

**Institut für Röntgendiagnostik, Abteilung für Interventionelle Radiologie,
Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny)**

**Effekte von Somatostatin auf den portalen Druck
und den portalen Blutfluss bei Patienten mit
Pfortaderhochdruck aufgrund einer
Leberzirrhose: Invasive Messungen während
Implantationen eines transjugulären
intrahepatischen portosystemischen Stentshunts**

Petra Egelhof

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.**

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

- 1. Univ.-Prof. Dr. H. Berger**
- 2. apl. Prof. Dr. Th. Rösch**

**Die Dissertation wurde am 13.5.02 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.1.03 angenommen.**

Meinen Eltern

Margarete und Walter Egelhof

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| 1 Einleitung | 1 |
| 2 Allgemeine Übersicht | 4 |
| 2.1 Physiologie und Pathophysiologie der Leberzirkulation..... | 4 |
| 2.1.1 Leberdurchblutung | 4 |
| 2.1.2 Portale Hypertension..... | 4 |
| 2.1.2.1 Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension | 4 |
| 2.2 Leberzirrhose..... | 5 |
| 2.2.1 Definition | 5 |
| 2.2.2 Ätiologie..... | 5 |
| 2.2.2.1 Alkohol | 5 |
| 2.2.2.2 Hepatitis | 6 |
| 2.2.3 Pathogenese..... | 6 |
| 2.2.3.1 Alkohol | 6 |
| 2.2.3.2 Hepatitis..... | 7 |
| 2.2.4 Merkmale und Diagnostik..... | 7 |
| 2.2.5 Komplikationen..... | 8 |
| 2.2.5.1 Fundus- und Ösophagusvarizenblutung | 8 |
| 2.2.5.2 Aszites..... | 8 |
| 2.2.5.3 Splenomegalie und Hypersplenismus..... | 9 |
| 2.2.5.4 Ikterus und Cholestase..... | 9 |
| 2.2.5.5 Hepatische Enzephalopathie und Coma hepaticum..... | 10 |
| 2.2.5.6 Leberinsuffizienz | 11 |
| 2.2.5.7 Hepatorenales Syndrom..... | 11 |
| 2.2.5.8 Hepatozelluläres Karzinom..... | 12 |
| 2.2.6 Therapie der Leberzirrhose | 12 |
| 2.3 Therapiemodalitäten der Varizenblutung..... | 12 |
| 2.3.1 Endoskopische Verfahren | 12 |
| 2.3.1.1 Sklerotherapie | 12 |
| 2.3.1.2 Gewebekleber | 13 |
| 2.3.1.3 Ligatur..... | 13 |
| 2.3.2 Medikamentöse Therapie | 13 |
| 2.3.2.1 Vasopressin..... | 14 |
| 2.3.2.2 Terlipressin | 14 |
| 2.3.2.3 Somatostatin | 14 |
| 2.3.2.4 Octreotid | 14 |
| 2.3.2.5 -Blocker | 15 |
| 2.3.3 Ballontamponade | 15 |
| 2.3.4 Radiologisch-interventionelle Therapie: TIPSS | 16 |
| 2.3.4.1 Historischer Rückblick | 16 |
| 2.3.4.2 Anatomische Situation..... | 17 |
| 2.3.4.4 Rheologisch-hämodynamische Aspekte des TIPSS | 17 |
| 2.3.5 Chirurgisch-operative Methoden | 18 |
| 2.3.5.1 Shuntoperationen | 18 |
| 2.3.5.2 Sperroperationen..... | 19 |
| 2.3.5.3 Prognose der operativen Verfahren | 19 |
| 2.4 Lebertransplantation | 19 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3 | Material und Methoden | 21 |
| 3.1 | TIPSS-Implantation..... | 21 |
| 3.1.1 | Vorbereitung | 21 |
| 3.1.2 | Technik..... | 21 |
| 3.1.3 | Komplikationen..... | 23 |
| 3.1.4 | Postinterventionelles Management | 23 |
| 3.1.5 | Somatostatinstudie | 23 |
| 3.1.5.1 | Somatostatin als Medikament..... | 24 |
| 3.1.5.1 | Dosierung..... | 24 |
| 3.2 | Peptidhormon-Bestimmung..... | 24 |
| 3.2.1 | Grundlagen des Radioimmunoassays | 24 |
| 3.2.1.1 | Somatostatinbestimmung..... | 25 |
| 3.2.1.2 | Gastrinbestimmung..... | 25 |
| 3.3 | Stents | 25 |
| 3.3.1 | Wallstent | 26 |
| 3.3.1.1 | Wallstent RM..... | 26 |
| 3.3.1.2 | Wallstent Easy | 26 |
| 3.3.2 | Memotherm-Stent | 26 |
| 3.3.3 | Palmaz-Stent | 27 |
| 3.4 | Ultraschall-Doppler-Führungsdraht | 27 |
| 3.5 | Patientenkollektiv der Somatostatinstudie | 28 |
| 3.5.1 | Alters- und Geschlechtsverteilung..... | 29 |
| 3.5.2 | Klinische Symptomatik vor dem Eingriff..... | 30 |
| 3.5.2.1 | Child-Pugh-Stadium | 30 |
| 3.5.2.2 | Ätiologie der Leberzirrhose als Ursache der portalen Hypertension..... | 30 |
| 3.5.2.3 | Indikation..... | 30 |
| 3.5.2.4 | Vorherige Therapie..... | 30 |
| 3.5.3 | Klinische Symptomatik während des Eingriffs | 30 |
| 3.5.4 | Medikation | 31 |
| 3.5.4.1 | Sedativa..... | 31 |
| 3.5.4.2 | Theophyllin..... | 31 |
| 3.5.4.3 | Sauerstoff..... | 31 |
| 3.6 | Methoden der Datenverarbeitung..... | 31 |
| 4 | Ergebnisse..... | 32 |
| 4.1 | TIPSS-Implantation..... | 32 |
| 4.1.1 | Dauer des Eingriffs | 33 |
| 4.1.2 | Komplikationen während der TIPSS-Implantation..... | 34 |
| 4.2 | Durchführung der Somatostatinstudie..... | 34 |
| 4.2.1 | Somatostatin Spiegel im Blut | 34 |
| 4.2.1.1 | Somatostatin im periphervenösen Blut..... | 34 |
| 4.2.1.2 | Somatostatin im portalvenösen Blut..... | 35 |
| 4.2.1 | Gastrin Spiegel im Blut | 35 |
| 4.2.1.1 | Gastrin im periphervenösen Blut | 35 |
| 4.2.1.2 | Gastrin im portalvenösen Blut..... | 36 |
| 4.2.3 | Effekte von Somatostatin auf die portalvenöse Hämodynamik..... | 37 |
| 4.2.3.1 | Pfortaderdruck | 37 |
| 4.2.3.2 | Durchschnittliche Blutflußgeschwindigkeit APV | 37 |
| 4.2.3.3 | Maximale Blutflußgeschwindigkeit MPV | 39 |
| 4.2.3 | Effekte von Somatostatin auf die Vitalparameter | 41 |
| 4.2.3.1 | Herzfrequenz..... | 41 |

