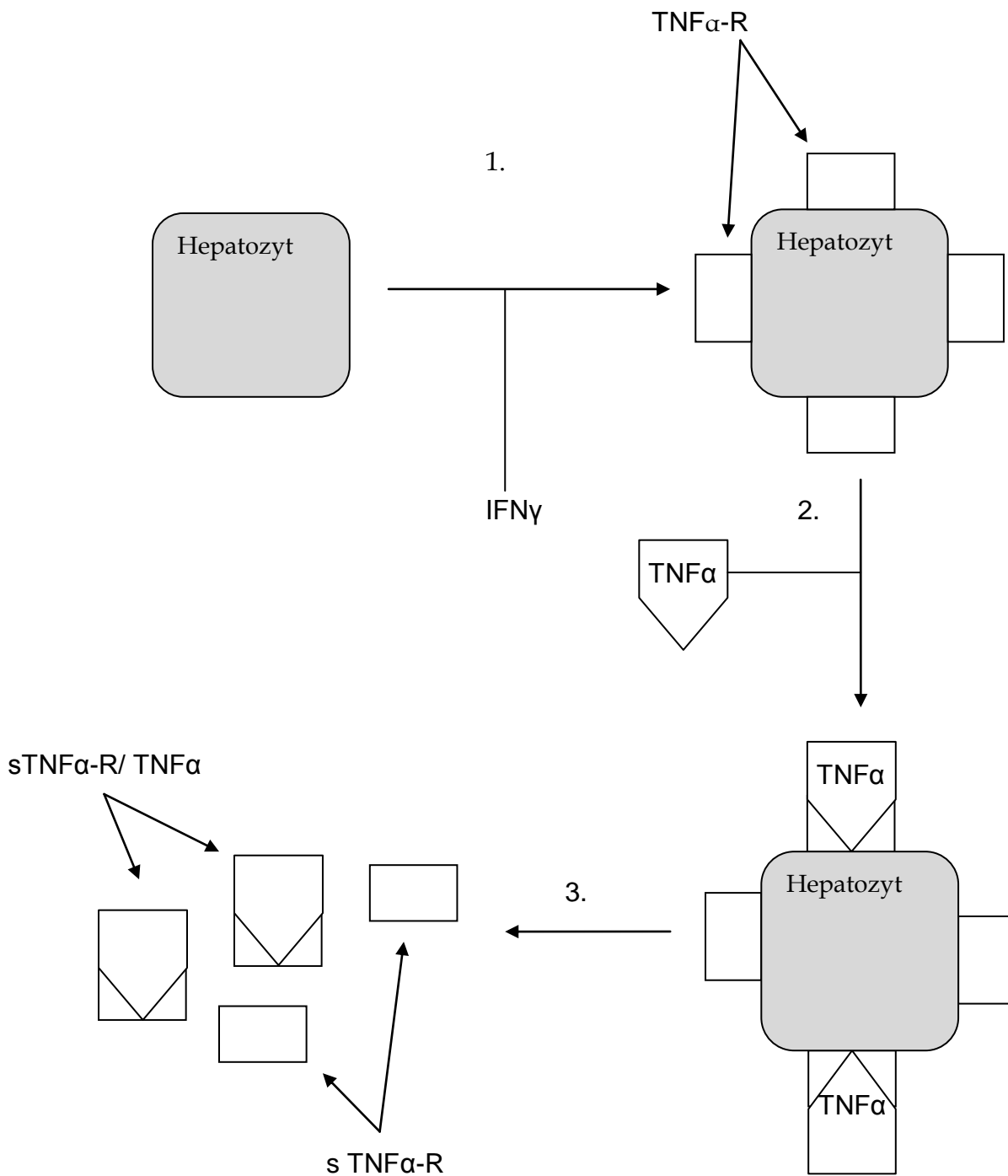


Abbildung 4: Shedding am Beispiel von Hepatozyten 1. IFN γ erhöht die Expression von TNF α -R an den Membranen von Hepatozyten. 2. TNF α bindet an die membranständigen TNF α -R (intrazellulärer Teil nicht dargestellt) und induziert die Proteolyse des extrazellulären Anteils sowohl gebundener als auch freier Rezeptoren. 3. Die abgespaltenen sTNF α -R werden ungebunden und im Komplex mit TNF α (sTNF α -R/ TNF α) frei ins Blut abgegeben (Diez-Ruiz et al., 1995).

1.5 Komplikationen des portalen Hypertonus

1.5.1 Magenfundus - und Ösophagusvarizenblutungen

Ab einem Hepato-venösen Druckgradienten (HVPG) von über 10 mmHg bilden sich venöse Kollateralkreisläufe zur Umgehung der Leber. Die Beanspruchung der Vv. gastricae breves und der Vv. coronariae ventriculi als Kollateralen über deren Belastbarkeit hinaus führt zu Fundus- und Ösophagusvarizen, die lebensbedrohlich bluten können. Die V. mesenterica inferior steht über die V. rectalis in Verbindung zum Plexus venosus rectalis. Analog zur oberen gastrointestinalen Blutung können hier rektale Varizen entstehen. Markant, aber klinisch unerheblich ist die Ausbildung des Caput medusae über die V. umbilicalis, zu der es in 5 % aller Fälle kommt.

Die Inzidenz von Varizen steigt kumulativ mit den Jahren der Erkrankung. Je nach Studiendesign wird ein additives Risiko von 8-12 % bzw. 25 % pro Jahr beschrieben (Cales et al., 1990; Christensen et al., 1981; Gentilini et al., 1997). Vom Durchmesser der Varizen und der übrigen Klinik des Patienten hängen das Risiko für Varizenblutungen und damit die weitere Therapie ab. Die Indikation zur Blutungsprophylaxe ist bei einem Varizen-Durchmesser > 5 mm, sowie einem Durchmesser < 5 mm mit CHILD C oder erkennbaren Dünnstellen gegeben. Die β -Blocker Propranolol und Carvedilol sind bei kleinen Varizen Mittel der ersten Wahl. Bei großen Varizen wird zusätzlich primär ligiert (de Franchis und Baveno, 2010; Groszmann et al., 2005; Tripathi et al., 2009).

Bei Varizenblutungen ist die Gabe von Vasokonstriktoren (Terlipressin, second line Somatostatin) mindestens genauso wichtig wie die Durchführung einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), um die Blutung zu kontrollieren (Avgerinos et al., 2000; Cales et al., 2001). Die ÖGD ermöglicht Sklerosierung oder Ligatur, die Ligatur sollte bevorzugt werden. Eine Sklerosierung bleibt schweren Blutungen und Magenfundusblutungen vorbehalten (Banares et al., 2002; Garcia-Pagan und Bosch, 2005). Um Zeit zu überbrücken (max. 14 d), ist die Einlage eines Ösophagusstents bzw. einer Lintonsonde möglich, die alle 6h entblockt werden muss. Scheitern medikamentöse und endoskopische Therapie einer akuten Varizenblutung ist eine notfallmäßige TIPS Implantation das Mittel der Wahl (über 90 % erfolgreich). Die Schwere des Krankheitsbildes zeigt sich in einer 20-50 % Mortalität der Patienten in den folgenden 6 Wochen (Vangeli et al., 2002). Eine

Studie berechnet eine Verbesserung des Überlebens bei früher TIPS Anlage (Garcia-Pagan et al., 2010).

Infektionen – oft durch Aspirationspneumonie oder Sekundär bakterielle Peritonitis – verschlechtern die Situation erheblich und sind für die hohe Mortalität mitverantwortlich. Eine Antibiotikatherapie (Norfloxacin bzw. Ceftriaxon) dient der Prophylaxe (Bernard et al., 1999; Fernandez et al., 2006; Goulis et al., 1998). So können frühe Nachblutungen verhindert werden. (Bernard et al., 1995; Hou et al., 2004).

Bei Therapieversagen sollte notfallmäßig ein Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) implantiert werden. Nach Baveno V fallen darunter Hämatemesis oder Blutaspiration über 100ml nach mehr als zwei Stunden nach Intervention, hypovolämischer Schock, drei Gramm Hb Absenkung in 24 Stunden (de Franchis und Baveno, 2010). Bei Patienten mit CHILD A ist auch eine operative Shunt Anlage möglich (Vangeli et al., 2002). Ein TIPS ist ebenfalls Therapie der Wahl bei allen Rezidivblutungen.

Nach erfolgreicher Blutstillung dienen endoskopische Ligatur und medikamentöse Blutdrucksenkung mit Propanolol und ggf. Nitrate der Sekundärprophylaxe. Es lässt sich momentan keine klare Empfehlung für einen differenzierten Einsatz dieser Optionen geben. Es existieren viele Studien zur Sekundärprophylaxe. Die Daten zur optimalen Therapie – medikamentöse Therapie, Ligatur oder einer Kombination aus beiden – gehen auseinander (de la Pena et al., 2005; Garcia-Pagan et al., 2009; Gonzalez et al., 2008; Lo et al., 2000; Patch et al., 2002; Villanueva et al., 2001). Nach der Kontrolle einer Blutung durch blutdrucksenkende Mittel und Ligatur treten in 50-70 % der Fälle in den folgenden zwei Jahren Rezidivblutungen auf (Chalasani et al., 2003; Sharara und Rockett, 2001). Die Implantation eines TIPS mit beschichtetem Stent senkt die Rezidive auf 13 % (Bureau et al., 2004).

Neuere Studien zeigen eine Korrelation von Rezidivblutungen mit der relativen Senkung des HVP. So lag die Zahl der Nachblutungen in einem Jahr bei einer Senkung um 50 % bei 11 %. Fiel der Gradient um weniger als die Hälfte, gab es bei 30 % der Patienten Rezidivblutungen. Eine andere Studie maß die Nachblutungsrate gerundet auf eine HVP Senkung von 50 % (1 % Rezidivblutungen), 25 % (5 %) und 0 % (18 %) (Rossle et al., 2001).

Obwohl durch eine TIPS-Implantation die Rate der Nachblutungen deutlich gesenkt werden kann, bringt TIPS kein verlängertes Überleben. Grund ist die verschlechterte Leberfunktion mit einer hohen Rate an Episoden Hepatischer Enzephalopathien (ca. 25 %) (Papatheodoridis et al., 1999; Sanyal et al., 1994; Somberg et al., 1995). Eine Ausnahme stellt die frühe TIPS Anlage nach akuten Varizenblutungen dar. Erfolgt diese in den ersten 72 h nach dem Blutungsereignis, steigt die 1-Jahres-Überlebensrate bei sinkender Rezidivhäufigkeit gegenüber der Behandlung durch Ligatur und Beta-Blocker (García-Pagán et al., 2010).

1.5.2 Aszites

Rund die Hälfte aller Patienten mit Leberzirrhose entwickelt innerhalb von 10-15 Jahren Aszites - die häufigste Komplikation der Zirrhose. Damit einher geht das erhöhte Risiko von Infektionen, Hepato-renalem Syndrom und eines schlechteren Langzeitüberlebens (Gines et al., 1987). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 30-40 % (Ginés und Fernández-Esparrach, 1999). Klinisch wird der Aszites in unkomplizierten und refraktären Aszites unterteilt. Als refraktär gilt ein Aszites, der sich nicht durch höchstdosierte Diuretika (400 mg Spironolacton und 160 mg Furosemid pro Tag) und salzarme Diät behandeln lässt, bzw. innerhalb von vier Wochen wieder auftritt (Moore et al., 2003). Ungefähr 5-10 % aller Patienten entwickeln einen therapierefraktären Aszites (Arroyo et al., 1996). Ihre 1-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit sinkt auf 50 % (Gines et al., 2004).

Pathophysiologisch liegen dem Aszites bei portalem Hochdruck zwei Mechanismen zu Grunde, die in der Forwardflow-These formuliert wurden: Die Überlastung des portalen Lymphsystems und die erhöhte Natrium- und Wasserrückresorption in den Nieren. Der pathologisch vergrößerte portale Blutstrom geht mit einem höheren hydrostatischen Druck an den hepatischen Sinusoiden und den splanchnischen Kapillaren einher. An hepatischen Sinusoiden reicht schon geringe Steigerung des hydrostatischen Drucks zur vermehrten Produktion von Lymphe (Witte et al., 1980). In den Kapillaren im Splanchnikusgebiet führt die Dilatation zusätzlich zur vereinfachten Permeabilität für Flüssigkeit. Wird die Kapazität des Lymphsystems (ca. 20 l/d) überschritten, gelangt Flüssigkeit ins Interstitium. Von dort können noch bis zu 900 ml täglich reabsorbiert werden.

Durch die Erweiterung der splanchnischen Blutgefäße kommt es im arteriellen System zur relativen Hypovolämie („underfilling“) und Hypertonie. Über Barorezeptoren werden reflektorisch das RAAS und das sympathische Nervensystem (SNS) aktiviert und Antidiuretisches Hormon ausgeschüttet. Das SNS fördert die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus, der Henleschleife, und dem distalen Sammelrohr. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Leberzirrhose einen erhöhten Spiegel adrenerger Hormone haben (Esler et al., 1992). Das RAAS bewirkt über Angiotensin II und Aldosteron eine Natriumretention im Sammelrohr und proximalen Tubulus. Eine Hemmung von Angiotensin II verbessert die Natriurese bei Aszites (Yang et al., 2002). Zum Aszites trägt besonders die Ausschüttung von Aldosteron bei, die zur Retention von Natrium im distalen Tubulus führt (Jimenez et al., 1985). Dies beweist vor allem die erfolgreichere Behandlung des Aszites mit Aldosteronantagonisten im Vergleich zu Schleifendiuretika (Perez-Ayuso et al., 1983; Santos et al., 2003). RAAS und SNS führen außerdem zur peripheren Vasokonstriktion, die in den Nieren die Entstehung eines Hepato-renalen Syndroms (HRS) begünstigt.

Bei ca. einem Drittel der hospitalisierten Patienten mit Aszites kommt es trotzdem zur Hyponatriämie. Ursache ist ein gestörter Wasserhaushalt durch einen erhöhten ADH-Spiegel. ADH wird wegen des „underfilling“ im arteriellen System vermehrt ausgeschüttet. Es bindet an V2 Rezeptoren in den Sammelrohren und bewirkt dort eine Retention von hypoosmolarem Wasser (Ishikawa und Schrier, 2003). Die Wasserretention übersteigt die Natriumretention und führt zur relativen Hyponatriämie. Diese ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (Cardenas und Arroyo, 2003). Dies liegt daran, dass das erhöhte Flüssigkeitsvolumen rasch über die erweiterten splanchnischen Gefäße und das mesenteriale Lymphsystem in den Bauchraum gelangt und den Aszites unterhält.

Beide Mechanismen und die Konstriktion der zuführenden renalen Gefäße, führt bei 10 % der Aszites Patienten zum refraktären Aszites. Diuretika-Resistenz und nicht-Behandbarkeit mit Diuretika wegen Komplikationen sind die beiden Ursachen. Der verminderte arterielle Blutfluss führt zu einer verringerten GFR, oft auch zum HRS Typ 2 (s. Abschnitt 2.5.3). Da die Natrium-Reabsorption durch die erhöhte Aktivität des SNS gesteigert ist, wird relativ viel Natrium im proximalen Tubulus reabsorbiert. In der Henleschleife und dem Sammelrohr, dem Ansatzpunkt der bevorzugten Diuretika, liegt Natri-

um dementsprechend relativ niedrig konzentriert vor. Die saluretische Wirkung der Diuretika geht verloren. Die hohe Komplikationsrate, die zum Abbruch der Diuretikatherapie führt, liegt am „underfilling“ des arteriellen Systems, dass die hypovolämischen Nebenwirkungen verstärkt (Salerno et al., 2010).

Die Aszitestherapie richtet sich nach den drei Schweregraden mild, mäßig und refraktär. Basismaßnahmen sind in jedem Falle Bettruhe und Restriktion von Natrium und Wasser (Gines et al., 2004). Zur medikamentösen Therapie werden saluretische Diuretika wie Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika eingesetzt. Zu starke Diurese fördert die Entstehung eines HRS und einer hepatischen Enzephalopathie. Die Dosierung und Wahl der Medikamente verläuft nach einem Stufenschema und berücksichtigt auch die Entwicklung von Ödemen (Shear et al., 1970).

Bei einem hohen Aszitesvolumen, das den Patienten in seinem Wohlbefinden und seinen täglichen Aktivitäten einschränkt, sollte eine Parazentese der Diuretikatherapie vorgezogen werden (Gines et al., 1987; Gines et al., 2004; Salerno et al., 1987). Nach der Parazentese sollte eine Spironolaktontherapie zur Rezidivprophylaxe durchgeführt werden (Fernandez-Esparrach et al., 1997).

Therapiefraktärer Aszites unter höchstmöglicher Diuretikadosierung und Auftreten eines HRS sind die Indikationen zur TIPS-Implantation. Als therapierefraktär wird Aszites bezeichnet, der nicht auf höchstdosierte Diuretikagabe anspricht. Wie beschrieben, ist die Methode der Wahl die regelmäßige Entlastung des Patienten durch Parazentese kombiniert mit der Gabe von Albumin und Vasokonstriktoren.

TIPS senkt die Häufigkeit nötiger Parazentesen – eine Erleichterung für manchen Patienten (Ochs et al., 1995). Dem gegenüber stehen allerdings die relativ hohe Verschlussrate, teure Nachuntersuchungen und widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Überlebens der Patienten (Albillos et al., 2005; Rossle et al., 2000; Saab et al., 2006; Salerno et al., 2007). D'Amico et al. identifizierten in einer Metaanalyse über die Anlage eines TIPS bei refraktärem Aszites einen Trend in Richtung höheren Überlebens für unbeschichtete Stents. Erfolgreiche TIPS-Implantation und durchschnittliche Bilirubinkonzentration waren die prognostisch wertvollsten Marker (D'Amico et al., 2005). Salerno et al. konnten als einzige eine Verbesserung des Überlebens durch TIPS-Implantation

nachweisen. Prognostisch günstig sind dafür wohl ein geringes Alter, niedriges Serumbilirubin und Serumnatrium. Hohes Risiko für die Entwicklung einer Hepatischen Enzephalopathie (HE) bestehe bei hohem MELD, hohem persistierendem HVPG nach TIPS und niedrigem mittlerem arteriellen Druck. Weitere Vorteile vom TIPS gegenüber der Parazentese sind ein längeres transplantatfreies Überleben sowie eine geringere Aszites-Rezidivrate. Als Komplikation kann allerdings eine HE auftreten (s.u.) (Salerno et al., 2007).

1.5.3 Hepato-renales Syndrom

Wie beschrieben (Abschnitt 2.2) kann es im Rahmen der hyperdynamen Zirkulationsstörung zur Minderdurchblutung der Nieren kommen. Grund hierfür ist eine Abnahme des HZV bei gleichzeitig erhöhtem Gefäßwiderstand der Nierenarterien. Der Funktionsverlust der Nieren wird Hepato-renales Syndrom (HRS) genannt und ist definiert als Nierenversagen (gemessen am Serumkreatinin $> 1,5$ mmol/l) bei zirrotischem Aszites unter Ausschluss anderer Ursachen (z.B. Schock, Einnahme nephrotoxischer Medikamente, Proteinurie, Hämaturie, etc.). Außerdem bleibt der Kreatininspiegel auch mehr als zwei Tage nach Albumingabe und Absetzen von Diuretika erhöht. Das HRS tritt gehäuft nach Episoden einer Spontanen Bakteriellen Peritonitis (SBP) auf, besonders wenn das Serumkreatinin schon vor der Infektion erhöht war (Follo et al., 1994). Eine Prophylaxe der SBP vermindert dementsprechend auch das Auftreten des HRS (Fernandez et al., 2007). Nach Schwere und Verlauf werden HRS Typ I und Typ II unterschieden.

HRS Typ I zeichnet sich aus durch eine Erhöhung des Serumkreatinins auf über 2,5 mg/dl innerhalb von zwei Wochen. Die Überlebenschancen des Patienten sinken rapide, die Wahrscheinlichkeit, nach Entwicklung eines HRS Typ I zwei Monate zu überleben, liegt bei unter zehn Prozent. HRS Typ II ist definiert durch einen leichten Anstieg des Serumkreatinins auf 1,5-2,5 mg/dl. Es entwickelt sich meist langsamer als HRS Typ I, ist aber häufiger reversibel und hat eine bessere Prognose: Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit HRS Typ II beträgt ca. 40 % (Alessandria et al., 2005; Salerno et al., 2008).

Die Lebertransplantation ist die Therapie mit dem besten Überleben für beide Formen des HRS. Die Patienten haben eine durchschnittliche 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 60 % (Seu et al., 1991). Wegen der schlechten Verfügbarkeit von Organen

und des Zeitdrucks ist für das HRS Typ I jedoch die medikamentöse Therapie mit Vasokonstriktoren und Albumin Methode der Wahl. Bei 65 % der Patienten kommt es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion (Ortega et al., 2002). Versagt die Therapie, sollte ein TIPS implantiert werden, wenn es keine Kontraindikationen gibt (Salerno et al., 2008). Hierbei kommt es, wahrscheinlich im Zuge der Entlastung des portalen Hypertonus, zur Senkung der vasokonstriktiven Mediatoren im Blut. Die Nierenfunktion und Aszites bessern sich, das Langzeitüberleben nimmt zu (Brensing et al., 2000). Da Patienten mit HRS Typ II nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen, kann frühzeitig über eine TIPS Implantation nachgedacht werden (Salerno et al., 2008). Häufig ist für die Entstehung des HRS eine Infektion verantwortlich. Brinch et al. zeigten, dass die Gabe von Albumin bei SBP möglicherweise eine Möglichkeit der Prävention bietet (Brinch et al., 2003).

1.5.4 Spontane Bakterielle Peritonitis

Die Infektion des Aszites wird Spontane Bakterielle Peritonitis genannt. Die Diagnose SBP wird durch Bestimmung von Granulozyten ($> 250/\mu\text{l}$), bzw. der Gesamtleukozytenzahl ($> 500/\mu\text{l}$) und eventuell einem kulturellen Bakteriennachweis gestellt (Garcia-Tsao, 1992). Beim kulturpositiven neutrozytopenischen Aszites (engl. Bacterascites) wird eine erneute Punktion empfohlen. Abhängig vom zweiten Ergebnis wird der Patient dann einer Therapie unterzogen. Bei erneuter Leukozytopenie ($< 250/\mu\text{l}$) und Keimfreiheit kann auf eine Therapie verzichtet werden (Rimola et al., 2000).

Häufigste Keime, die im Punktat angezüchtet werden können, sind die gramnegativen Bakterien *Escheria Coli*, *Klebsiella* spp und grampositive Enterokokken – zusammen ca. 80 % aller nachgewiesenen Keime (Fernandez et al., 2002) – sowie grampositive *Streptococci* spp. Anders sieht es bei Patienten aus, die z.B. wegen Varizenblutungen Chinolone zur SBP Prophylaxe einnahmen. Bei ihnen dominiert *Staphylokokkus aureus* (Almeida et al., 2007). Die Kultur des Punktats ist allerdings in 60 % aller Fälle negativ. Man spricht dann von einem kulturnegativen neutrozytären Aszites (Runyon et al., 1988; Bobadilla et al., 1989). Der wichtigere prognostische Faktor ist die Zellzahl im Punktat, aus diesem Grund hat eine negative Kultur keine therapeutischen Konsequenzen (Runyon und Hoefs, 1984; Terg et al., 1992).

Klinische Zeichen der SBP wie Aszites, Bauchschmerzen, Fieber und gastrointestinale Beschwerden, z.B. Durchfall, Erbrechen, Subileus und Ileus können selten beobachtet werden. Ein weiterer unspezifischer Hinweis kann eine Hepatische Enzephalopathie sein. Die meisten Fälle, besonders bei hospitalisierten Patienten, verlaufen bis auf Aszites asymptomatisch. Eine SBP ist bei 10-30 % aller hospitalisierten Aszitespatienten durch Analyse des Punktates nachweisbar (Andreu et al., 1993; Garcia-Tsao, 2001). Sie ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Überlebenszeit assoziiert: Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer SBP-Episode liegt bei 30-50 %, das 2-Jahres-Überleben bei 25-30 % (Altman et al., 1995; Tito et al., 1988). Eine Ursache für die hohe Mortalität ist die bei ungefähr einem Drittel der Patienten auftretende renale Dysfunktion, die in ca. 50 % der Fälle tödlich endet (Follo et al., 1994). Ursachen sind hämodynamischer Schock oder Nierenversagen (Rimola et al., 2000).

Zur Therapie gegen das beschriebene Keimspektrum haben sich Cephalosporine der dritten Generation am effektivsten erwiesen. Die beste Studienlage gibt es für Cefotaxim und die Therapie mit Amoxicillin plus Clavulansäure. Wegen häufiger Resistenzen werden orale Chinolone nur bei unkomplizierten Fällen ohne vorherige Chinolonprophylaxe empfohlen (Rimola et al., 2000). Die intravenöse Gabe von Chinolonen ist als third line Therapie bei Betalactamunverträglichkeit möglich. Eine Chinolonprophylaxe wird bei allen Patienten nach einer SBP-Episode empfohlen (Gines et al., 1990). Um die Entwicklung der renalen Dysfunktion zu vermeiden, wird Albumin gegeben. Risikofaktoren für das drohende Nierenversagen sind ein erhöhtes Kreatinin und/oder Bilirubin (Sort et al., 1999). Eine Lebertransplantation wird nach überstandener SBP als weitere Möglichkeit, das Überleben der Patienten zu verlängern, diskutiert (Bac, 1996).

1.6 Senkung des Pfortaderdrucks durch TIPS-Implantation

Ein Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt ist die letzte Stufe der symptomatischen Therapie des portalen Hypertonus bei Leberzirrhose. Zur Senkung des portalen Hypertonus wird unter radiologischer Kontrolle über die Jugularvene ein Stent zwischen V. hepatica und V. porta eingesetzt (s. Abb. 5). Durch portalen Hochdruck bedingte gefährliche Komplikationen wie Blutungen und Aszites können so oft schnell behoben werden bei relativ geringen Nebenwirkungen. Die Überlebensrate ein

Jahr nach TIPS Anlage beträgt je nach Indikation 48-90 % (Ferral et al., 2002; Schepke et al., 2003).

Für Patienten mit einer Leberzirrhose in den Stadien CHILD A und B ist die chirurgische Anlage eines splenorenalen Shunts eine Alternative. Hier können in den Kategorien Überleben, Rezidivblutungen und Komplikationen (Aszites und hepatische Enzephalopathie) gleich gute Ergebnisse erreicht werden. Es kommt allerdings häufiger (6,9 % gegenüber 1,5 %) zu interventionsbedingten Komplikationen. Seltenerer Folgeuntersuchungen machen den chirurgischen Shunt besonders bei Patienten mit schlechter medizinischer Anbindung zu einer sinnvollen Alternative (Henderson et al., 2006). Eine direkte Messung des portalen Druckes ist nur in einzelnen Fällen möglich (z.B. Shunting Prozeduren). Üblicherweise wird der HVPG gemessen, das ist der Druckunterschied zwischen portal-venösem und hepato-venösem Blutdruck. Der Vorteil des Gradienten gegenüber dem portal-venösen Blutdruck ist, dass Messdifferenzen durch erhöhten abdominalen Druck und krankenhausspezifische Nullpunkteichung des Systems entfallen (Groszmann und Wongcharatrawee, 2004). Mehrere Studien belegen, dass ab einem HVPG von über 12 mmHg die Gefahr zur Ausbildung von Varizen mit möglicher Ruptur sowie von Aszites besteht (Garcia-Tsao et al., 1985; Lebrec et al., 1980). Thallheimer et al. haben einen Grenzwert von 10 mmHg als genauesten Cut-off (90 % Wahrscheinlichkeit) für eine Dekompensation der Leberzirrhose, d.h. Entwicklung von Varizenblutungen, Aszites und hepatischer Enzephalopathie, innerhalb von vier Jahren ausgemacht (Thallheimer et al., 2004).

Vor Anlage eines TIPS sollten die absoluten Kontraindikationen ausgeschlossen werden wie systemische Infektionen, Links- und Rechtsherzinsuffizienz, multiple hepatische Zysten, Gallengangsobstruktionen und schwere pulmonale Hypertension. Relative Kontraindikationen sind Obstruktionen der hepatischen Venen und portale Venenthrombose, Gerinnungsstörungen mit einem INR > 5, Thrombozytopenien < 20.000/ μ l, nicht beherrschbare hepatische Enzephalopathie und mäßige pulmonale Hypertonie (Boyer et al., 2010).

Unter den häufigen Komplikationen haben die meisten iatrogene bzw. materialabhängige Ursachen (s. Tab. 2). Stenosierung und Thrombosierung des Stents sind Ursachen für eine insuffiziente Funktion des TIPS. Ansteigen des HVPG von über 12 mmHg und

erneutes Auftreten von Komplikationen des portalen Hochdruckes sind Indikation zur Reimplantation (Bureau et al., 2004). Eine Thrombose tritt gemeinhin in den ersten 24 h nach TIPS Anlage auf (Rossle et al., 1998). Die Entwicklung beschichteter Stents und die Erfahrung des Arztes können die Komplikationsraten senken (Rössle et al., 1998). Die Hepatische Enzephalopathie jedoch ist eine Komplikation, die sehr häufig auftritt. Sie entsteht durch die vermehrte Ausschwemmung von sonst in der Leber entgifteten Stoffen wie Ammoniak, GABA und benzodiazepinähnlichen Substanzen. Urease-produzierende Darmbakterien sind die wichtigste Quelle zur Produktion dieser Stoffe und darum Ansatz für Therapien. So begünstigt Lactulose, die die intestinale Disaccharidase nicht spalten kann, eine Dickdarmflora mit weniger Urease-produzierenden Bakterien. Oral nicht resorbierbare Antibiotika wie Neomycin oder Rifaximin dezimieren die für die HE verantwortlichen Bakterien (Garcia-Tsao und Wiest, 2004). Ein weiterer Ansatz ist eine Aminosäure-reduzierte Diät. Unter diesen Maßnahmen ist die HE meist reversibel. Jedoch muss in ca. 5 % aller Fälle der TIPS verschlossen werden, um eine postinterventionelle HE zu kontrollieren (Haskal et al., 1995; Kerlan et al., 1995).

Komplikation	Häufigkeit
Stenose des Stents	18-77 %
Neuaufgetretene oder verschlechterte hepatische Enzephalopathie	10-44 %
Punktion der Leberkapsel	33 %
Falsche Lokalisation oder Migration des Stents	10-20 %
Chronische hepatische Enzephalopathie	5-20 %
Hämolyse	10-15 %
Thrombose des Stents	10-15 %
Sepsis	2-10 %
Bilirubinämie, intraperitoneale Blutung, Leberinfarkt, Fisteln, Stent – Infizierung	< 5 %

Tabelle 2: Die häufigsten Komplikationen der TIPS-Anlage modifiziert nach (Boyer et al., 2010) Daten gesammelt aus (Rossle et al., 1998)

1.7 Ziele dieser Arbeit

I Untersuchung der Filterfunktion der Leber für Endotoxine.

Bis heute ist unklar, wie und ob Endotoxine in der Leber entgiftet werden. Mit der Messung des porto-hepato-venösen Gradienten vervollständigen wir die Daten von Lumsden et al., die nur die Endotoxingradienten vom portal-venösen zum peripheren Blut maßen. Die TIPS Implantation ermöglicht eine zeitnahe Messung des hepato-venösen und des portal-venösen Endotoxin-Spiegels ohne die Belastung einer Operation. Ebenso werden wir die Rolle der Leber bei der Filterung von sTNF α -R55 und sTNF α -R75 beleuchten.

II Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Endotoxin- und TNF α Spiegel.

Wir gehen der Frage nach, ob die Konzentrationen von Endotoxinen und TNF α im Serum korrelieren – ob sich so evtl. indirekt ein starker proinflammatorischer Effekt der Endotoxine nachweisen lässt. Dazu dienen uns die Konzentrationen sowohl im portal-venösen als auch im zentral-venösen Blut.

III Untersuchung einer möglichen Markerfunktion von TNF α und Endotoxinen für die Schwere der Leberzirrhose.

Anhand von klinischen Daten werden wir nach einem Zusammenhang zwischen der Endotoxin-/ TNF α -Konzentration und der Schwere des Krankheitsbildes suchen.

IV Untersuchung der Auswirkung von hämodynamischen Veränderungen im Splanchnikusgebiet auf Endotoxinspiegel und TNF α

Wir prüfen die Auswirkung der TIPS Anlage bei stabilen Patienten auf Endotoxine und TNF α -R. Eine neuere Studie hat die Folge der Notfall-TIPS-Anlage auf den peripheren Endotoxinspiegel unter Varizenblutungen untersucht. Dabei wurde nach der Intervention eine signifikant höhere Konzentration von Endotoxin im peripheren Blut gemessen. Daraus wurde geschlossen, dass eine Druckentlastung die Ausschwemmung von Endotoxinen begünstigt und so zu septischen Komplikationen der TIPS Implantation führt. Eine weitere Studie an stabilen Patienten mit alkoholischer und nicht-alkoholischer Leberzirrhose konnte dies nicht bestätigen.

2. Methoden

2.1 Patientenkollektive

Für die Untersuchung des portalen und posthepatischen venösen Blutes auf Endotoxine wurden zwischen Februar 1997 und März 1998 zwanzig Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und portalem Hypertonus ausgewählt, denen ein TIPS implantiert werden musste.

Einschlusskriterium waren eine gegebene TIPS-Indikation (Ösophagusvarizenblutung oder therapierefraktärer Aszites), ein Alter zwischen 25 und 80 Jahren, sowie das Fehlen von Infektzeichen und Alkoholabstinenz für wenigstens sechs Wochen. Die demographischen Daten des Patientenkollektivs sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Parameter	Wert
Geschlecht (weiblich/männlich)	5 / 15
Alter (in Jahre) - Median (range)	57 (44 – 74)
Child-Pugh-Score - Mittelwert \pm SA (range)	9 (6 – 12)
Child Kategorie (A / B / C)	3 / 10 / 7
MELD-score Median (range)	7,95 (5,7 – 15,6)
Aszites (Abwesend / mild / schwer)	5 / 2 / 13
Varizenblutungen (Abwesend / stattgehabt)	10 / 10
Hepato-renales Syndrom (Abwesend / Typ 1 / Typ 2)	10 / 8 / 2
10 Jahres Überleben (Lebend / gestorben / transplantiert)	3 / 11 / 5

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten des Endotoxinkollektivs

Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für eine TIPS-Implantation (HE Grad II oder III, ein Bilirubinwert von > 5 mg/dl und arteriell-pulmonaler Hochdruck). Alle Patienten wurden in den zwei Wochen zwischen TIPS Anlage und Revision stationär überwacht, Alkoholkonsum vor der Kontrolle war damit so gut wie ausgeschlossen. Alle Blutanalysen wurden mit biochemischen Standardmethoden durchgeführt.