| | |
|---|----|
| 4.2.3.2 Blutdruck | 42 |
| 4.2.3.3 Sauerstoffsättigung | 42 |
| 5 Diskussion..... | 43 |
| 5.1 Varizenblutung | 43 |
| 5.1.1 Primärprophylaxe | 43 |
| 5.1.2 Akuttherapie..... | 44 |
| 5.1.3 Rezidivprophylaxe | 45 |
| 5.2 Somatostatin | 49 |
| 5.2.1 Struktur..... | 49 |
| 5.2.2 Lokalisation..... | 49 |
| 5.2.3 Funktion | 50 |
| 5.2.4 Pharmakodynamik | 50 |
| 5.2.5 Pharmakokinetik | 51 |
| 5.2.6 Toxikologische Eigenschaften | 51 |
| 5.2.7 Anwendungsgebiete | 51 |
| 5.2.8 Gastrin | 51 |
| 5.3 Somatostatinstudie..... | 52 |
| 5.3.1 Messungen | 52 |
| 5.3.2 Hämodynamische Effekte von Somatostatin | 55 |
| 6 Zusammenfassung..... | 63 |
| 7 Literaturverzeichnis..... | 65 |
| 8 Danksagungen | 77 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Berechnung des Child-Pugh-Stadiums | 8 |
| Tabelle 2: Dosisschema der Somatostatinstudie..... | 28 |
| Tabelle 3: Patientenkollektiv | 29 |
| Tabelle 4: Stents | 32 |
| Tabelle 5: Drucksenkung nach TIPSS-Implantation | 33 |
| Tabelle 6: Pfortaderdrucksenkung nach TIPSS | 47 |
| Tabelle 7: Messung des Varizendruckes | 52 |
| | |
| Abbildung 1: Ultraschall-Doppler-Führungsdraht | 28 |
| Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung..... | 29 |
| Abbildung 3: Pfortaderdruck vor und nach TIPSS-Anlage | 33 |
| Abbildung 4: Somatostatinspiegel im periphervenösen Blut | 34 |
| Abbildung 5: Somatostatinspiegel im portalvenösen Blut | 35 |
| Abbildung 6: Gastrinspiegel im periphervenösen Blut | 36 |
| Abbildung 7: Gastrinspiegel im portalvenösen Blut | 36 |
| Abbildung 8: Pfortaderdruckverlauf nach Somatostatininjektion | 37 |
| Abbildung 9: mittlerer Pfortaderfluß zwei Minuten nach Somatostatininjektion | 38 |
| Abbildung 10: mittlerer Pfortaderfluß sechs Minuten nach Somatostatininjektion | 38 |
| Abbildung 11: maximaler Pfortaderfluß zwei Minuten nach Somatostatininjektion | 39 |
| Abbildung 12: maximaler Pfortaderfluß sechs Minuten nach Somatostatininjektion | 40 |
| Abbildung 13: Platzierung der Doppler-Meßsonde über die Schleuse..... | 40 |
| Abbildung 14: Herzfrequenz zwei Minuten nach Somatostatininjektion..... | 41 |
| Abbildung 15: Herzfrequenz sechs Minuten nach Somatostatininjektion..... | 41 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------|---|
| A./ Aa. | Arteria/ Arteriae |
| Abb. | Abbildung |
| APV | average peak velocity (durchschnittliche Flußgeschwindigkeit) |
| AV-Block | Atrioventrikulärer-Block |
| cmH ₂ O | Zentimeter Wassersäule |
| EDTA | Äthylendiamintetraessigsäure |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| et al. | et altera (und andere) |
| F | French |
| Fa. | Firma |
| G | Gauge |
| GABA | Gammaaminobuttersäure |
| GT | Gamma-Glutamyl-Transferase (Leberenzym) |
| h | Stunde |
| Hbv | Hepatitis B-Virus |
| Hcv | Hepatitis C-Virus |
| HF | Herzfrequenz |
| HWZ | Halbwertszeit |
| i.S. | im Serum |
| i.v. | intravenös |
| “ | inch |
| inf. | inferior |
| MHz | Megahertz |
| Min./ min. | Minute(n) |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MPV | maximum peak velocity (maximale Flußgeschwindigkeit) |
| MW | Mittelwert |
| µg | Mikrogramm |
| n | Anzahl |
| Pat. | Patient |
| pg | Picogramm |
| PTT | Prothrombinzeit (Test für die Blutgerinnung) |
| PVD | portal-venöser Druck |
| s.c. | subkutan |
| sog. | sogenannte/r/s |
| stdl. | stündlich |
| sup. | superior |
| Tab. | Tabelle |
| TIPSS | transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt |
| V./ Vv. | Vena/ Venae |
| ZNS | Zentralnervensystem |

1 Einleitung

Ösophagus- und Fundusvarizen entstehen im Rahmen einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension durch die Ausbildung von Kollateralkreisläufen [119]. Die Ösophagusvarizenblutung ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der portalen Hypertonie [63]. Sie ist assoziiert mit einer Mortalitätsrate von 50% [17] und einem Rezidivblutungsrisiko von 70% [61].

Als Therapie der Wahl bei der akuten Ösophagusvarizenblutung gilt die Sklerosierungstherapie [50; 75], die je nach Lokalisation und Ausmaß der Blutungsquelle mit Polidocanol oder Gewebekleber durchgeführt wird. Mit dieser Methode ist die Blutung in über 90% der Fälle zu beherrschen [20; 49; 75]. Alternativ zu dieser Behandlungsmethode kann zur initialen Blutstillung beim akut blutenden Patienten die Gummibandligatur eingesetzt werden. Sie hat ähnlich hohe Erfolgsraten, ist jedoch in der Akutsituation schwieriger durchzuführen [68; 109]. Bei der endoskopisch nicht mehr beherrschbaren Blutung aus Fundus- oder Ösophagusvarizen steht die Ballontamponade mit der Senkstaken-Blakemore-Sonde für Ösophagusvarizen bzw. der Linton-Nachlas-Sonde für Fundusvarizen zur Verfügung. Ihre Wirkung beruht auf der direkten Kompression der blutenden Gefäße. Als Ultima ratio gilt die chirurgische Shuntanlage, die mit einer perioperativen Letalität von bis zu 86% behaftet ist [45].