Der MELD-Score (Model of Endstage liver Disease) wurde aus Serumkreatinin, Gesamtbilirubin und INR mittels Tabellenkalkulation (Openoffice.org calc) nach der Original-Formel der Mayo Klinik USA berechnet (Malinoch et al., 2000). Im Unterschied dazu wird in Rahmen der Organtransplantation ein modifizierter MELD-Score benutzt, der den Wertebereich auf 6-40 Punkte eingrenzt.

2.2 Studiendesign

Allen Patienten wurde ein Wallstent (Durchmesser 8-10 mm, Boston scientific, MA, USA) wie in Kapitel 1.6 beschrieben implantiert und nach 14 Tagen in einer in unserer Klinik üblichen frühen Kontrolluntersuchung revidiert. Alle Patienten erhielten vor der Prozedur eine prophylaktische Einmaldosis Cefuroxim (1,5 g). Vor bzw. während des Eingriffs wurden an allen Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt:

Zunächst wurde am Tag vor der TIPS-Implantation sonographisch die portale Fließgeschwindigkeit (PVV) gemessen. Am Morgen des Eingriffes folgten Laboruntersuchungen nach Standardmethoden (s. Tab. 4). Danach wurde die TIPS Implantation durchgeführt, während der nicht-invasiv der Blutdruck (alle 5 min.) und die Herzfrequenz (kontinuierlich) gemessen wurden. Zur Analyse nutzten wir die Werte vor Beginn der Prozedur.

Die TIPS-Implantation verlief nach klinikeigenen Standards, erweitert um die Entnahme von hepato-venösen und portal-venösen Blutproben (s. Abb. 5). Ein Katheter wurde von kranial über die V. jugularis und die V. cava der V. hepatica zugeführt. Hier maßen wir mittels eines Druck-Transducers (Combitrans, Braun Melsung) und eines Mehrkanalmonitors (Sirecust, Siemens) den portalen und hepatischen venösen Blutdruckes. Hierzu wird der Lebersinus verschlossen. Die sich dahinter aufbauende Blutsäule drückt bei der Leberzirrhose in etwa mit dem portalen Blutdruck gegen den Katheter und kann mittels Druck-Transducer gemessen werden. Dieser Wert wird mit einer Blutdruckmessung aus V. hepatica, V. cava inferior oder superior oder dem rechten Vorhof verglichen. Die Differenz wurde von uns als portal-hepatischer Druckgradient (HVPD) definiert.

Nun gewannen wir die hepato-venösen Blutproben mittels Aspiration. Diese, wie auch die portal-venösen Proben, bewahrten wir bis zur Messung der Endotoxine und TNF α -Rezeptoren in pyrogen- und endotoxinfreien Röhrchen (Quiagen, Hilden) auf. Das Leberparenchym wurde unter sonographischer Kontrolle mit einer Nadel durchstoßen

und die V. porta sondiert. Hier entnahmen wir zunächst die portal-venöse Blutprobe, bevor wir dann das Parenchym mittels Ballondilatation weiteten und den Wallstent einsetzten. Nach 14 Tagen wiederholten wir diese Prozedur ohne Stent-Implantation und gewannen erneut portal-venöse und hepato-venöse Blutproben.

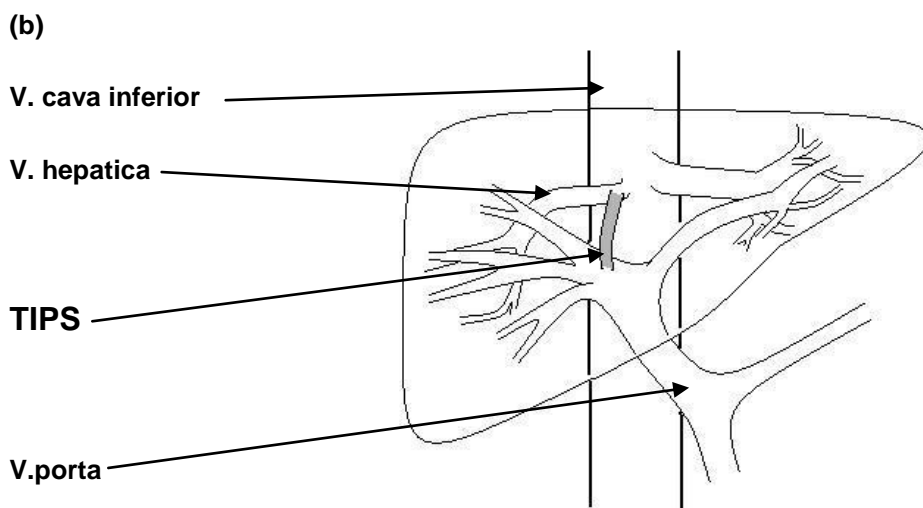
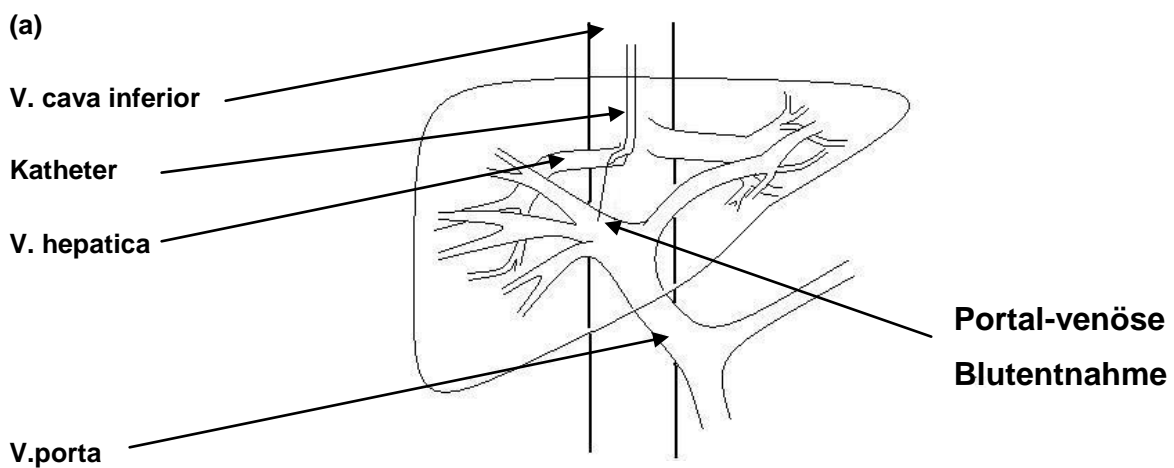
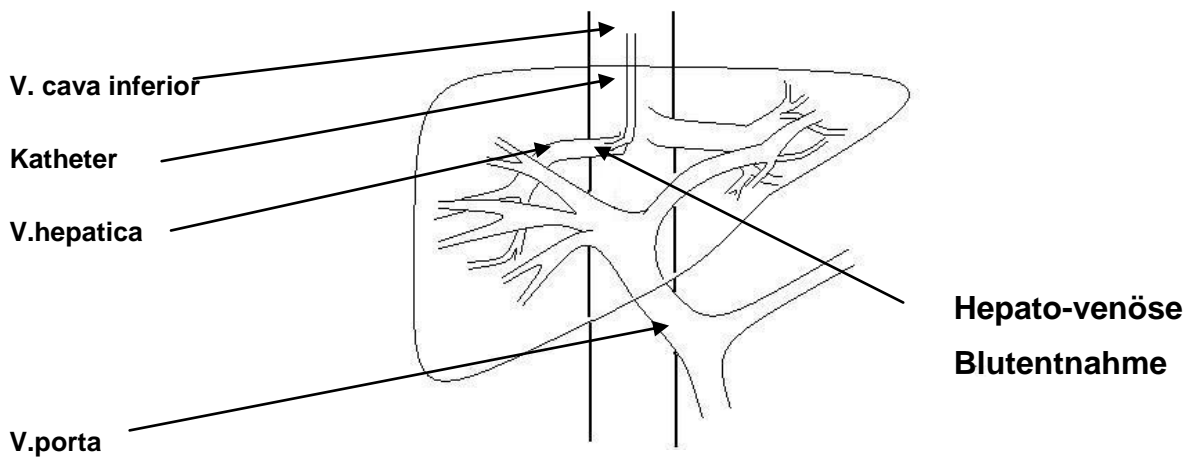
Die Endotoxinproben wurden mit 3000 Umdrehungen/Minute für 15 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Im entstandenen Serum konnte die Endotoxinkonzentration gemessen werden durch ein limulus amoebocyte lysate based chromogenic endpoint assay nach der Anleitung des Herstellers (LAL ASSAY, Hycult Biotech, Niederlande). Endotoxine führen zur Umwandlung des Limulus Proenzym zum Limulus Enzym. Das Abbauprodukt eines Substrates dieses Enzyms wurde chromatographisch bestimmt. Daraus konnte die Endotoxinkonzentration berechnet werden.

Die Proben zur Messung der sTNF α -R-Konzentrationen wurden nach der Abnahme bei -30°C gelagert. Die Konzentrationen der löslichen TNF α Rezeptoren wurden dann mittels eines enzyme-amplified sensitivity immunoassays nach den Vorgaben des Herstellers (Medgenix Diagnostics, Fleurus, Belgien) bestimmt.

Fünf Patienten wurden von der Kontrolluntersuchung des Endotoxinspiegels ausgeschlossen, da sie aufgrund von Infektionen Antibiotika einnahmen. Die portal-venösen/hepato-venösen sTNF α -R-Proben von vier bzw. sechs Patienten waren nicht verwertbar. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Votum 024/13).

2.3 Statistische Analyse

Zur Darstellung der Daten wurden Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Median und Range gewählt. Zum Vergleich von Datenpaaren wurde der Wilcoxon Test genutzt. Die Korrelation der Daten wurde von uns mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten ermittelt. Ein P-Wert $< 0,05$ wurde bei allen Tests als statistisch signifikant definiert. Alle Analysen wurden mit SPSS 18.0 für Windows Vista durchgeführt. (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)



(c)

Abbildung 5: Probenentnahme und TIPS-Implantation - Schematische Darstellung zunächst der Gewinnung hepato-venösen Blutes nach Sondierung der V.hepatica(a). Dann nach Punktion der V.porta portal-venösen Blutes (b). Zuletzt der TIPS nach Balldilatation des punktierten Leberparenchyms (c)

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und biochemische Merkmale der Patienten

Das Durchschnittsalter der TIPS Patienten lag bei 57 Jahren bei einem männlichen Anteil von 75 %. Bei allen lag eine Leberzirrhose alkoholtoxischer Genese vor – zumeist in fortgeschrittenem Stadium: 85 % (n=17) der Patienten kamen mit Child Stadium B oder C; der durchschnittliche Child-Wert lag bei 9,3, der durchschnittliche MELD Score bei 8,5 mit einem Range von 5,7-15,6.

Die TIPS Indikation war bei 50 % der Patienten eine Varizenblutung (n=10) und bei 50 % refraktärer Aszites (n=10). 17 Patienten hatten Ösophagusvarizen entwickelt und nahmen deswegen β -Blocker ein. 12 von 13 Patienten bekamen wegen eines refraktären Aszites eine SBP-Prophylaxe mit Antibiotika. Zehn Patienten (50 %) litten an einem Hepato-renalen Syndrom (8 Typ I; 2 Typ II) (s. Tab. 3). Die 10-Jahres-Überlebensrate aller Patienten lag bei 40 %. Von den überlebenden acht Patienten wurde allerdings fünf während der Nachbeobachtung eine Leber transplantiert.

Die biochemischen Marker für die Leberfunktion (Bilirubin, γ GT, Leberenzyme, CHE) waren, wie zu erwarten, im niedrig-pathologischen Bereich, ohne Hinweis auf eine mögliche Exazerbation zu geben (s. Tab. 4). Die TIPS Anlage hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Laborwerte.

3.2 Hämodynamische Messungen

Bei allen Patienten wurden vor TIPS Implantation hämodynamische Messungen durchgeführt. Invasiv wurden portaler und hepato-venöser Blutdruck gemessen und aus der Differenz der HVPG ermittelt. Der Sonographische gemessene PVV dient als indirektes Maß des portalen Drucks. Zur Kontrolle der TIPS Funktion wurden dieselben Werte bei einer Revision 14 Tage später gemessen.

Sowohl der durchschnittliche portal-hepatische Druckgradient (vor TIPS Anlage $20,1 \pm 3,1$ mmHg) als auch die portale Fließgeschwindigkeit (vor TIPS $18,5 \pm 8,9$ cm/s) konnten durch TIPS Anlage im Mittel signifikant verbessert werden. Im Schnitt sank der HVPG um 4,3 mmHg und der PVV stieg um 10 cm/s. Der portale Blutdruck konnte unter den für Varizenblutungen riskanten Wert von 12 mmHg auf im Mittel $10,7 \pm 2,8$ mmHg

gesenkt werden. Die Intervention beeinflusste weder systolischen noch diastolischen Blutdruck (s. Tab. 5).

	Vor TIPS Anlage	14 Tage nach TIPS Anlage
Bilirubin (mg/dL)	1,3 (0,7 – 3,8)	1,6 (0,5 – 8,8)
CHE (U/L)	1550 (586 – 4410)	1730 (912 – 5490)
ALT (U/L)	13 (4 – 23)	15 (4 – 27)
γ GT (U/L)	46,5 (17 – 407)	73 (21 – 304)
INR	1,3 (1,00 – 2,04)	1,26 (1,0 – 2,87)
Serum Kreatinin (mg/dL)	0,9 (0,6 – 3,7)	0,9 (0,6 – 3,8)
Natrium (mmol/L)	133,5 (121 – 140)	128 (128 – 142)

Tabelle 4: Laborparameter vor TIPS Anlage und bei Revision. Bei keinem der Werte zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

	Bei TIPS Anlage	14 Tage nach TIPS Anlage
HVPG (mmHg)	20,1 \pm 3,1	15,8 \pm 4,7 ^a
PVV (cm/s)	18,5 \pm 8,9	28,5 \pm 12,9 ^a
Systolischer Blutdruck (mmHg)	114 \pm 27	111 \pm 20

Tabelle 5: Hämodynamische Messungen bei TIPS Anlage und nach 14 Tagen . HVPG und PVV konnten durch die TIPS Anlage signifikant verbessert werden.

^(a) $p < 0,05$.

3.3 Endotoxinkonzentration bei TIPS Anlage und 14 Tage später

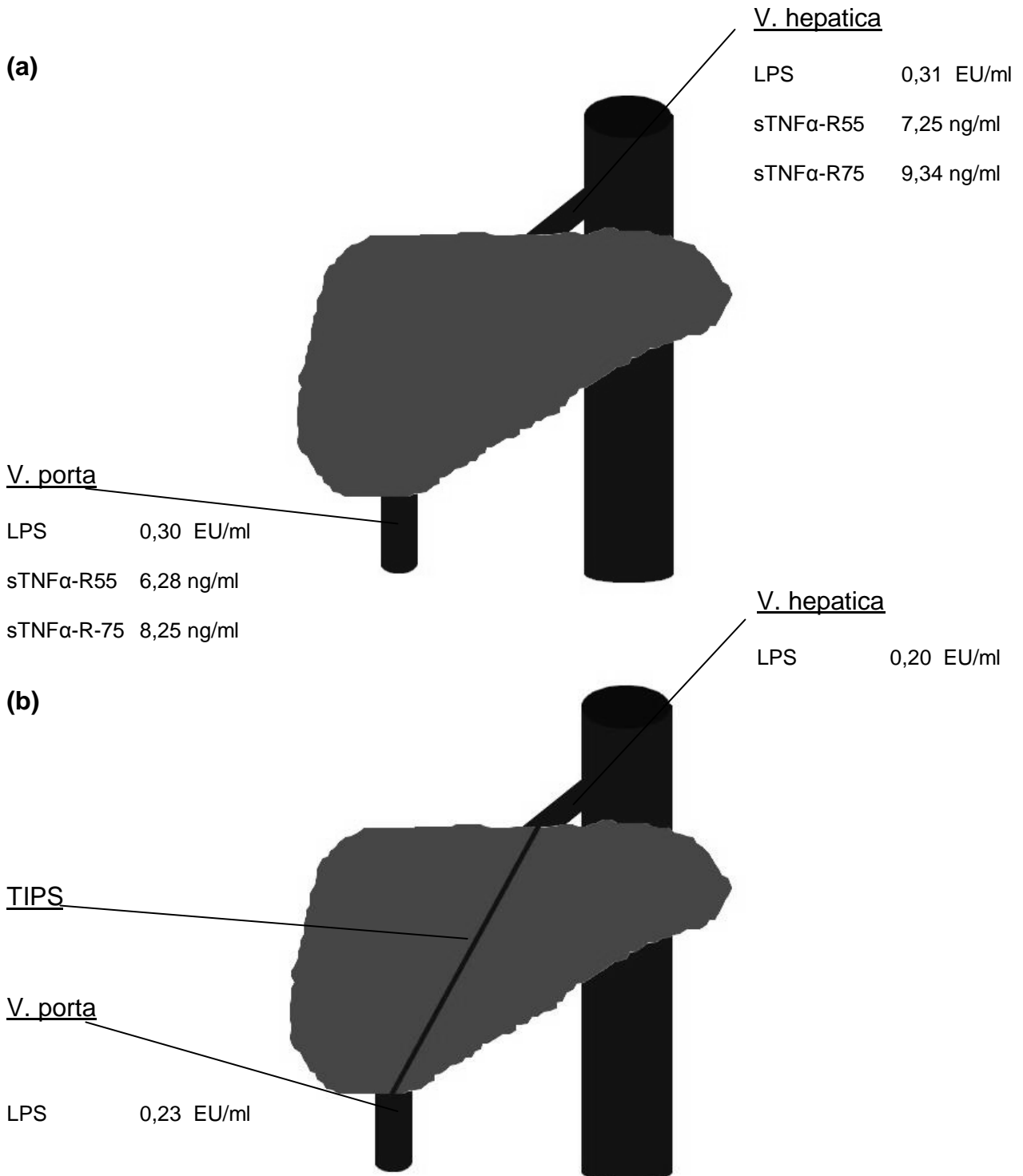


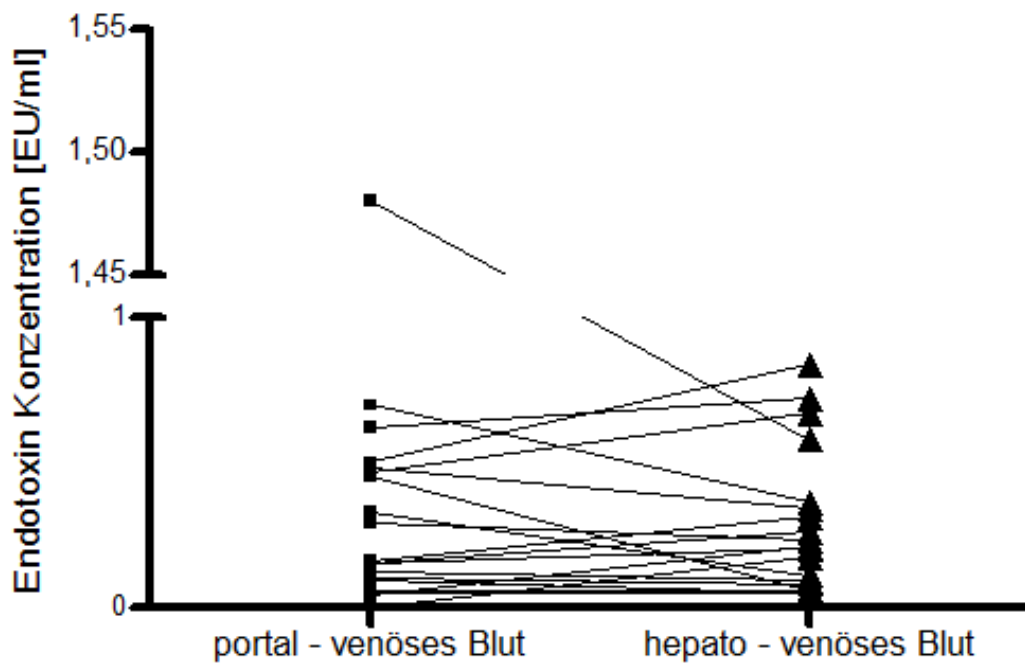
Abbildung 6: (a) Endotoxin- und sTNF-R-Konzentrationen vor TIPS Implantation im Portalblut und der V. hepatica. (b) Endotoxin-Spiegel nach TIPS Implantation

Vor TIPS-Anlage und bei der Revision nach 14 Tagen wurden allen Patienten Blutproben aus der V. porta und der V. hepatica entnommen. Laborchemisch wurde die LPS-Konzentration bestimmt und mittels Spearman Korrelationskoeffizienten untersucht, ob ein Gradient der Endotoxinkonzentrationen über der Leber bestand. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied der LPS-Spiegel im portalen und hepatischen Blut nachweisen - weder vor Anlage des Shunts noch bei der Revision. Die Untersuchung der Proben ergab Werte zwischen 0,1 EU/ml und 1,48 EU/ml (s. Abb. 6).

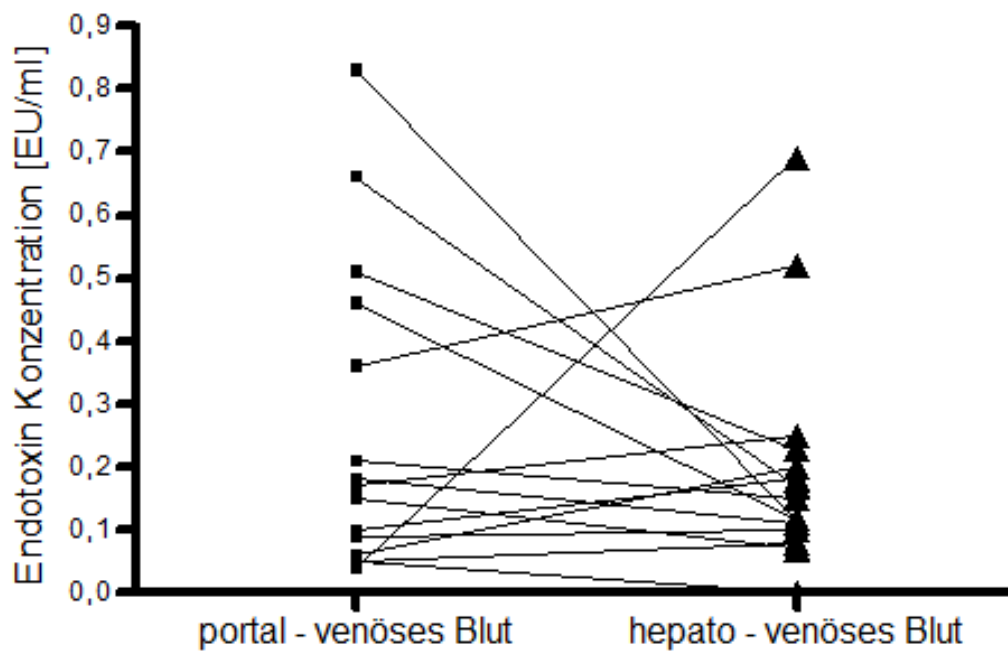
Den Zusammenhang zwischen Endotoxinen und portalem Hochdruck prüften wir ebenfalls via Spearman Korrelationskoeffizienten. Es fanden sich keine Korrelationen von LPS und HVPG vor TIPS Anlage und bei der Revision. Auch die portale Druckänderung durch TIPS hatte keinen Einfluss auf den Endotoxinspiegel, gemessen an der Endotoxindifferenz vor/ nach TIPS (s. Abb. 7 und 8).

Allerdings ließen sich inverse Korrelationen nachweisen sowohl zwischen portal-venösem Endotoxinspiegel und portaler Fließgeschwindigkeit ($p=0,028$; $R_s=-0,490$; Abb. 9 a) als auch systolischem Blutdruck ($p=0,007$; $R_s=-0,581$; Abb. 9 b). Der hepato-venöse Endotoxinspiegel korreliert ebenfalls mit dem systolischen Blutdruck ($p=0,028$; $R_s=-0,490$), eine mögliche Korrelation zur portalen Fließgeschwindigkeit deutet sich an. ($p=0,096$; $R_s=-0,382$)

Interessanterweise korrelierte der portale Endotoxinspiegel auch mit dem Alter der Patienten ($p=0,036$; $R_s=0,471$; Abb. 10 a). Vor TIPS Implantation korrelierten die LPS-Spiegel weder mit CHILD-Score noch mit dem MELD. Nach zwei Wochen in stabilem Zustand konnten wir einen direkten Zusammenhang zwischen der Schwere der Leberfunktionsstörung, gemessen am MELD, und dem portal-venösen Endotoxinspiegel nachweisen ($p=0,004$; $R_s=0,702$; Abb. 10 b).

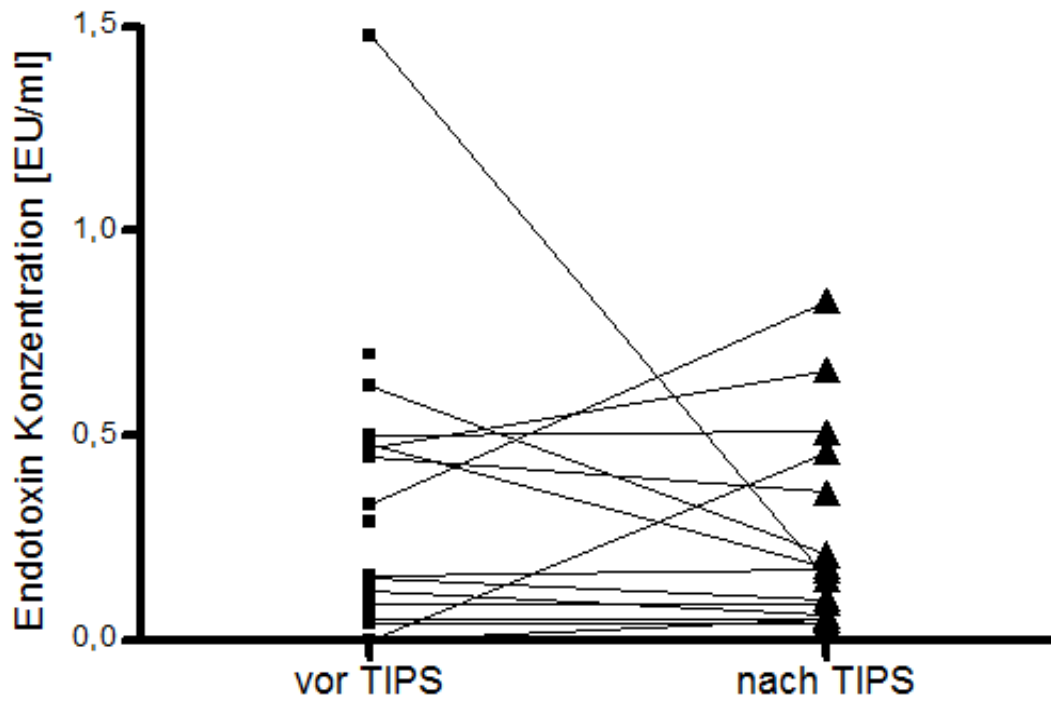


(a)

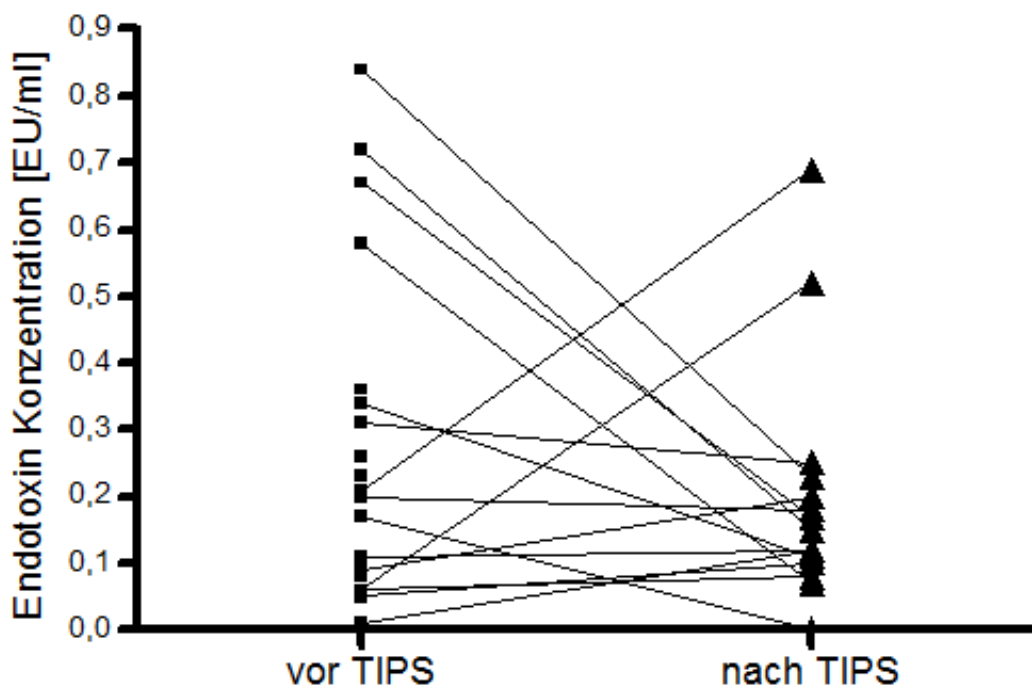


(b)

Abbildung 7: Gegenüberstellung der portal-venösen und hepato-venösen LPS-Konzentrationen vor TIPS (a) und zwei Wochen nach TIPS-Implantation (b). Zu keinem Zeitpunkt korrelieren portal-venöser und hepato-venöser Endotoxinspiegel



(a)



(b)

Abbildung 8: Gegenüberstellung der LPS-Konzentrationen vor und 14-Tage nach TIPS-Implantation in portal-venösem (a) und hepato-venösem (b) Blut. Weder portal-venös noch hepato-venös hängen Endotoxinkonzentrationen und TIPS Implantation zusammen.