Bei der elektiven Behandlung von Ösophagusvarizen besteht die größte klinische Erfahrung ebenfalls mit der Sklerotherapie. Sie hat eine Erfolgsrate von 80-90% [75]. Auch die Ligaturbehandlung wird bei der elektiven Therapie der Ösophagusvarizen mit ähnlich hohen Erfolgsraten, aber einer geringeren Komplikationsrate von etwa 20% [75] eingesetzt. Außerdem steht zur elektiven Behandlung der Varizenblutung die chirurgische Intervention zur Verfügung. Hier liegt die operative Letalität je nach Zirrhosestadium der Patienten bei 0-50% [45]. Ein großes Problem der endoskopischen Therapie stellt die Rezidivblutung dar, die sowohl nach notfallmäßigen als auch nach elektiven Eingriffen in 30-40% der Fälle auftritt [69]. Diese Komplikation kommt bei den chirurgischen Shunts mit 6-10% [81] weitaus seltener vor.

Eine weitere Möglichkeit für die Therapie der Ösophagus- und Fundusvarizen stellt die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stentshunts (TIPSS) dar. Diese minimalinvasive Methode des interventionell-radiologischen Gebietes kann sowohl in der Notfallsituation als auch bei der elektiven Behandlung zum Einsatz kommen [102]. Durch den

TIPSS – wie auch durch die chirurgischen Shunts – kann der Pfortaderdruck bei portaler Hypertension dauerhaft gesenkt werden [105]. Diese Therapiemöglichkeit hat eine Erfolgsrate von 95% [59] und eine 30-Tages-Mortalität von 7% [59]. Die Nachblutungsrate aus Varizen nach TIPSS-Anlage beträgt 6% [59]. Dies läßt den TIPSS als Alternative zur endoskopischen Therapie erscheinen.

Als ergänzende Methode bei der Behandlung der akuten Ösophagus- und Fundusvarizenblutung gilt der Einsatz von vasoaktiven Substanzen [49; 50; 57; 75]. Hierbei handelt es sich vor allem um die vasokonstriktorisch wirkenden Peptide Vasopressin und Somatostatin (SO) sowie deren synthetische Analoga Terlipressin und Octreotid [49]. Ihre Wirkung soll auf einer Reduktion des Portalvenenflusses durch eine Verringerung der arteriellen Durchblutung im Splanchnikusgebiet beruhen [75]. Nachteilig ist die hohe Rezidivblutungsrate von 30-40% nach Beendigung der Behandlung [69; 75].

Diese Medikamente finden ihren Einsatz in der Notfalltherapie der Varizenblutung. Beim Versagen oder fehlender Verfügbarkeit therapeutisch endoskopischer Maßnahmen stehen sie als pharmakologische Alternativen zur Überbrückung der Notfallsituation zur Verfügung. Hier konnten gleichwertige Blutstillungsraten im Vergleich mit der Sklerotherapie oder der Sondenkompression erzielt werden [37; 125; 126]. Der alleinige Einsatz der medikamentösen Therapie bei der akuten Ösophagusvarizenblutung ist umstritten. Allerdings können die Vasokonstriktoren als adjuvante Therapie bei der endoskopischen Sklerosierung appliziert werden. Durch Gabe vor der Sklerosierung soll die nachfolgende endoskopische Diagnostik und Therapie verbessert werden [50; 75]. Durch adjuvante Therapie mit vasoaktiven Substanzen nach der Sklerotherapie kann die frühe Rezidivblutungsrate von 30% auf 10-13% gesenkt werden [1; 6]. Andere Autoren konnten diese positiven Ergebnisse allerdings nicht bestätigen.

In der Literatur wird somit kontrovers diskutiert, ob die adjuvante Gabe von vasoaktiven Substanzen während endoskopischen und interventionellen Maßnahmen die Therapieergebnisse verbessern kann [49]. Der Effekt vasoaktiver Substanzen auf die Hämodynamik des portalvenösen Systems wurde bei Patienten mit Leberzirrhose bisher nicht durch direkte Messungen der portalvenösen Flußparameter dokumentiert. Unser Augenmerk dabei gilt besonders dem Peptid Somatostatin. Somatostatin wird anerkanntermaßen wegen seines Vermögens, den splanchnischen Blutfluß [11; 74] und den portalen Druck [8; 11; 29] ohne systemische Nebenwirkungen [8; 11; 29] zu reduzieren, in der Behandlung der Ösophagusvarizenblutung eingesetzt. Andere Autoren haben jedoch keinerlei Effekt auf den portalen Druck [74; 124] oder den Druck in den Ösophagusvarizen [62] registriert.

Im Rahmen dieser Arbeit soll deshalb erstmals durch direkte Messungen in der Pfortader während der elektiven Anlage eines TIPSS geprüft werden, welchen Einfluß Somatostatin auf den Druck und die Flußgeschwindigkeiten im portalvenösen System hat.

2 Allgemeine Übersicht

2.1 Physiologie und Pathophysiologie der Leberzirkulation

2.1.1 Leberdurchblutung

Die Durchblutung der Leber erfolgt zu 70-75% über die Pfortader, auf die Leberarterie entfallen 23-30% der Blutzufuhr für die Leber. Bei einem Blutfluß von 100-130 ml/min/100 g Lebergewebe oder einer Gesamtdurchblutung von 1500 ml Blut/min erreichen über die V. portae 1000 ml Blut/min und über die A. hepatica 500 ml/min das Organ [119]. Der Druck in der Arterie entspricht dem Aortendruck, der Pfortaderdruck beträgt etwa 5-10 mmHg, der Druck in den Lebervenen wird mit 2-4 mmHg angegeben [119].

2.1.2 Portale Hypertension

Beträgt der portosystemische Druckgradient mehr als 12 mmHg oder 30 cmH₂O, so spricht man von portaler Hypertension oder Pfortaderhochdruck [120].

Bei der alkoholischen und posthepatitischen Leberzirrhose handelt es sich um eine intrahepatisch bedingte portale Hypertension mit sinusoidal lokalisiertem Strömungshindernis. Durch eine Ablagerung von Kollagenfibrillen im Disse'schen Raum kommt es zur Einengung der Sinusoide und zur Beeinträchtigung der intersinusoidalen vaskulären Kommunikation. Der Strömungswiderstand erhöht sich („Backflow“-Theorie) und es kommt zur Ausbildung der sinusoidal bedingten portalen Druckerhöhung [119]. Des weiteren trägt die Zunahme des Hepatozytenvolumens bei rigider Leberkapsel zur intrahepatischen Druckerhöhung bei [119]. Außerdem führt ein erhöhter Blutfluß mit hyperdynamischer Zirkulation besonders im Splanchnikusbereich („Forward“-Theorie) zur Ausbildung der portalen Hypertension. In den Anfangsstadien der Leberzirrhose spielt die Flußerhöhung die entscheidende Rolle, bei fortschreitender Erkrankung steht die Widerstandserhöhung im Vordergrund [20].