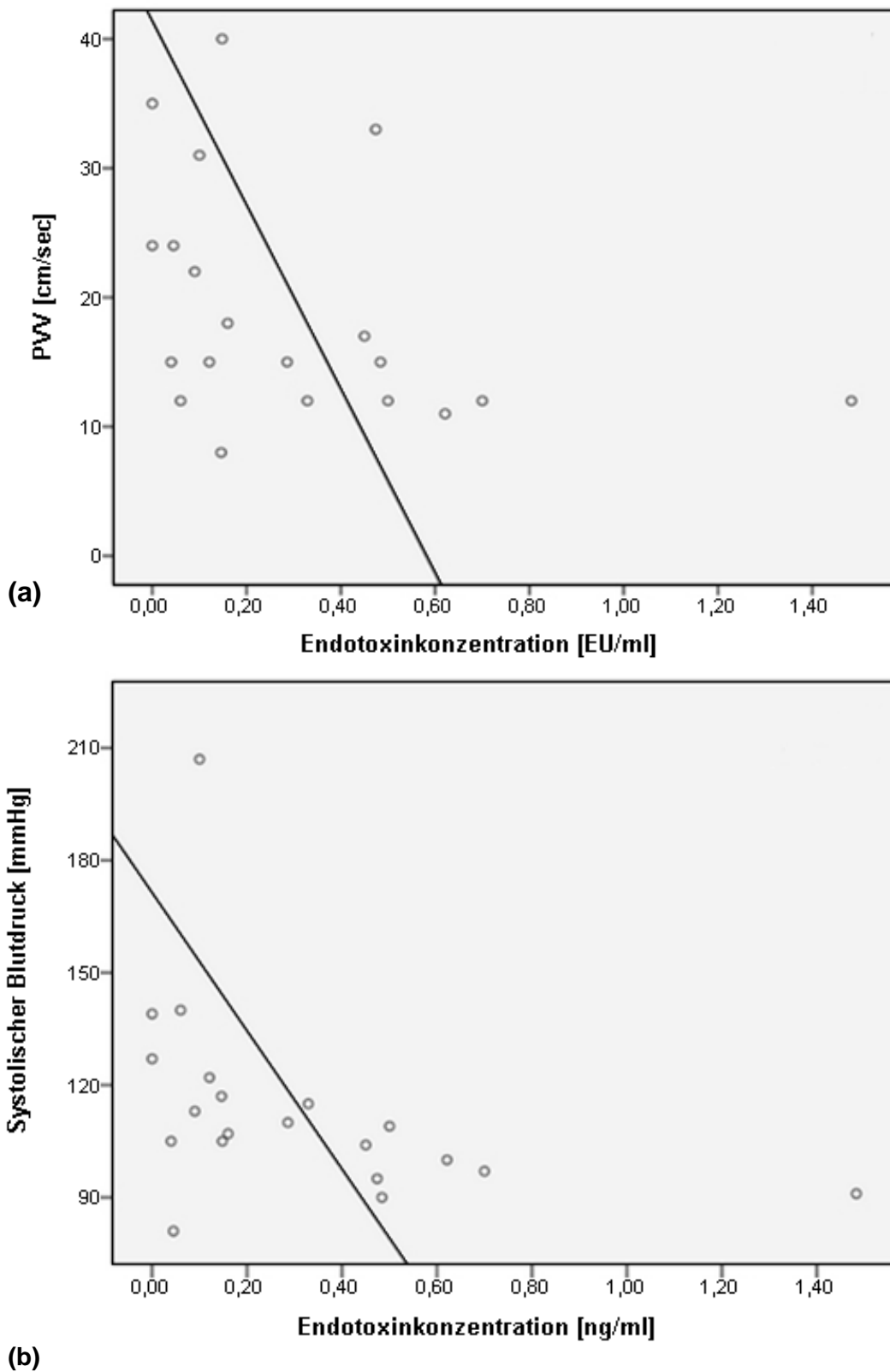
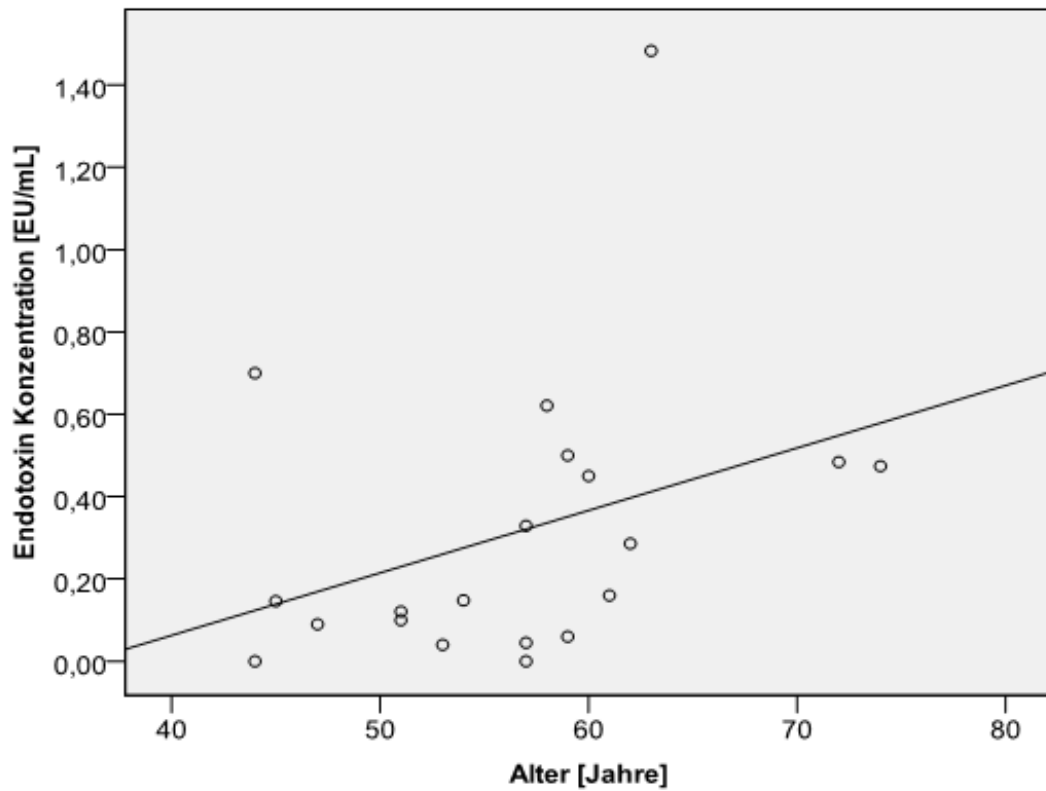
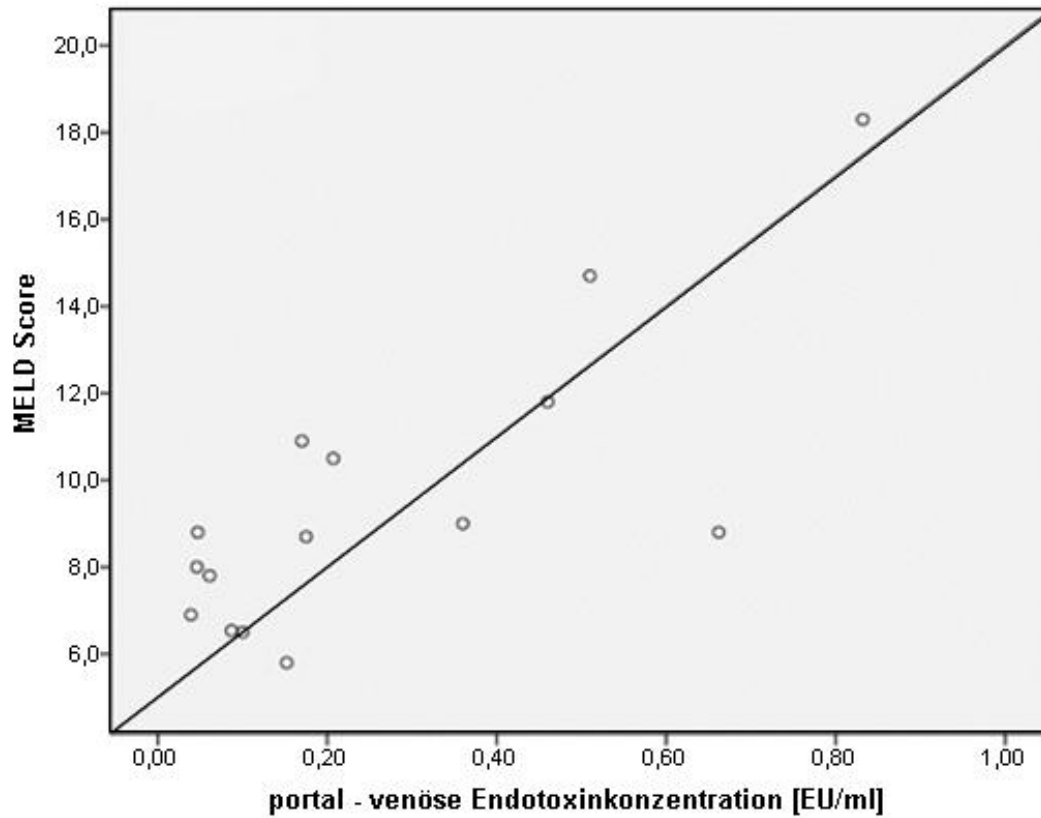


Abbildung 9: Korrelation der portal-venösen LPS-Konzentration mit der portalen Fließgeschwindigkeit ($p=0,028$; $R_s=-0,490$) (a) und dem systemischen systolischen Blutdruck ($p=0,007$; $R_s=-0,581$) (b)



(a)



(b)

Abbildung 10: Es zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen portaler Endotoxin-konzentration und (a) Alter ($p=0,036$; $R_s=0,471$) sowie (b) dem MELD Score ($p=0,004$; $R_s=0,702$)

3.4 sTNF α -R Konzentrationen

Auch bei den TNF α -Rezeptoren ließ sich kein Konzentrationsgradient über der Leber messen. Tendenziell waren die Werte vor Anlage des TIPS im hepato-venösen Blut höher als im portal-venösen Blut (s. Tab. 6; Abb. 11). Zwischen Endotoxin- und sTNF α -R-Spiegeln fanden sich Korrelationen. So korrelierten portal-venöse LPS und sTNF α -R75 wie auch portal-venöse LPS und hepato-venöse sTNF α -R55 (s. Tab. 7; Abb. 13).

	Portal-venös	Hepato-venös	P-Wert
sTNF α -R55	6,283 \pm 4,699 (n=16)	7,258 \pm 5,578 (n=14)	P=0,258
sTNF α -R75	8,246 \pm 6,448 (n=16)	9,338 \pm 6,573 (n=14)	P=0,158

Tabelle 6: Korrelation zwischen portal-venösen und hepato-venösen sTNF α -R. Es ließ sich kein signifikanter hepatischer Gradient für die TNF α Rezeptoren nachweisen.

Außerdem fanden sich direkte Zusammenhänge zwischen sTNF α -R und dem Funktionszustand der Leber. Der hepato-venöse sTNF α -R75-Spiegel korrelierte ähnlich den Endotoxinen nach der TIPS Implantation mit dem MELD ($R_s=0,582$; $p=0,029$; s. Tab. 7, Abb. 12). Inverse Korrelationen mit der Cholinesterase als Marker für die Syntheseleistung der Leber deuten ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen den Endzündungsprozessen durch TNF α und der Zerstörung der Leber hin (s. Tab. 7; Abb. 14). Bemerkenswert ist, dass von den vier prä- und posthepatischen Parametern einzig die portal-venöse sTNF α -R55-Konzentration nicht mit der CHE korreliert. Korrelationen zu den Lebertransaminasen bestanden nicht. Eine starke Korrelation zum Kreatinin (nicht dargestellt) lässt sich mit der Clearance der sTNF α -R durch die Niere erklären.

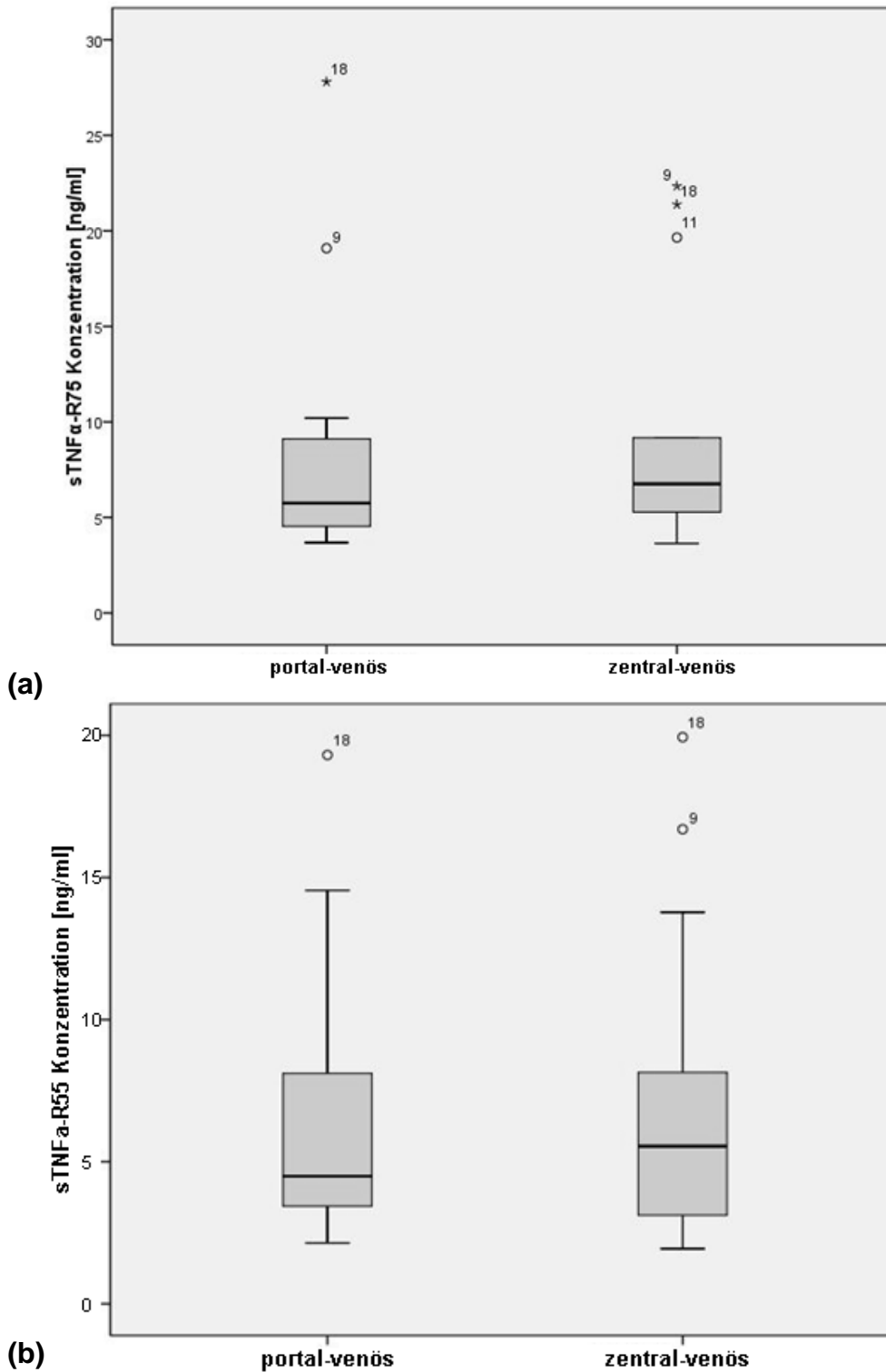


Abbildung 11: Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen portal-venösen und hepato-venösen (a) sTNFα-R55- oder (b) sTNFα-R75- Konzentrationen. Zahlen: Patientenummer; Kreise: Ausreißer; Sterne: Extremwerte – Werte die vom 75 %-Perzentil einen Abstand von der anderthalb- bis dreifachen (Ausreißer) bzw. mehr als der dreifachen Boxhöhe (Extremwerte) haben.

	Portal-venös		Hepato-venös	
	sTNF α -R55	sTNF α -R75	sTNF α -R55	sTNF α -R75
Endotoxin-Konzentration[EU/ml]	$R_s = 0,350$ $P = 0,212$	$R_s = 0,521^a$ $P = 0,039$	$R_s = 0,669^b$ $P = 0,009$	$R_s = 0,405$ $P = 0,151$
MELD	$R_s = 0,282$ $P = 0,291$	$R_s = 0,314$ $P = 0,236$	$R_s = 0,527$ $P = 0,053$	$R_s = 0,582^a$ $P = 0,029$
CHE	$R_s = -0,457$ $P = 0,087$	$R_s = -0,693^b$ $P = 0,004$	$R_s = -0,793^b$ $P = 0,001$	$R_s = -0,745^b$ $P = 0,002$

Tabelle 7: Korrelation von portal-venösen und hepato-venösen sTNF α -Rezeptoren mit portal-venösen Endotoxin-Spiegel, MELD und CHE. Portal-venöser sTNF α -R75 und hepato-venöser sTNF α -R75 korrelieren mit der portal-venösen Endotoxinkonzentration. Hepato-venöser sTNF α -R75 korreliert mit dem MELD. Beide löslichen Rezeptoren korrelieren mit der CHE (S. Abb. 12-14).^{a)} $P < 0,05$; ^{b)} $P < 0,01$

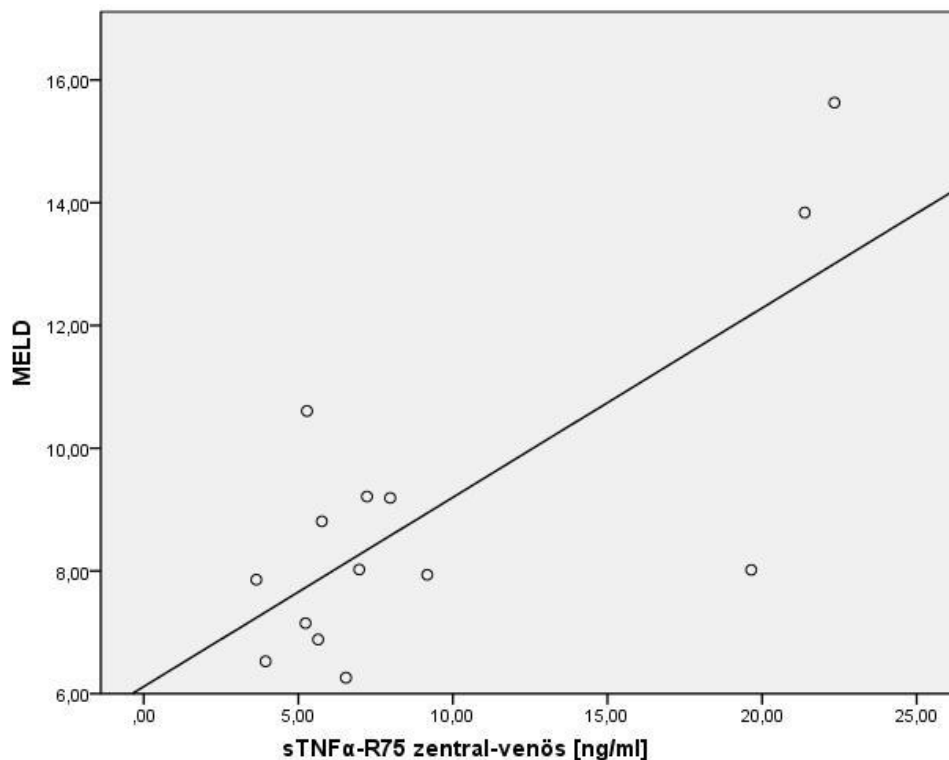


Abbildung 12: Korrelation zwischen MELD und zentral-venösem sTNF α -R75 ($R_s=0,582$; $p=0,029$)

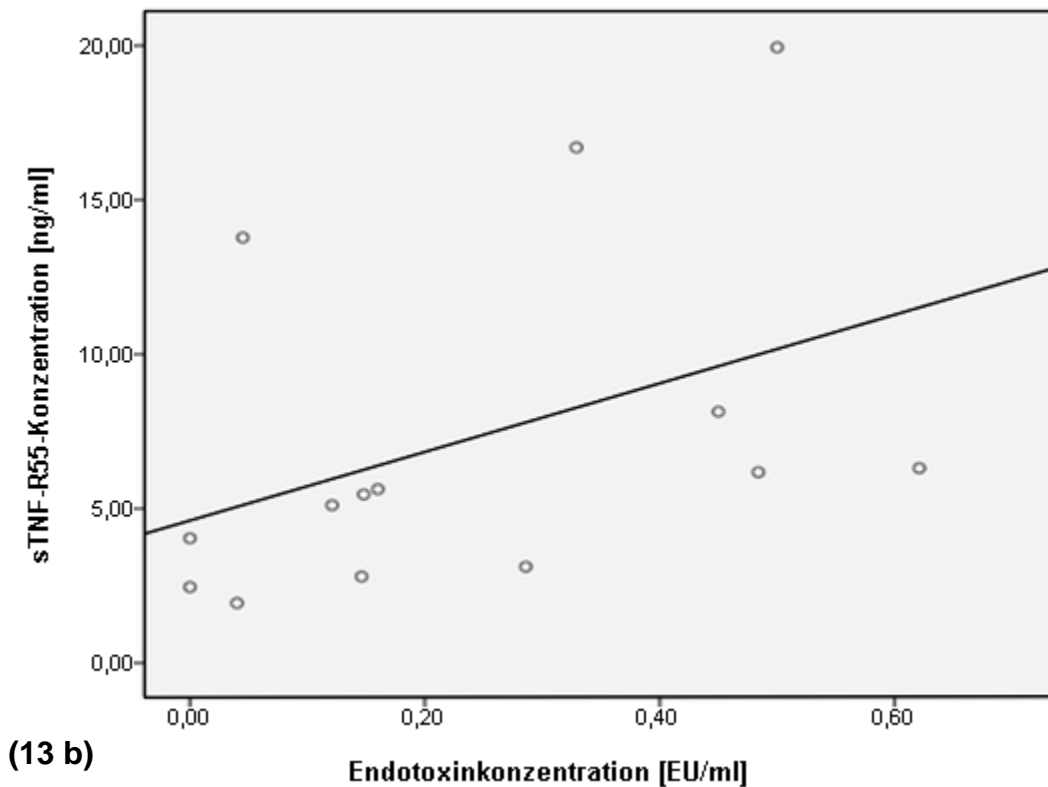
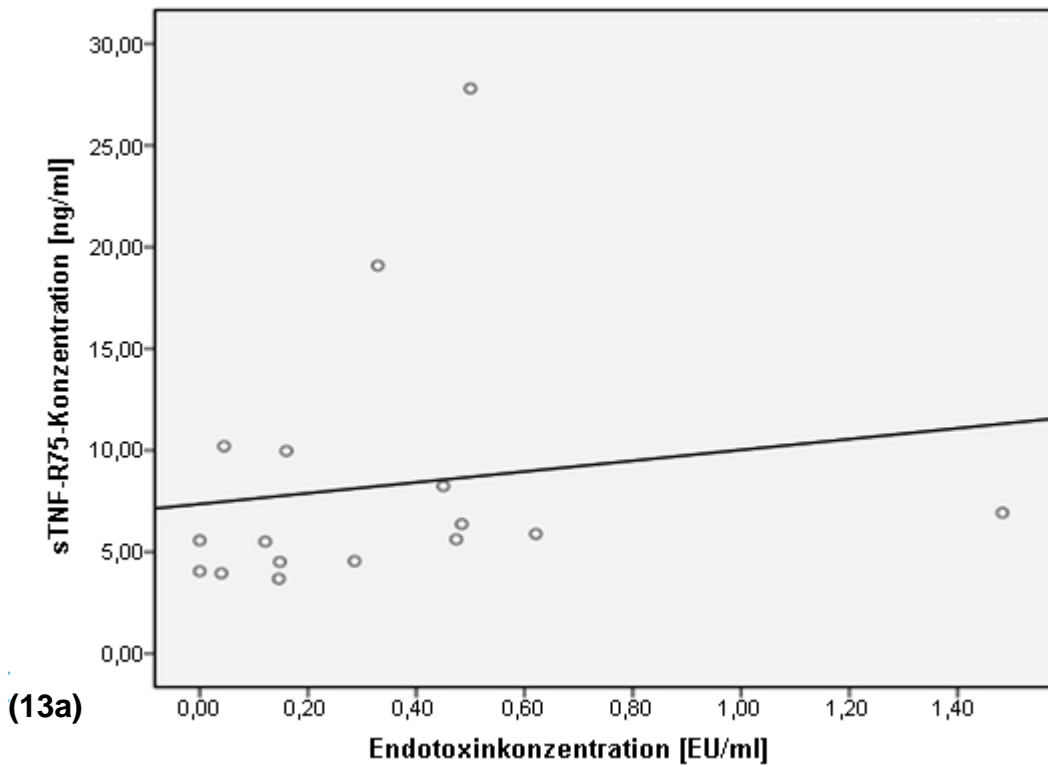
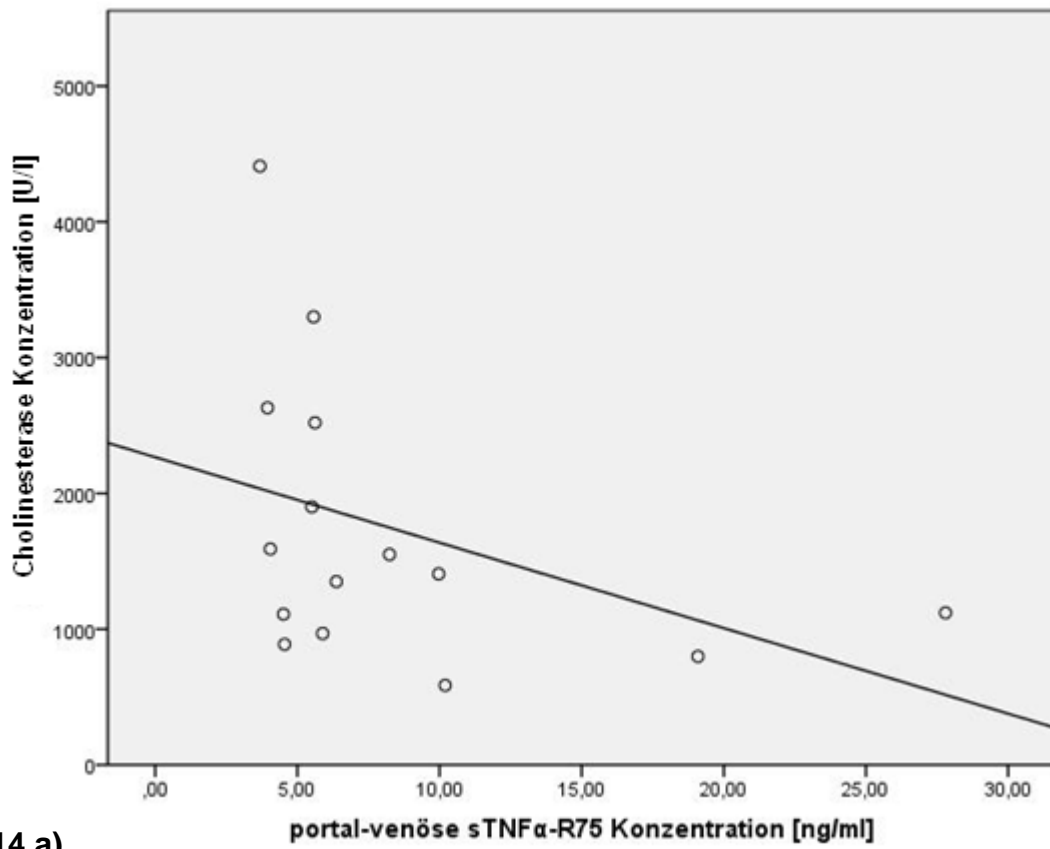
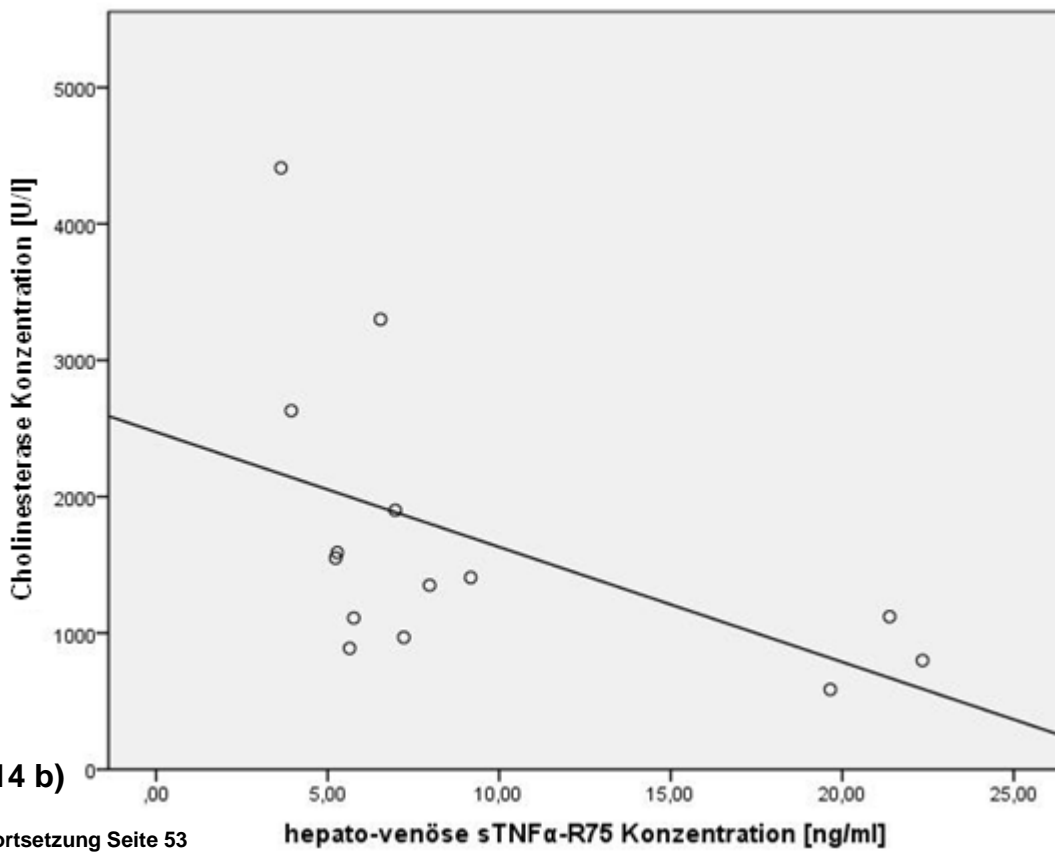


Abbildung 13: Korrelation zwischen portalem Endotoxinspiegel und (a) portal-venöser sTNF α -R75-Konzentration ($R_s=0,521$; $p=0,032$) und (b) hepato-venöser sTNF α -R55-Konzentration ($R_s=0,669$; $p=0,009$)



(14 a)



(14 b)

Fortsetzung Seite 53

hepato-venöse sTNF α -R75 Konzentration [ng/ml]

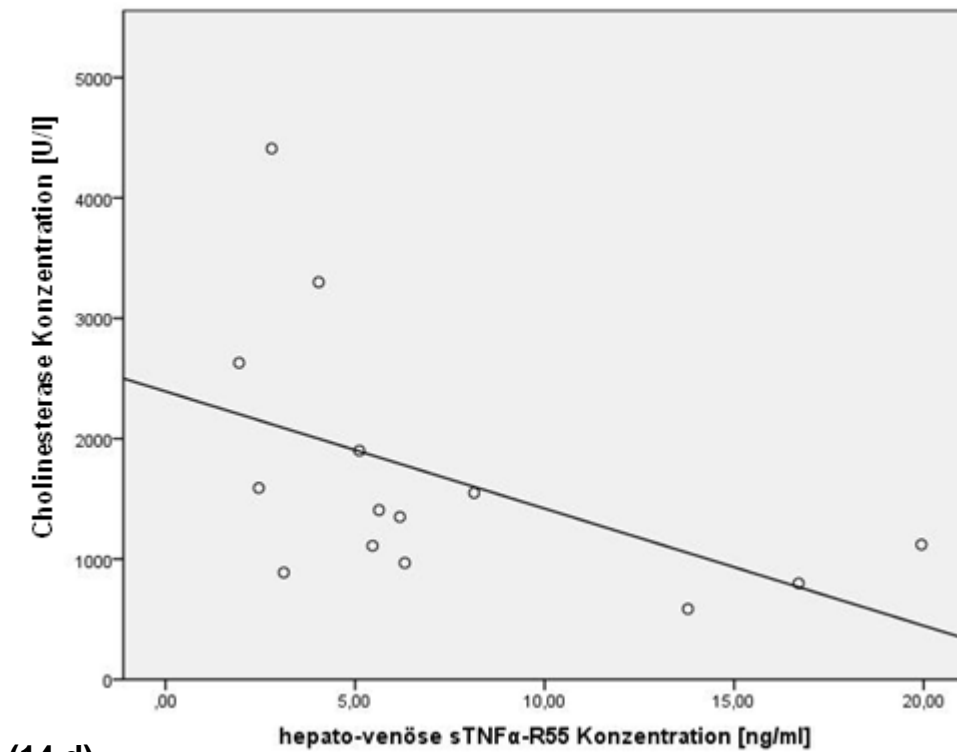
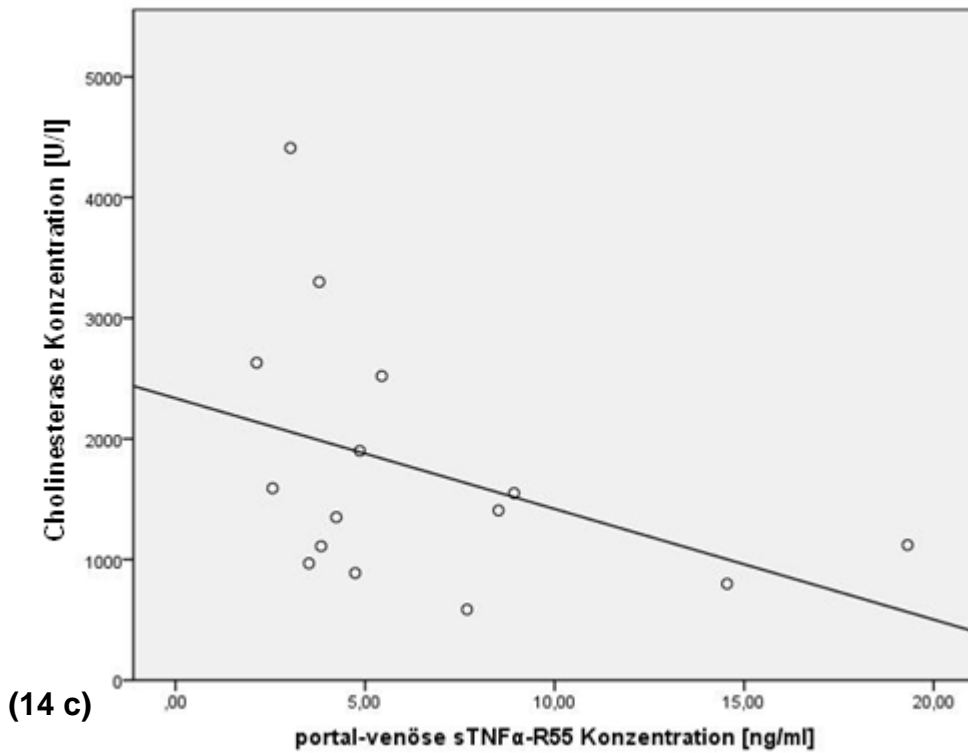


Abbildung 14: Korrelation zwischen der Cholinesterase als Marker für die Produktionsleistung der Leber und sTNF α -R75 (a) portal-venös ($R_s=-0,693$; $p=0,004$) und (b) hepato-venös ($R_s=-0,757$; $p=0,002$) und sTNF α -R55 (c) portal-venös ($R_s=-0,457$; $p=0,087$) und (d) hepato-venös ($R_s=0,793$; $p=0,001$)

4. Diskussion

Wir haben in unserer Studie Endotoxinkonzentrationen im Blut stabiler Patienten mit fortgeschrittener alkoholischer Leberzirrhose vor und nach TIPS – Implantation untersucht. Der Fokus lag insbesondere auf portalen und hepato-venösen Endotoxinspiegeln, ihren Einflüssen auf portale und systemische Hämodynamik, Auswirkungen auf die TNF α Konzentration und Abhängigkeiten vom portalen Blutdruck. Über der Leber ließ sich im Gegensatz zu anderen Studien kein Gradient der Endotoxinkonzentration nachweisen. Weder wirkte sich die TIPS-Implantation auf die LPS-Konzentration im portalen und hepato-venösen Blut aus, noch korrelierten die Endotoxine zu irgendeinem Zeitpunkt mit dem HVPG. Der LPS-Spiegel hing in unseren Messungen zusammen mit der portalen Fließgeschwindigkeit des Blutes und dem systolischen Blutdruck. Außerdem zeigte sich eine Korrelation zwischen portalen aber nicht systemischen Endotoxinen und den löslichen TNF-Rezeptoren. Ferner scheinen sowohl Schwere der Leberzirrhose als auch das Alter der Patienten mit den LPS Konzentrationen zusammenzuhängen. Einschränkung muss die geringe Fallzahl unserer Studie erwähnt werden.

Endotoxine sind Lipopolysaccharide an der Zellwand gramnegativer Bakterien. Verschiedene Mechanismen führen zu einer höheren Blutkonzentration: IBO, eine schlechte Immunabwehr, verlangsamte Peristaltik und eine Zerstörung der Darmbarriere (Wiest und Garcia-Tsao, 2005). Endotoxine kommen auch bei Gesunden in geringen Konzentrationen im Blut vor. Bei Patienten mit alkoholischer und nicht-alkoholischer Leberzirrhose sind die LPS im Blut demgegenüber erhöht – besonders im Falle von Komplikationen (Bode et al., 1987).

Alkohol spielt bei der BT eine besondere Rolle, schon bei Alkoholexzessen ohne Lebererkrankungen lassen sich erhöhte Endotoxinkonzentrationen im Blut messen. Diese sinken nach einigen Wochen ab, bleiben aber bei chronischer alkoholinduzierte Lebererkrankung erhöht. Alkohol wird im Dünndarm durch die epitheliale Alkoholdehydrogenase und intestinale Bakterien zu Azetylaldehyd abgebaut. Dieses induziert über Dissoziation der E-Cadherine ein Auseinanderweichen der Tight Junctions und so eine höhere Durchlässigkeit des Darmepithels für Endotoxine (Rao, 2009). Unsere Versuchsgruppe

bestand ausschließlich aus Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose. Mit steigenden Lebensjahren kann nach Rao bei gewohnheitsmäßigem Alkoholgenuss von höherer kumulativer Schädigung der Darmpermeabilität ausgegangen werden. Dies bestätigen indirekt unsere Daten; der portale Endotoxinspiegel korrelierte mit dem Alter der Patienten.