2.1.2.1 Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension

Durch die oben beschriebene sinusoidale Obstruktion und die Erhöhung des Pfortaderdruckes kommt es zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen vom portalen zum cavalen System. Es wird nur noch ein Teil des portalen Blutes über die Vv. hepaticae abgeleitet werden, der Rest fließt über folgende Gefäßverbindungen ab [119]:

1. Über die V. coronaria ventriculi und die Vv. gastrici breves zu den Vv. oesophageae. Dabei können sich der Plexus oesophageus zu Ösophagusvarizen und die gastrischen Venen zu Fundusvarizen erweitern. Der weitere Abfluß erfolgt über die V. azygos zur oberen

Hohlvene. Über die V. mesenterica inferior und die V. rectalis kann es zum Rückstau des Blutes in den Plexus rectalis mit Ausbildung von Rektumvarizen kommen. Der Abfluß erfolgt über die V. iliaca zur unteren Hohlvene.

2. Durch Rekanalisierung der V. umbilicalis kann das Pfortaderblut zu den oberflächlichen Bauchdeckenvenen geleitet werden. Dies imponiert klinisch als Caput medusae.
3. Es kann sich linksseitig ein spontaner portorenal Shunt entwickeln, durch den Portalblut aus der V. lienalis in die V. renalis fließt.

Durch die Ausbildung dieser Kollateralkreisläufe wird der portale Druck bei Hypertension nicht wesentlich gesenkt, sondern er wird auf die Kollateralen übertragen [119]. Bei Druckerhöhung über 12 mmHg kann es deshalb es zu Blutungen vor allem der Ösophagusvarizen durch Varizenruptur kommen.

2.2 Leberzirrhose

2.2.1 Definition

Die Leberzirrhose ist ein durch Nekrose, Entzündung, Regeneration und Bildung von Bindegewebssepten verursachter, knotiger Umbau des Leberparenchyms, der mit Narbenbildung und Veränderungen des Gefäßsystems und der Leberläppchenstruktur einhergeht. Durch diese Prozesse wird die normale Durchblutung und Funktion des Organs beeinträchtigt [98].

2.2.2 Ätiologie

Die häufigste Art der Leberzirrhose in Deutschland ist die alkoholtoxische mit 50-60%. An zweiter Stelle steht mit etwa 40% die posthepatitische Zirrhose als Folge einer chronischen Hepatitis B oder C. Des weiteren können metabolische Erkrankungen wie Hämochromatose, 1-Antitrypsinmangel oder Morbus Wilson, autoimmune Prozesse, biliäre Erkrankungen als Folge einer primären oder sekundären Gallenwegsentzündung mit oder ohne Gallenwegsfehlbildung, Tropenkrankheiten, vaskuläre Erkrankungen (Rechtsherzinsuffizienz mit Leberstauung, Budd-Chiari-Syndrom, Venocclusive Disease) oder medikamentös-toxische Einwirkungen Ursache einer Leberzirrhose sein. Daneben handelt es sich bei etwa 10% der Leberzirrhosen in Mitteleuropa um Erkrankungen ungeklärter Ätiologie, sogenannte kryptogene Zirrhosen [20; 48; 98; 120].

2.2.2.1 Alkohol

Die Häufigkeit einer Leberschädigung durch Alkohol ist abhängig von der Dauer der Einwirkung der Noxe und von der zugeführten Menge. Bei Frauen gilt eine Dosis über 20

g/Tag, bei Männern von über 60 g/Tag als toxische Grenze. Bei chronischem Konsum über diesem Grenzwert entwickeln 50% der Betroffenen eine Leberzirrhose. Da jedoch nicht alle Konsumenten von einer Leberschädigung betroffen sind, wird eine genetische Komponente sowie eine Kombination mit Ernährungsgewohnheiten angenommen [120].

2.2.2.2 Hepatitis

Die Entwicklung einer Leberzirrhose durch eine Infektion mit Hepatitisviren ist nur bei Chronifizierung der Entzündung mit chronisch-aktivem Verlauf gegeben. Definitionsgemäß wird eine Leberentzündung als chronisch bezeichnet, wenn eine persistierende Transaminasenerhöhung mit oder ohne klinischer Symptomatik von mehr als sechs Wochen mit entsprechenden histologischen Leberveränderungen vorliegt [48]. Hierbei ist zu beachten, daß die Hepatitiden A und E keine chronischen Verläufe zeigen, die Hepatitis B in 10-30%, die Hepatitis C in 80% und die Hepatitis D-Superinfektion in über 90% der Fälle chronifizieren.

2.2.3 Pathogenese

Bei der Leberzirrhose laufen entzündliche und nekrotische Prozesse sowie eine abnorme Regeneration des Leberparenchyms nebeneinander ab. Es bilden sich bindegewebige Septen, wobei zwei Arten unterschieden werden: 1.) Aktive Septen entstehen durch das Eindringen von Fibroblasten und Granulationsgewebe von den Portalfeldern in die angrenzenden Leberläppchen. 2.) Passive Septen bilden sich durch konfluierende Nekrosen als Narbengewebe [120]. Histologisch unterscheidet man zwischen mikronodulären (feinknotigen) Zirrhosen mit Regeneratknötchen von bis zu 3 mm Durchmesser, makronodulären (grob- oder großknotigen) Zirrhosen mit Regeneratknotengröße von 3 mm bis 3 cm und gemischt-knotigen Zirrhosen [98]. Die Zerstörung der Gefäß- und Läppchenstruktur der Leber hat zur Folge, daß es zu Zirkulationsstörungen mit portaler Hypertension, zur Bildung intrahepatischer Shunts zwischen portalen Gefäßen und Lebervenen mit Minderperfusion der Leber und Leberfunktionseinschränkungen kommen kann [48].

2.2.3.1 Alkohol

Die alkoholtoxischen Einflüsse führen im Frühstadium zu einer mikronodulären, später zu einer makronodulären Leberzirrhose. Es handelt sich histologisch um eine aktive Zirrhose mit entzündlich infiltrierten Portalfeldern und pathognomonischen „Mallory bodies“, die intrazellulärem Hyalin entsprechen. Von besonderer Bedeutung für die Entstehung der Zirrhose ist die zunehmende Fibrosierung der Leber (Bindegewebsvermehrung ohne Zerstörung der

Läppchenstruktur und der Mikrozirkulation) und die „Kapillarisation“ der Lebersinusoiden [20].