Lumsden et al. maßen eine höhere Endotoxinkonzentration im portalen Kreislauf und in der V. hepatica als in peripheren Venen. Zudem wurden in der V. hepatica höhere Endotoxinkonzentrationen als im portalen Kreislauf gemessen, allerdings nicht simultan bei derselben Messung (Lumsden et al., 1988). Wir fanden keinen Gradienten der LPS-Spiegel über der Leber. Möglicherweise liegt dies an intrahepatischen Shunts oder dem stark reduzierten Zustand der zirrhatisch veränderten Leber. Zudem entnahmen Lumsden et al. die Proben aus dem Splanchnikusgebiet während einer Laparotomie, die BT fördern könnte (Buttenschoen et al., 2009; Sagar et al., 1995). Eine unspektakuläre Deutung lieferte Lumsden selbst, der die niedrigere LPS-Konzentration im peripheren und zentralen Kreislauf auf die Verdünnung im weit größeren Blutvolumen gegenüber dem portalen Blut zurückführte.

Kürzlich wurde in einem Setting ähnlich unserer Studie bei acht Patienten ein Gradient der Endotoxine über der Leber gemessen, der 15 Minuten nach TIPS-Implantation signifikant sank. LPS-Spiegel im hepato-venösen Blut und im rechten Atrium waren signifikant kleiner als im portalen Kreislauf und stiegen nach TIPS. In der schon an sich kleinen Gruppe waren allerdings zwei Patienten, die systemisch Antibiotika nahmen und ein anderer Patient mit nicht-alkoholischer Zirrhose (PSC) (Benten et al., 2011). Wir konnten die These einer hepatischen Filterung anhand unserer Daten zu keinem Zeitpunkt nachvollziehen. Zumindest nach zwei Wochen stabiler Beobachtung hatte die TIPS-Implantation keinen Einfluss auf die Endotoxinkonzentrationen. Bislang wurden Endotoxine in hepatischen Makrophagen nur an gesunden Tieren nachgewiesen, außerdem in Makrophagen in Milz, Lunge und in geringem Maße in der Niere (Freudenberg et al., 1982; Mathison und Ulevitch, 1979). Vielleicht kommt den nicht hepatischen Organen, insbesondere der Lunge, eine größere Bedeutung bei der Klärung von Endotoxinen zu.

Des Längereren ist bekannt, dass LPS bei der Leberzirrhose und anderen Erkrankungen zur Dilatation sowohl splanchnischer als auch systemischer Blutgefäße führt. Endotoxine sind maßgeblich an der Entwicklung des septischen Schocks beteiligt. Hohe Endoto-

xin-Spiegel korrelieren mit einer höheren Ausschüttung des Vasodilatators NO (Chu et al., 1997) und unterhalten unter anderem die hyperdynamische Zirkulationsstörung, die dem portalen Hochdruck zugrunde liegt (Chu et al., 1997). Dazu passend konnte gezeigt werden, dass bei Komplikationen der portalen Hypertonie wie Aszites und Ösophagusvarizen höhere Endotoxinspiegel im Blut existieren (Garcia-Tsao, 2001). Darmdekontamination mit Rifaximin und Anregung der Darmmotilität durch Propranolol verbessern die portale Hämodynamik (Perez-Paramo et al., 2000; Vlachogiannakos et al., 2009). Den Einfluss von LPS auf die Blutgefäße bestätigen die von uns gemessenen Korrelationen der Endotoxinkonzentration mit der portalen Fließgeschwindigkeit und dem systolischen Blutdruck.

Ursache und Wirkung zwischen LPS und PVV lassen sich aber auch anders deuten. Am Mausmodell konnte gezeigt werden, dass chronischer portaler Hochdruck zu BT führt (Llamas et al., 2010). Eine Druckentlastung in splanchnischen Blutgefäßen könnte also möglicherweise zu einer niedrigeren Endotoxinkonzentration führen. Die sonographisch ermittelte PVV korrelierte in unserer Studie signifikant mit dem HPVG, die Messung war also offensichtlich genau. Eine erhöhte PVV gibt indirekt Hinweis auf die portale Vasodilatation und damit einen höheren Forwardflow und niedrigeren portalen Fließwiderstand. Gleichwohl hatte die Verbesserung der PVV durch TIPS nach zwei Wochen keinen Einfluss auf die Endotoxinkonzentration. Das könnte auch mit dem relativ kurzen Messintervall zusammenhängen.

In einem anderen Setting wurden bei fünf Patienten nach notfallmäßiger TIPS-Implantation peripher erhöhte Endotoxinspiegel gemessen. Diese Studie untersuchte kritisch kranke Patienten mit nichtstillbarer Blutung aus Ösophagusvarizen. Die Autoren postulieren, die Freisetzung von Endotoxinen in den systemischen Blutkreislauf durch TIPS führe zu einer systemischen Vasodilatation über die Aktivierung der iNOS und zu einem erhöhten Sepsisrisiko (Jalan et al., 2011). Die Messung fand nur eine Stunde nach TIPS-Implantation statt, möglicherweise handelt es sich also auch um die Anpassung an den höheren Preload des Herzens. Kompensatorisch steigt das HZV und es entsteht stärkerer Scherstress auf die Gefäßwände. Zudem waren die Patienten hohen hämodynamischen Schwankungen ausgesetzt. Sie erhielten im Durchschnitt sieben Erythrozytenkonzentrate in 36 h seit dem Blutungsereignis. Bei unseren Patienten in stabilem Zu-

stand hatte die TIPS-Implantation keine Auswirkung auf die portale oder hepato-venöse Endotoxinkonzentration. Ebenso wenig fanden Kaser et al. signifikante Änderungen der peripheren Endotoxinkonzentrationen durch TIPS. Sie maßen vier Werte vom Tag vor der Prozedur bis zwei Tage nach TIPS. Vor der TIPS-Implantation untersuchten sie das portal-venöse und das hepato-venöse Blut auf einen Endotoxingradienten, fanden aber keinen signifikanten Unterschied (Kaser et al., 2002). Durch TIPS scheint bei stabilen Patienten kein erhöhtes Sepsis-Risiko durch eingeschwemmte Endotoxine zu bestehen.

Der HPVG ist einer der sensitivsten prognostischen Marker für die Entwicklung von Komplikationen (Ripoll et al., 2007). Bis jetzt wurde kein linearer Zusammenhang zum Endotoxin-Spiegel gefunden, weder im portalen noch im hepato-venösen Blut. Einzig Vlachogiannakos et al. berichteten von einer Korrelation zwischen LPS- und HPVG-Gradienten, wenn auch nur unter der Senkung des HPVG und des hepato-venösen Endotoxin Spiegel durch Darmdekontamination mit Rifaximin (Vlachogiannakos et al., 2009). Im Unterschied zu unserer Studie war hier der Einfluss der BT auf die Hämodynamik untersucht worden. Der vierwöchigen Senkung der IBO und damit der Endotoxine folgte eine Verbesserung des HPVG. In keinem unserer Tests korrelierten allerdings splanchnische oder hepato-venöse Endotoxinkonzentrationen oder Konzentrationsänderungen mit dem HPVG oder der Differenz nach TIPS.

Das Immunsystem reagiert auf eingeschwemmte Endotoxine unter anderem mit der Produktion von $\text{TNF}\alpha$ (Deitch et al., 1994; Mainous et al., 1995; Spinass et al., 1992). Die Entzündungsreaktion führt zu Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und bei chronischer Belastung zu Apoptose von Hepatozyten und Fibrosierung der Leber. $\text{TNF}\alpha$ hat eine sehr kurze Halbwertszeit im Gegensatz zu seinen löslichen Rezeptoren $\text{sTNF}\alpha\text{-R55}$ und $\text{sTNF}\alpha\text{-R75}$. Die Serumkonzentration beider Rezeptoren steigt bei induzierter Endotoxinämie (Spinass et al., 1992). Injektion von dimerem $\text{sTNF}\alpha\text{-R75}$, das mit dem Fc-Anteil des Immunglobulin G kombiniert wurde, konnte das Überleben von Ratten nach einer normalerweise tödlichen Dosis LPS signifikant verlängern. Andererseits deaktivieren die löslichen Rezeptoren auch $\text{TNF}\alpha$, sie dienen möglicherweise als Puffer für die Entzündungsantwort (Mohler et al., 1993). Die löslichen Rezeptoren spielen also eine Rolle bei der Immunantwort auf eingeschwemmte Endotoxine. Beide Rezeptoren korrelieren mit der Aktivität von $\text{TNF}\alpha$ und dienen als indirekte Marker einer erfolgten $\text{TNF}\alpha$ -

Freisetzung (Diez-Ruiz et al., 1995). Wir fanden Korrelationen der portalen Endotoxin-konzentration zum hepato-venösen sTNF α -R55-Spiegel. Zudem hingen portal-venöse Endotoxinspiegel und sTNF α -R75-Spiegel zusammen. Das spricht für eine Aktivierung des TNF α Signalweges schon im portal-venösen Blut. Vermutlich aktivieren aus dem Darm in das Splanchnikusgebiet translozierte Endotoxine zunächst Makrophagen und T-Zellen im portalen Blut zur Produktion von TNF α , TNF α -R75 und IFN- γ . IFN- γ regen Hepatozyten zunächst zur Produktion von TNF α -R55 an, an den dann TNF α bindet. sTNF α -R55 wird durch Shedding von den Hepatozyten getrennt und kann im hepato-venösen Blut gemessen werden. Ein hepato-venöser bzw. zentral-venöser Ursprung der gemessenen sTNF α -R55-Konzentration ist unwahrscheinlich, da sich keine Korrelation zum hepato-venösen LPS-Spiegel fand.

Interessanterweise korrelierte nach TIPS-Anlage auch der hepato-venöse sTNF α -R75-Spiegel mit der Schwere der Leberzirrhose, gemessen am MELD Score. Dies spricht für eine stärkere Aktivierung der Immunzellen und höhere TNF α -Spiegel im portal-venösen Blut und in der geschädigten Leber. Ähnliches berichten frühere Studien, die sTNF α -R als prognostischen Marker vorschlugen. So fanden Naveau et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der sTNF α -R55 Differenz nach zweiwöchiger Prednisolon Behandlung und dem Überleben der folgenden zwei Monate (Naveau et al., 1998). Für die Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose maßen Reichel et al. sTNF α -R75 sogar einen höheren prädiktiven Wert zu als dem CHILD Score (Reichel et al., 2000).

5. Fazit

Endotoxine führen mit anderen Faktoren sowohl zur Leberzirrhose als auch zum portalen Hochdruck und begünstigen Komplikationen beider Erkrankungen (Garcia-Tsao, 2001; Lee und Friedman, 2011; Wiest et al., 1999). Die Daten zur Clearance von Endotoxinen in vivo gehen auseinander. Wir konnten keine Verringerung der Endotoxinkonzentration über der Leber feststellen und gehen davon aus, dass in unseren Patienten keine Endotoxine in der Leber gefiltert wurden. Gründe dafür mögen intrahepatische Shunts oder Ausfall der Funktion in der zirrhotisch veränderten Leber sein.

Die gestörte Hämodynamik bei portaler Hypertension geht zum Teil auf Endotoxine zurück. Dies konnten wir an Hand der Korrelation von portaler LPS-Konzentration und portaler Fließgeschwindigkeit indirekt nachweisen. Auch der systemische Blutdruck wird durch LPS beeinflusst. Eine Korrelation zum prognostisch wichtigeren HPVG fanden wir nicht.

Umgekehrt ließ sich kein Einfluss des portalen Drucks auf den Endotoxininflux aus dem Darm nachweisen. Auch ließ sich zwei Wochen nach TIPS-Implantation kein höherer hepato-venöser Endotoxin-Spiegel nachweisen. Wir werten dies als Hinweis, dass ein TIPS langfristig nicht zu einem erhöhten Sepsisrisiko durch Endotoxinämie führt.

Endotoxine entfalten ihre pathologische Wirkung zu einem großen Teil über $\text{TNF}\alpha$. Deswegen lösliche Rezeptoren hingen sowohl im portal-venösen wie auch im hepato-venösen Blut mit der Endotoxinämie zusammen. Ebenso korrelierten sowohl die Rezeptoren als auch LPS mit dem MELD nach TIPS. Daraus lassen sich zwei Forschungsfelder ableiten, denen weiter Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Möglicherweise sind LPS und besonders $\text{sTNF}\alpha\text{-R}$ ebenso gute oder sogar bessere prognostische Marker, als die momentan genutzten MELD und CHILD. $\text{TNF}\alpha$ ist schon seit einigen Jahren Ziel für die Optimierung der Therapie bei Leberzirrhose. Unsere Ergebnisse stützen die Wichtigkeit dieser Untersuchung und regen hoffentlich weitere Forschungen an.

6. Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Kontext

Bei Patienten mit Leberzirrhose und portalem Hypertonus lassen sich im Blut Endotoxine erhöhter Konzentration messen. Endotoxine treiben über den Tumornekrosefaktor α (TNF α) den zirrhotischen Umbau des Parenchyms und die portale Hypertonie an. Auf der anderen Seite kann portale Hypertonie zu bakterieller Translokation und damit zur Endotoxineinströmung in die Leber führen.

Fragestellung

Wir gehen zunächst der Frage nach der Rolle der Leber als Clearance-Organ für Endotoxine nach. Desweiteren möchten wir den Zusammenhang zwischen Endotoxin und TNF α genauer betrachten und an unserem Patientenkollektiv den Wert als Marker für die Schwere der Leberzirrhose untersuchen. Zuletzt beleuchten wir den Zusammenhang zwischen Hämodynamik und Endotoxinen/TNF α und die Auswirkung hämodynamischer Veränderungen auf Endotoxine und TNF α im Blut.

Methoden

Wir untersuchten 20 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose, denen wegen refraktärem Aszites oder Varizenblutungen elektiv ein transjugulärer intrahepatischer portocavaler Shunt (TIPS) implantiert wurde. Während der Intervention wurden jedem Patienten zunächst hepato-venöse, dann portal-venöse Blutproben entnommen. Aus diesen Proben bestimmten wir die Endotoxinkonzentration. Bei 16 Patienten bestimmten wir zudem die Konzentrationen der löslichen TNF α -Rezeptoren p55 und p75 (sTNF α -R55/-R75). Die Messungen korrelierten wir mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten untereinander und zu klinischen, hämodynamischen und laborchemischen Daten.

Ergebnisse

Zwischen portal-venösem und zentral-venösem Blut zeigte sich weder ein Gradient der Endotoxin- noch der sTNF α -R-Konzentrationen. Allerdings ließen sich Korrelationen nachweisen sowohl zwischen Endotoxinspiegel und portaler Flußgeschwindigkeit ($p=0,028$; $R_s=-0,490$) als auch systolischem Blutdruck ($p=0,007$; $R_s=-0,581$ / $p=0,028$;

$R_s = -0,490$) Der portale Endotoxinspiegel korrelierte auch mit dem Alter der Patienten ($p = 0,036$; $R_s = 0,471$) und – nach TIPS-Implantation – mit dem Model of Endstage Liver Disease (MELD) ($p = 0,004$; $R_s = 0,702$). Stärker noch korrelierten die sTNF α -R mit MELD und Leberfunktionsstörung gemessen an der Cholinesterase.

Schlussfolgerung

Es ergab sich kein Hinweis auf eine Filterfunktion der Leber für Endotoxine. Die TIPS-Implantation hatte keine Auswirkung auf die Endotoxinkonzentration im Blut. Indirekt zeigte sich eine Korrelation von Endotoxinen und portaler Hypertension.

7. Literaturverzeichnis

- Ai JH, Yang Z, Qiu FZ, Zhu T. Heat shock protein 90 is responsible for hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats. *World J Gastroenterol* 2003; 11: 2544-2547
- Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 6: 990-996
- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J, Gines P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 6: 1282-1289
- Aller MA, Vara E, Garcia C, Palma MD, Arias JL, Nava MP, Arias J. Proinflammatory liver and antiinflammatory intestinal mediators involved in portal hypertensive rats. *Mediators Inflamm* 2005; 2: 101-111
- Almeida PR, Camargo NS, Arenz M, Tovo CV, Galperim B, Behar P. Spontaneous bacterial peritonitis: impact of microbiological changes. *Arq Gastroenterol* 2007; 1: 68-72
- Altman C, Grange JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F, Etienne JP. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 1: 47-50
- Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 4: 1133-1138
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 1: 164-176
- Arthur MJ. Degradation of matrix proteins in liver fibrosis. *Pathol Res Pract* 1994; 9-10: 825-833
- Arthur MJ. Collagenases and liver fibrosis. *J Hepatol* 1995 a; 2 Suppl: 43-48
- Arthur MJ. Role of Ito cells in the degradation of matrix in liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10 Suppl 1: S57-62
- Aukrust P, Liabakk NB, Muller F, Lien E, Espevik T, Froland SS. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection-correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J Infect Dis* 1994; 2: 420-424
- Avgerinos A, Viazis N, Vlachogiannakos J, Poulianos G, Armonis A, Manolakopoulos S, Raptis S. Two different doses and duration schedules of somatostatin -14 in the treatment of patients with bleeding oesophageal varices: a non-randomised controlled study. *J Hepatol* 2000; 1: 171-172
- Bac DJ. Spontaneous bacterial peritonitis: an indication for liver transplantation? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 218: 38-42
- Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 3: 609-615
- Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, Wang L, Mirshahi F, Khanolkar AD, Makriyannis A, Urbaschek R, Garcia N Jr., Sanyal AJ, Kunos G. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001; 7: 827-832

- Benten D, Schulze zur Wiesch J, Sydow K, Koops A, Buggisch P, Boger RH, Gaydos CA, Won H, Franco V, Lohse AW, Ray SC, Balagopal A. The transhepatic endotoxin gradient is present despite liver cirrhosis and is attenuated after transjugular portosystemic shunt (TIPS). *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 107
- Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 6: 1828-1834
- Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 6: 1655-1661
- Bobadilla M, Sifuentes J, Garcia-Tsao G. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1989; 10: 2145-2147
- Bode C, Kugler V, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol* 1987; 1: 8-14
- Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010; 1: 306
- Boyer TD, Triger DR, Horisawa M, Redeker AG, Reynolds TB. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* 1977; 4 Pt 1: 584-589
- Breising KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 2: 288-295
- Brinch K, Moller S, Bendtsen F, Becker U, Henriksen JH. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003; 1: 24-31
- Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Peron JM, Abrales JG, Bouchard L, Bilbao JI, Bosch J, Rousseau H, Vinel JP. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004; 2: 469-475
- Burroughs AK. The natural history of varices. *J Hepatol* 1993; 17 Suppl2: S10-13
- Buttenschoen K, Schneider ME, Utz K, Kornmann M, Beger HG, Carli Buttenschoen D. Effect of major abdominal surgery on endotoxin release and expression of Toll-like receptors 2/4. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 2: 293-302
- Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, Brouet P, Pascal JP. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 11: 1298-1302
- Cales P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, Bronowicki JP, Ribard D, Botta-Fridlund D, Hillon P, Besseghir K, Lebrec D; French Club for the Study of Portal H. Early administration of vaptotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001; 1: 23-28
- Cardenas A, Arroyo V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 4: 607-622
- Chalasanani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003; 3: 653-659

- Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 5: 944-952
- Chu CJ, Lee FY, Chang FY, Wang SS, Lin HC, Wu SL, Tai CC, Lee SD. Hyperdynamic circulation in prehepatic portal hypertension: role of tumor necrosis factor- α . *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1997; 3: 145-150
- Chu CJ, Lee FY, Wang SS, Lu RH, Tsai YT, Lin HC, Hou MC, Chan CC, Lee SD. Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats with ascites: role of endotoxin, tumour necrosis factor- α and nitric oxide. *Clin Sci* 1997; 3: 219-225
- Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997; 7: 792-796
- Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Lacy A, Suarez MJ, Rimola A, Rodes J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 1: 32-37
- D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 4: 1282-1293
- de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 4: 762-768
- de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia Suarez C. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 3: 572-578
- Deitch EA, Xu D, Franko L, Ayala A, Chaudry IH. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Shock* 1994; 2: 141-145
- Denk HD, Dienes W, Jochum P, Schirmacher M, Trauner M. Leber und intrahepatische Gallenwege. In: Böcker WD, Denk HD, Heitz PU, Moch H, Hrsg. *Pathologie*. München: Elseviere, 2004: 791-825
- Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 8: 2193-2197
- Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995; 1: 1-8
- Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 6736: 601-605
- Domenicali M, Ros J, Fernandez-Varo G, Cejudo-Martin P, Crespo M, Morales-Ruiz M, Briones AM, Campistol JM, Arroyo V, Vila E, Rodes J, Jimenez W. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors. *Gut* 2005; 4: 522-527
- Esler M, Dudley F, Jennings G, Debinski H, Lambert G, Jones P, Crotty B, Colman J, Willett I. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992; 6: 446-455

- Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jimenez W, Gines P, Planas R, Lebrech D, Geuvel A, Elewaut A, Adler M, Arroyo V. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; 3: 614-620
- Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 1: 140-148
- Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Gines P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 3: 818-824
- Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 4: 1049-1056
- Ferral H, Vasan R, Speeg KV, Serna S, Young C, Postoak DW, Wholey MH, McMahan CA. Evaluation of a model to predict poor survival in patients undergoing elective TIPS procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 11: 1103-1108
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodes J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 6: 1495-1501
- Freudenberg MA, Freudenberg N, Galanos C. Time course of cellular distribution of endotoxin in liver, lungs and kidneys of rats. *Br J Exp Pathol* 1982; 1: 56-65
- Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, Franke TF, Papapetrooulos A, Sessa WC. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature* 1999; 6736: 597-601
- Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 11: 526-535
- Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mossner J, Bosch J, Early TCSG. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 25: 2370-2379
- Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Albillos A, Banares R, Morillas R, Abraldes JG, Bosch J, Spanish Variceal Bleeding Study G. Nadolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: a multi-centre randomised controlled trial. *Gut* 2009; 8: 1144-1150
- Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 1: 257-275
- Garcia-Tsao G. Bacterial translocation: cause or consequence of decompensation in cirrhosis? *J Hepatol* 2001; 1: 150-155
- Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 3: 726-748
- Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 3: 419-424
- Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 2: 353-372

- Genesca J, Gonzalez A, Catalan R, Segura R, Martinez M, Esteban R, Groszmann RJ, Guardia J. Adrenomedullin, a vasodilator peptide implicated in hemodynamic alterations of liver cirrhosis: relationship to nitric oxide. *Dig Dis Sci* 1999; 2: 372-376
- Genesca J, Marti R, Rojo F, Campos F, Peribanez V, Gonzalez A, Castells L, Ruiz-Marcellan C, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Segura R. Increased tumour necrosis factor alpha production in mesenteric lymph nodes of cirrhotic patients with ascites. *Gut* 2003; 7: 1054-1059
- Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, Melani L, Mazzanti R, Riccardi D, Pinzani M, Zignego AL. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997; 1: 66-72
- Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Camps J, Jimenez W, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 2: 234-241
- Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 16: 1646-1654
- Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodes J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 1: 122-128
- Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forne M, Miranda ML, Llach J, Salmeron JM. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 4 Pt 1: 716-724
- Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 2: 109-122
- Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 5: 1207-1212
- Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, Blanc P, Richardet JP, Vinel JP, Delisle F, Fischer D, Flahault A, Amiot X. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 3: 430-436
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R, Portal Hypertension Collaborative G. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 21: 2254-2261
- Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 2: 280-282
- Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 4: 926-931
- Haskal ZJ, Cope C, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Redd DC. Intentional reversible thrombosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiology* 1995; 2: 485-488

- Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J, Group DS. Distal splenoportal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 6: 1643-1651
- Hennenberg M, Biecker E, Trebicka J, Jochem K, Zhou Q, Schmidt M, Jakobs KH, Sauerbruch T, Heller J. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2006; 3: 838-854
- Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008; 9: 1300-1314
- Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 3: 746-753
- Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol* 2003; 1: 1-17
- Jalan R, Olde Damink SW, Ter Steege JC, Redhead DN, Lee A, Hayes PC, Deutz NE. Acute endotoxemia following transjugular intrahepatic stent-shunt insertion is associated with systemic and cerebral vasodilatation with increased whole body nitric oxide production in critically ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2011; 2: 265-271
- Jimenez W, Martinez-Pardo A, Arroyo V, Bruix J, Rimola A, Gaya J, Rivera F, Rodes J. Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology* 1985; 2: 245-250
- Kaser A, Ludwiczek O, Waldenberger P, Jaschke W, Vogel W, Tilg H. Endotoxin and its binding proteins in chronic liver disease: the effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Liver* 2002; 5: 380-387
- Kato M, Iwamoto H, Higashi N, Sugimoto R, Uchimura K, Tada S, Sakai H, Nakamura M, Nawata H. Role of Rho small GTP binding protein in the regulation of actin cytoskeleton in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1999; 1: 91-99
- Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993; 2: 815-823
- Kerlan RK, Jr., LaBerge JM, Baker EL, Wack JP, Marx M, Somberg KA, Gordon RL, Ring EJ. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 917-921
- Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 1: 105-110
- Kreuzer KA, Rockstroh JK, Sauerbruch T, Spengler U. A comparative study of different enzyme immunosorbent assays for human tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol Methods* 1996; 1-2: 49-54
- Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998; 37: 24266-24271
- Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 6: 1139-1144

- Lee JS, Kang Decker N, Chatterjee S, Yao J, Friedman S, Shah V. Mechanisms of nitric oxide interplay with Rho GTPase family members in modulation of actin membrane dynamics in pericytes and fibroblasts. *Am J Pathol* 2005; 6: 1861-1870
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 2: 195-206
- Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 24: 12040-12044
- Lin RS, Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lin HC, Lu RH, Hsu WC, Huang CC, Wang SS, Lo KJ. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1995; 2: 165-172
- Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 6: 837-842
- Llamas MA, Aller MA, Marquina D, Nava MP, Arias J. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes increases in chronic portal hypertensive rats. *Dig Dis Sci* 2010; 8: 2244-2254
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 3: 461-465
- Lopez-Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1996; 6: 1616-1621
- Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 3: 761-767
- Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 2: 232-236
- Mainous MR, Ertel W, Chaudry IH, Deitch EA. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? *Shock* 1995; 3: 193-199
- Mathison JC, Ulevitch RJ. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. *J Immunol* 1979; 5: 2133-2143
- Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, Ruffieux J, Kaibuchi K, Rusconi S, Yang Z. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol* 2002; 24: 8467-8477
- Mizunuma K, Ohdan H, Tashiro H, Fudaba Y, Ito H, Asahara T. Prevention of ischemia-reperfusion-induced hepatic microcirculatory disruption by inhibiting stellate cell contraction using rock inhibitor. *Transplantation* 2003; 5: 579-586
- Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremmler KE, Fung VP, Madani H, Widmer MB. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993; 3: 1548-1561

- Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 1: 258-266
- Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, Rivera F, Arroyo V, Rodes J, Sessa WC, Jimenez W. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2003; 2: 522-531
- Murata T, Aii S, Mori A, Imamura M. Therapeutic significance of Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, on the established liver fibrosis. *J Surg Res* 2003; 1: 64-71
- Murata T, Aii S, Nakamura T, Mori A, Kaido T, Furuyama H, Furumoto K, Nakao T, Iso-be N, Imamura M. Inhibitory effect of Y-27632, a ROCK inhibitor, on progression of rat liver fibrosis in association with inactivation of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2001; 4: 474-481
- Naveau S, Emilie D, Balian A, Grangeot-Keros L, Borotto E, Portier A, Giraud V, Capron F, Galanaud P, Chaput JC. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors p55 and p75 in patients with alcoholic liver disease of increasing severity. *J Hepatol* 1998; 5: 778-784
- Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C, Englemann H, Zwang R, Aderka D, Holtmann H, Wallach D. Soluble forms of tumor necrosis factor receptors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO J* 1990; 10: 3269-3278
- Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 18: 1192-1197
- Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Battaller R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 4 Pt 1: 941-948
- Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 3: 612-622
- Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, Burroughs AK. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 4: 1013-1019
- Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodes J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 5 Pt 1: 961-968
- Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 1: 43-48

- Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancia G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 5: 1131-1137
- Ramadouri GN W, Sauerbruch T. Leberzirrhose. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W, Hrsg. *Innere Medizin*. München - Jena: Urban & Fischer Verlag, 2004: 1296-1302
- Ramirez MJ, Ibanez A, Navasa M, Casals E, Morales-Ruiz M, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. High-density lipoproteins reduce the effect of endotoxin on cytokine production and systemic hemodynamics in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 2004; 3: 424-430
- Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 2: 638-644
- Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 3: 186-193
- Reichel C, Sudhop T, Braun B, Kreuzer KA, Hahn C, Look MP, von Bergmann K, Sauerbruch T, Spengler U. Elevated soluble tumour necrosis factor receptor serum concentrations and short-term mortality in liver cirrhosis without acute infections. *Digestion* 2000; 1: 44-51
- Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005; 12: 1232-1235
- Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 3: 463-467
- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 1: 142-153
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J, Portal Hypertension Collaborative G. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 2: 481-488
- Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clin Med Res* 2006; 3: 230-235
- Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 23: 1701-1707
- Rossle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver* 1998; 2: 73-89
- Rossle M, Siegerstetter V, Olschewski M, Ochs A, Berger E, Haag K. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol* 2001; 12: 3379-3383
- Rübenach SP. Die Erfassung alkoholbedingter Sterbefälle in der Todesursachenstatistik 1980 bis 2005, *Wista* 2007; 3: 270-290
- Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; 5: 1351-1355

- Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 6: 1209-1211
- Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD004889
- Sagar PM, MacFie J, Sedman P, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis Colon Rectum* 1995; 6: 640-644
- Sakurada S, Okamoto H, Takuwa N, Sugimoto N, Takuwa Y. Rho activation in excitatory agonist-stimulated vascular smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 2: C571-578
- Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, Bellati G, Roffi L. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 1: 102-108
- Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007; 3: 825-834
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 2008; 998: 662-670
- Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 7: 937-947
- Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, Granada ML, Jimenez JA, Quintero E, Gassull MA. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003; 2: 187-192
- Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP 3rd, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 1 Pt 1: 46-55
- Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, Sauerbruch T. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003; 5: 1167-1174
- Schmidt TS, Alp NJ. Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; 2: 47-63
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 9615: 838-851
- Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007; 11: 1324-1332
- Seu P, Wilkinson AH, Shaked A, Busuttil RW. The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients. *Am Surg* 1991; 12: 806-809
- Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 5: 1222-1228
- Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 9: 669-681
- Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1970; 25: 1391-1396

- Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985; 4: 643-648
- Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts JP, Lake JR. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995; 4: 549-555
- Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 2000; 522 Pt2: 177-185
- Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, Gonzalez D, Sainz S, Anguera A, Cusso X, Balanzo J, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 4: 1267-1272
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 6: 403-409
- Spengler U, Zachoval R, Gallati H, Jung MC, Hoffmann R, Riethmuller G, Pape G. Serum levels and in situ expression of TNF-alpha and TNF-alpha binding proteins in inflammatory liver diseases. *Cytokine* 1996; 11: 864-872
- Spinas GA, Keller U, Brockhaus M. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor (TNF) in relation to circulating TNF during experimental endotoxemia. *J Clin Invest* 1992; 2: 533-536
- Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, Ramakers J, Eckert K, Spengler U, Brenner D, Manns M, Trautwein C. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2000; 2: 446-460
- Tazi KA, Moreau R, Herve P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, Bert F, Poirel O, Rabiller A, Lebrec D. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. *Gastroenterology* 2005; 1: 303-314
- Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, Villamil F, Aziz H, Podesta A. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992; 10: 1499-1504
- Thabut D, Tazi KA, Bonnefont-Rousselot D, Aller M, Farges O, Guimont MC, Tellier Z, Guichard C, Ogier-Denis E, Poynard T, Moreau R, Lebrec D. High-density lipoprotein administration attenuates liver proinflammatory response, restores liver endothelial nitric oxide synthase activity, and lowers portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 6: 1893-1906
- Thalheimer U, Mela M, Patch D, Burroughs AK. Targeting portal pressure measurements: a critical reappraisal. *Hepatology* 2004; 2: 286-290
- Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 4: 556-563
- Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Moller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000; 6: 1357-1361
- Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 1: 27-31

- Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, Nevens F, Sauerbruch T, Heller J. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 1: 242-253
- Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, Stanley AJ, Forrest EH, Hislop WS, Mills PR, Hayes PC. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 3: 825-833
- Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, Tamakawa H, Yamagami K, Inui J, Maekawa M, Narumiya S. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature* 1997; 6654: 990-994
- Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002; 5: 703-704
- Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, Sainz S, Boadas J, Cusso X, Guarner C, Balanzo J. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 9: 647-655
- Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, Raptis S, Karamanolis DG. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 9: 992-999
- Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 9: 1223-1233
- Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 3: 422-433
- Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 3: 397-425
- Witte CL, Witte MH, Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 5 Pt 1: 1059-1068
- Yang YY, Lin HC, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. One-week losartan administration increases sodium excretion in cirrhotic patients with and without ascites. *J Gastroenterol* 2002; 3: 194-199
- Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, Thurman RG. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999; 4: 942-952
- Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 12: 2067-2071
- Zangerle R, Gallati H, Sarcletti M, Wachter H, Fuchs D. Tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptors in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Immunol Lett* 1994; 2-3: 229-234
- Zhou Q, Hennenberg M, Trebicka J, Jochem K, Leifeld L, Biecker E, Sauerbruch T, Heller J. Intrahepatic upregulation of RhoA and Rho-kinase signalling contributes to increased hepatic vascular resistance in rats with secondary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 9: 1296-1305

8. Danksagung

Ich möchte Allen danken, die mir bei der Vollendung meiner Doktorarbeit unterstützend zur Seite gestanden haben.

Zuerst und besonders danke ich meinem Doktorvater Jonel Trebicka, der mich über die Jahre in jedem Arbeitsintervall wieder motiviert hat, sich trotz steter Einbindung in den Klinikalltag immer Zeit genommen hat und mich hervorragend im wissenschaftlichen Arbeiten angeleitet hat.

Außerdem danke ich Professor Spengler, der mir die wissenschaftliche Arbeit ermöglichte.

Desweiteren danke ich Dagmar Bammer für ihre akribische Sorgfalt bei der Pflege meiner Patientendaten. Sie hat mir manche Stunde Arbeit gespart und erleichtert.

Ein herzlicher Dank gebührt auch Bernd Scholz für die Unterweisungen in guter Sprache, die Hilfe bei der Entwicklung meines Stils und die Redaktion des Skripts.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, ohne deren Unterstützung ich nicht so weit gekommen wäre.

Vielen Dank