2.2.3.2 Hepatitis

Bei der posthepatitischen Leberzirrhose findet man makronoduläre Veränderungen. Charakteristisch für diese Form der Zirrhose sind Mottenfraßnekrosen (lympho-plasmazelluläre Infiltrate der Portalfelder), Zerstörung der Läppchenstruktur durch Regeneratknoten und fortschreitende Fibrosierung (chronisch-aktive Form) [48; 98]. Die Nekrose der virustragenden Hepatozyten wird durch eine antikörpervermittelte Immunreaktion verursacht, das Hepatitis-B-Virus an sich ist nicht zytotoxisch. Der Mechanismus der Zellnekrose bei Hepatitis C ist noch nicht abschließend geklärt.

2.2.4 Merkmale und Diagnostik

Die Merkmale der Leberzirrhose reichen von uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden, Abgeschlagenheit und Gewichtsabnahme über Leberhautzeichen (Spider naevi, Teleangiectasien, Palmar- und Plantarerythem, Lacklippen, Weißnägel), Muskelatrophie, Aszites und Ödeme bis hin zum Ikterus. In einigen Fällen manifestiert sich eine Leberzirrhose erst durch das Auftreten ihrer Komplikationen. Bei alkoholischen Zirrhosen kommt es häufiger als bei Zirrhosen anderer Ursachen auch zu hormonellen Störungen (Gynäkomastie, Libido- und Potenzverlust). Es gibt keine beweisenden Laborbefunde für die Leberzirrhose. Das Bilirubin kann leicht bis deutlich erhöht sein, die Transaminasen sind je nach Aktivität der Zirrhose erhöht bis normal, bei alkoholischer Zirrhose fallen eine makrozytäre Anämie bedingt durch Vitamin B₁₂- und Folsäuremangel und eine stark erhöhte GT auf. Ein Abfall der Syntheseparameter Albumin und Pseudocholinesterase ist als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten. Im Spätstadium der Zirrhose sind die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und der Quickwert pathologisch verändert. Der Palpationsbefund ist ebenfalls abhängig vom Stadium der Erkrankung. Er reicht von einer vergrößerten, harten, eventuell höckrigen Leber bis hin zu einer nicht tastbaren, sogenannten Schrumpfleber. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Sonographie, Computertomographie, diagnostische Laparoskopie mit Gewebeprobe, Feinnadelpunktion, CT- oder ultraschallgesteuerter Stanzbiopsie oder, bei schlechtem Gerinnungsstatus, transjugulärer Leberstanzbiopsie.

Der Schweregrad einer Leberzirrhose wird durch die Child-Pugh-Klassifikation beschrieben. Unter Einbeziehung der Kriterien Albuminwert i.S., Bilirubinwert i.S., Quickwert, Aszitesmenge und Enzephalopathiestadium wird das Child-Pugh-Stadium A, B oder C

errechnet, wobei dem Stadium C der schwerste Grad mit der schlechtesten Prognose zuzuordnen ist (Tab. 1).

| | <i>1 Punkt</i> | <i>2 Punkte</i> | <i>3 Punkte</i> |
|-------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| <i>Albumin i.S. (g/dl)</i> | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| <i>Bilirubin i.S. (mg/dl)</i> | <2,0 | 2,0-3,0 | >3,0 |
| <i>Quick (%)</i> | >70 | 40-70 | <40 |
| <i>Aszites (Sono)</i> | 0 | +++ | +++ |
| <i>Enzephalopathie</i> | 0 | I-II | III-IV |

Child A: 5-6 Punkte

Child B: 7-9 Punkte

Child C: 10-15 Punkte

Tabelle 1: Berechnung des Child-Pugh-Stadiums

2.2.5 Komplikationen

2.2.5.1 Fundus- und Ösophagusvarizenblutung

Fundus- und Ösophagusvarizen entstehen bei portaler Hypertension durch Rückstau des Pfortaderblutes in die Magenvenen und in submuköse Venengeflechte des distalen Ösophagus. Diese Gefäße erweitern sich zu Varizen. Für die Ausbildung der Varizen ist ein Anstieg des portalen Druckes auf mindestens 12 mmHg erforderlich [20; 40; 50]. Sie verlaufen im Ösophagus und im Magenfundus unter einer dünnen Schleimhautschicht und sind deshalb leicht verletzlich (erosive Hypothese) oder rupturieren bei einer Erhöhung des Portaldruckes (explosive Hypothese) [98]. Die akute Varizenblutung betrifft etwa 30% aller Leberzirrhosepatienten. Die Mortalität der akuten Blutung liegt in Abhängigkeit von Child-Pugh-Stadium bei 15-50% [75].

Beim Auftreten einer Blutung ist die sofortige intensivmedizinische Überwachung und Stabilisierung der Vitalfunktionen erforderlich. Im Rahmen einer Notfallendoskopie wird die Blutungsquelle aufgesucht. In etwa der Hälfte aller Fälle zeigt sich während der Untersuchung keine aktive Blutung mehr. Als Hinweis auf eine stattgehabte Blutung gilt ein adhärenter Koagel oder ein Fibrinpfropf [75]. Für die Blutstillung stehen endoskopische, medikamentöse, radiologisch-interventionelle und chirurgische Maßnahmen zur Verfügung (Kap. 2.3).

2.2.5.2 Aszites

Aszites ist definiert als Transsudation von Flüssigkeit (Proteingehalt <2,5 g/dl) in die freie Bauchhöhle [119]. Die Ursache dieser häufigen Komplikation der Leberzirrhose beruht auf dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren und ist noch nicht vollständig aufgeklärt:

1. Obstruktion der postsinusoidalen Lebervenen infolge Pfortaderhochdruck und vermehrter Flüssigkeitsaustritt aus den Kapillaren (erhöhter intravasaler Druck)
2. vermehrte Lymphproduktion durch Kompression der Lebervenen, verursacht durch Regeneratknoten mit folgender Druckerhöhung in den Lebersinusoiden
3. verminderter kolloidosmotischer Druck infolge Hypalbuminämie, bedingt durch verminderte Syntheseleistung der zirrhotischen Leber
4. sekundärer Hyperaldosteronismus mit gesteigerter Natriumrückresorption infolge Blutversackung im prähepatischen Stromgebiet mit Hypovolämie und verminderter Nierendurchblutung.

Die Therapie des Aszites besteht je nach Schweregrad in Flüssigkeits- und Natriumrestriktion, Diurese und Aszitespunktion.

2.2.5.3 Splenomegalie und Hypersplenismus

Die Splenomegalie ist eine häufige Folge des portalen Hochdruckes. Die Milz ist umso größer, je näher die Obstruktion des portalen Systems zur Milz hin lokalisiert ist. Als Zeichen des Hypersplenismus treten in 20% eine Thrombopenie, in 15% eine Leukopenie und in 10% eine hämolytische Anämie auf [119]. Eine Splenektomie ist jedoch nur in Einzelfällen erforderlich.

2.2.5.4 Ikterus und Cholestase

Ikterus ist definiert als gelbe Pigmentierung von Haut und Schleimhäuten sowie der Skleren durch Ablagerung von Bilirubin im Gewebe, welche ab einer Gesamtbilirubinkonzentration im Serum von über 2 mg/dl auftritt (Norm: 1,1 mg/dl) [20; 48].

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Häm aus dem Häm- oder Myoglobin. Es wird an Albumin gekoppelt zur Leber transportiert (unkonjugiertes, indirektes Bilirubin), dort glukuronidiert (konjugiertes, direktes, wasserlösliches Bilirubin) und über die Galle in den Darm abgegeben. Hier werden 80% nach Reduktion zu Urobilinogen ausgeschieden, die restlichen 20% werden im terminalen Ileum rückresorbiert und unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf [48].

Eine Hyperbilirubinämie kann durch fünf pathogenetische Mechanismen oder deren Kombination entstehen und auf jeder Stufe des Bilirubinstoffwechsels auftreten [119]:

1. Vermehrtes Bilirubinangebot an die Zelle
2. Störung der Aufnahme und des Transportes von Bilirubin in die Leberzelle
3. Störung der Konjugation des Bilirubins in der Leberzelle
4. Störung der Ausscheidung von konjugiertem Bilirubin aus der Leberzelle in die Gallekapillaren

5. Abflußstörung im Gallesystem.

Man unterscheidet zwischen dem prä-, dem intra- und dem posthepatischen Ikterus. Bei der Leberzirrhose liegt ein intrahepatischer Ikterus vor. Er wird auch als hepatozellulärer- oder Parenchymikterus bezeichnet und ist meist Folge einer gestörten Sekretion von konjugiertem und unkonjugiertem Bilirubin in die Galle [20].

Als Cholestase bezeichnet man eine Störung des Galleabflusses mit Gallestauung, Anstieg der Konzentration gallepflichtiger Substanzen im Blut, Ikterus und Pruritus [20]. Bei der Leberzirrhose liegt eine intrahepatische Störung der Gallesekretion von (intrahepatische Cholestase). Der Pruritus entsteht aufgrund der Irritation von sensiblen Nervenendigung durch in der Haut abgelagerte Gallensäuren.

2.2.5.5 Hepatische Encephalopathie und Coma hepaticum

Unter einer hepatischen Encephalopathie versteht man alle neurologischen und psychischen Symptome einer gestörten Gehirnfunktion, die im Rahmen einer Lebererkrankung mit entsprechenden Stoffwechselstörungen auftreten können. Die hepatische Encephalopathie ist prinzipiell reversibel, kann aber bis zum Coma hepaticum reichen [98].

Als Pathomechanismen der hepatischen Encephalopathie gelten die unzureichende Elimination endogener Neurotoxine (Ammoniak, durch Darmbakterien gebildete Mercaptane, kurz- und mittelkettige Fettsäuren und Phenole) durch die geschädigte Leber und die Veränderung intrazerebraler Neurotransmitter und deren Rezeptoren. Besonders hervorzuheben ist hier die - Aminobuttersäure, die infolge Veränderung der Blut-Liquor-Schranke bei Lebererkrankungen und durch Erhöhung der GABA-Rezeptoren in den synaptischen Membranen eine neurodepressive Wirkung hat. Daneben löst Serotonin eine gesteigerte Schlafbereitschaft und erniedrigte motorische Aktivität aus.

Klinisch unterscheidet man bei der hepatischen Encephalopathie ein latentes Vorstadium ohne auffällige Symptome, beginnende Schläfrigkeit und grobschlägigen Tremor (Stadium I), stärkere Schläfrigkeit und Apathie (Stadium II), tiefen Schlaf, Foetor hepaticus und EEG-Veränderungen (Stadium III) und das Coma hepaticum (Stadium IV). Typische Laborparameter sind ein Ammoniakwert über 100 µg/dl und eine respiratorische Alkalose infolge Hyperventilation.

Beim Leberkoma als Endstadium einer hepatischen Encephalopathie unterscheidet man das Leberausfallskoma, welches entsteht, wenn durch schwere Stoffwechselstörungen die metabolische Leistung der Leber ausfällt (z. B. Alkoholhepatitis), vom Leberzerfallskoma, das im Rahmen einer fulminanten Leberzellnekrose auftritt (z. B. fulminante Virushepatitis, Vergiftungen) [98]. Auslösende Faktoren einer Encephalopathie sind vor allem die vermehrte

Ammoniakbildung im Darm nach gastrointestinalen Blutungen, eiweißreichem Essen oder bei Obstipation. Daneben gehören die verstärkte Diffusion von freiem Ammoniak ins Gehirn bei Alkalose, der verstärkte Eiweißkatabolismus bei Infektionen oder intensive Diuretikatherapie mit Hypovolämie zu den Auslösern [48]. Therapeutisch steht die Reduktion ZNS-toxischer Eiweißmetabolite im Darm durch Eiweißreduktion in der Nahrung, Verminderung des Eiweißkatabolismus durch ausreichende Kohlehydratzufuhr und durch Reingung des Darms von ammoniakbildenden Substanzen mit salinischen Abführmitteln und Darmeinläufen im Vordergrund. Außerdem ist die Unterdrückung der ammoniakbildenden Darmflora durch Laktulose (wird von Darmbakterien im Kolon unter Milchsäurebildung gespalten, welche die Bakterienurease und damit die Ammoniakbildung hemmt) und durch schwer resorbierbare Antibiotika (z. B. Neomycin) sinnvoll.

2.2.5.6 Leberinsuffizienz

Durch den ausgedehnten Leberparenchymbau im Rahmen einer Leberzirrhose können neben der Entgiftungsfunktion auch wichtige Stoffwechsel- und Syntheseleistungen und exkretorische Leistungen der Leber ausfallen [98]. Dies äußert sich in einer Hypalbuminämie, einer Verminderung der von der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X mit Blutungsneigung, einem hepatischen Diabetes (reduzierte Glukosetoleranz, verminderte Glycogensynthese), Hypoglykämien, Laktatazidose und gestörter Inaktivierung von Steroidhormonen und bestimmten Arzneimitteln sowie in einem Ikterus [98].

2.2.5.7 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom ist definiert als funktionelle, primär reversible Niereninsuffizienz ohne vorbestehende Nierenerkrankung bei dekompensierter Leberzirrhose mit verminderter Natriumausscheidung und Oligurie [98]. Pathogenetisch werden eine massive Vasokonstriktion und Minderdurchblutung der Nierenrindenarterien aufgrund von Volumenverlusten durch Blutung, Parazentese oder Diuretikatherapie, Mangel an natriuretischem Hormon sowie eine Störung im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System diskutiert [98; 119]. Klinisch weisen fast alle Patienten eine dekompensierte Leberzirrhose mit Aszites, Ödemen, Zeichen der portalen Hypertension und sekundären Symptomen einer chronischen Lebererkrankung auf. Typische Parameter sind Hyponatriämie und geringfügige Kreatininerhöhung im Serum, Oligurie, verminderte Natriurese und unauffälliges Urinsediment [119]. Therapeutischer Ansatz ist die Rückperfusion von Aszites über einen peritojugulären Shunt zum Ausgleich des Plasmavolumens, milde Diurese und Kreislaufstabilisation. Die Prognose des hepatorenalen

Syndroms ist infaust, die Patienten versterben meist innerhalb weniger Monate aufgrund der hepatischen Komplikationen, seltener aufgrund der zunehmenden Urämie. Bei Besserung der Leberfunktion ist jedoch eine Reversibilität der funktionellen Nierenstörung zu erreichen.

2.2.5.8 Hepatozelluläres Karzinom

Dieser maligne epitheliale Lebertumor entwickelt sich in 10-15% in zirrhotisch umgebauten Lebern. Er manifestiert sich zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr mit einer Inzidenz von 2:100000. Männer erkranken häufiger als Frauen (m:w = 4:1). In Regionen höherer Inzidenz (Afrika, Asien) tritt das Leberzellkarzinom schon zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt auf. Pathogenetisch spielt in den westlichen Industrienationen der Alkohol mit folgendem zirrhotischen Umbau der Leber die Hauptrolle für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Daneben sind das Hepatitis B- und C-Virus, Chemikalien (Nitrosamine) und Mykotoxine (insbesondere Aflatoxin aus dem Pilz *Aspergillus flavus*) sowie die Hämochromatose mit hoher HCC-Inzidenz als auslösende Faktoren relevant. Die Symptome des Leberzellkarzinoms sind uncharakteristisch und oft nicht von denen der Leberzirrhose zu unterscheiden, diagnostisch kann die Bestimmung des α -Fetoproteins wegweisend sein. Einzig sinnvolle Therapiemaßnahmen bei diesem strahlenresistenten Tumor sind die Leberteileresektion oder die Chemoembolisation der Herde, bei Nichtvorliegen von Metastasen kann eine Lebertransplantation erwogen werden. Meist ist der Tumor bei Diagnosestellung aufgrund extrahepatischer Manifestation oder lokaler Ausdehnung inoperabel, die mittlere Überlebenszeit beträgt unbehandelt 6 Monate [20; 48; 98; 120].

2.2.6 Therapie der Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose ist irreversibel. Die absolute Alkoholkarenz sowie die Substitution von Vitamin B₁₂, Folsäure und fettlöslichen Vitaminen und der Ausgleich einer eventuellen Mangelernährung stellen die einzig wirksame Maßnahme zur Vermeidung weiterer Schädigungen dar.

Komplikationen der Leberzirrhose, wie portaler Hochdruck und Varizenblutung, sind therapierbar (s.u.).

2.3 Therapiemodalitäten der Varizenblutung

2.3.1 Endoskopische Verfahren

2.3.1.1 Sklerotherapie

Die endoskopische Sklerosierungsbehandlung ist die Therapie der Wahl bei der akuten Ösophagusvarizenblutung [20]. Nach Aufsuchen der Blutungsquelle mit dem Endoskop wird

ein Sklerosierungsmittel (z. B. Polidocanol (Aethoxysklerol) oder Ethanolamin) para- und intravarikös distal der Blutungsquelle injiziert. Die Sklerosierung wird am ösophagokardialen Übergang begonnen und zirkulär entsprechend der pathologisch-anatomischen Situation nach oral ausgedehnt [75]. Damit wird in 80-90% eine initiale Hämostase erreicht [20; 75]. Eine Rezidivblutung tritt in 30-40% der Fälle ein [69]. Mit weiteren Nebenwirkungen ist in 20-40% zu rechnen. Hierzu gehören Sklerosierungsulzerationen, Wandnekrosen und Wandruptur mit folgender Mediastinitis, die nach Abheilung zu Strikuren der Speiseröhre führen können, sowie Aspirationspneumonien [20; 75]. Durch die endoskopische Therapie kann die Frühletalität von etwa 50-70% bei konservativer Behandlung auf 20-30% gesenkt werden [20].

2.3.1.2 Gewebekleber

Bei Blutungen aus Ösophagusvarizen, die aufgrund des Durchmesser oder der Lokalisation mit Sklerotherapeutika nicht stillbar sind, sowie zur Behandlung der Fundusvarizenblutung wird im Rahmen der Endoskopie der Gewebekleber Cyanoacrylat (Histoacryl) appliziert. Diese Substanz wird intravarikös injiziert und führt durch sofortige Polymerisation zur Okklusion des Lumens [75]. Bei versehentlicher paravariköser Injektion kann es zur Entwicklung eines Ulkus mit Rezidivblutung oder Perforation kommen, außerdem ist die Abschwemmung des Embolisats in die Lunge möglich [75].

2.3.1.3 Ligatur

Mit einem zylindrischen Endoskopaufsatz, der bis zu sechs Gummiringe enthält (Multiligatoraufsatz), werden die Varizen angesaugt und die Gummiringe darübergesreift. Nach einigen Tagen werden die Gummiringe zusammen mit den nekrotischen Varizenteilstücken abgestoßen und hinterlassen oberflächliche Ulzera [75]. Diese Methode ist bei der elektiven Varizenbehandlung der Sklerotherapie aufgrund geringerer Komplikationsraten überlegen [69], bei der Notfallendoskopie ist sie schwieriger durchzuführen, weil der Ligatoraufsatz das Sichtfeld einschränkt und das selektive Absaugen von Blut erschwert [68; 109].

2.3.2 Medikamentöse Therapie

Durch vasokonstriktorisches Peptide kann die arterielle Durchblutung im Splanchnikusgebiet verringert und eventuell auch der Pfortaderfluß reduziert werden. Hierdurch kann einer drohenden Varizenblutung vorgebeugt oder eine aktive Blutung gemindert werden. Nachteilig sind hohe Rezidivblutungsraten nach Beendigung der Behandlung. Durch adjuvante Gabe der

vasoaktiven Medikamente nach primär endoskopischer Blutstillung kann eine Senkung der Rezidivblutungsrate erreicht werden [1; 3; 49; 75].

2.3.2.1 Vasopressin

Vasopressin ist der bekannteste Vasokonstriktor. Das Peptidhormon aus dem Hypophysenhinterlappen vermag einen erhöhten Druck in der Portalvene und in Ösophagusvarizen zu senken [50] und den portalvenösen Blutfluß zu reduzieren. Allerdings zeichnet es sich durch eine Halbwertszeit (HWZ) von wenigen Minuten und eine hohe Nebenwirkungsrate mit Ischämien oder Infarkten im Bereich der Koronarien, der Zerebrums und des Intestinums aus und sollte deshalb immer in Verbindung mit Nitroglycerin verabreicht werden [50; 57]. Diese Kombination hat möglicherweise additive Effekte auf die Senkung des Pfortaderdruckes, die Erfolgsrate (gemessen an Blutstillung und Verbrauch an Blutkonserven) bleibt dadurch jedoch unbeeinflusst [49].

2.3.2.2 Terlipressin

Terlipressin ist das synthetische Derivat von Vasopressin. Diese Substanz zeichnet sich durch eine längere HWZ und Wirkdauer (3-4 h) sowie ein geringeres Nebenwirkungsspektrum aus. In einer Dosierung von 2 mg 4-6 stdl. i.v. [49] steigert es signifikant die Blutstillungsrate und vermag einen erhöhten Lebervenenverschlußdruck oder Druck in den Varizen signifikant zu senken [50]. Es wird alleine oder in Verbindung mit einem Nitropräparat verabreicht.

2.3.2.3 Somatostatin

Somatostatin ist ein gut verträgliches, vasoaktives Peptid, das nur geringe systemische Eigenschaften hat [49]. Wegen seiner kurzen HWZ (2-4 min) muß es als kontinuierliche Infusion in einer Dosierung von 150-500 µg/h i.v. (evtl. mit vorausgehendem i.v.-Bolus von 250 µg) verabreicht werden. Es wird bei der Behandlung der Varizenblutung eingesetzt [57]. Sein genauer Wirkmechanismus, der Effekt auf den Pfortaderdruck und die splanchnische Durchblutung sind noch nicht abschließend geklärt.

2.3.2.4 Octreotid

Octreotid ist ein synthetisches Analogon von Somatostatin mit vergleichbaren Eigenschaften, aber mit längerer HWZ (1-2 h) [49; 50]. Es wird in einer Dosierung von 25-50 µg/h i.v. (evtl. mit vorausgehendem i.v.-Bolus von 50 µg) appliziert. Octreotid bewirkt einen Abfall des Pfortaderdruckes [34], des intravarikösen Druckes [56; 72] und des Blutflusses in den

Kollateralen [58]. Es wird in der adjuvanten Therapie der portalen Hypertension bei akuter Blutung und zur Prophylaxe der frühen Rezidivblutung eingesetzt.

2.3.2.5 -Blocker

Die pfortaderdrucksenkende Wirkung von β -Blockern ist seit 1980 bekannt [63] und konnte in den folgenden Jahren durch verschiedene Studien bestätigt werden [42; 102; 114]. Ihre Wirkung beruht auf der Reduzierung des splanchnischen Blutflusses durch Erniedrigung des kardialen Outputs und durch splanchnische Vasokonstriktion [50]. β -Blocker finden ihren Einsatz bei der Therapie des Pfortaderhochdrucks vor allem in der Primärprophylaxe der Varizenblutung, zur Akuttherapie sind sie nicht geeignet. Nicht-selektiven β -Blockern ist der Vorzug zu geben, da sie eine größere Reduktion des portalen Druckes verursachen [26]. Schwerwiegende Nebenwirkungen von β -Blockern sind Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz und von peripheren Durchblutungsstörungen, Bradykardie und intrakardiale Erregungsleitungsstörungen, Bronchospasmus, Hypoglykämien und Störungen im Lipidstoffwechsel [30; 115]. Kontraindikationen für die Therapie mit β -Blockern sind u.a. chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, Myokardinsuffizienz, AV-Block II. und III. Grades und ausgeprägte periphere Durchblutungsstörungen [30; 115].

2.3.3 Ballontamponade

Die Wirkungen der Ballontamponade beruht auf der direkten Kompression der blutenden und der zuführenden Varizen [75]. Man unterscheidet die Senkstaken-Blakemore-Sonde mit einem gastralen und einem ösophagealen Ballon für die Behandlung von Ösophagusvarizen und die Linton-Nachlas-Sonde mit einem größeren birnenförmigen Magenballon für die Behandlung von Fundusvarizen. Hauptindikation für diese Behandlungsmethode ist die endoskopisch und medikamentös nicht mehr stillbare massive Varizenblutung. Der Erfolg der Behandlung liegt bei 90% [75]. Komplikationen treten in 25-30% auf [132] und bestehen in Ulzerationen mit Perforation der Speiseröhre und Aspirationspneumonie. Zur Vermeidung von Drucknekrosen muß der mit einem Druck von 40-50 mmHg gefüllte Ballon alle 5-6 Stunden für fünf Minuten entblockt werden [48]. Aufgrund einer Rezidivblutungsrate von 50% sollte nach der primären Blutstillung immer eine endoskopische, interventionelle oder chirurgische Therapie angeschlossen werden.

2.3.4 Radiologisch-interventionelle Therapie: TIPSS

Die Therapie der Varizenblutung auf radiologisch-interventionellem Gebiet erfolgt durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS).

Der TIPSS stellt eine intrahepatische Verbindung zwischen Pfortader und Lebervene unter Zuhilfenahme einer metallischen Endoprothese (Stent) dar. Das gestaute portale Blut kann dadurch über die Lebervene in die untere Hohlvene abfließen. Das Pfortaderstromgebiet wird entlastet, der portale und intravariköse Druck gesenkt und dadurch eine akute Varizenblutung unwahrscheinlicher.

2.3.4.1 Historischer Rückblick

1969 wurde erstmals von Rösch et al. [95; 100] eine nichtchirurgische, transjuguläre Kurzschlußverbindung zwischen portalem und venösem System hergestellt. Seine Methode wurde in den folgenden Jahren von anderen Wissenschaftlern nachgeahmt und weiterentwickelt (Burgener, 1979: wiederholtes Vor- und Zurückschieben eines maximal aufgeblasenen Ballonkatheters durch das Leberparenchym zwischen V. cava inf. und Pfortader [15; 95]; Koch, 1973: ein rotierender, schneidender Katheter mit Saugvorrichtung schneidet von einem Lebervenenast einen Kanal zur Pfortader [95; 100]; Reich, 1977: Herstellung einer Verbindung zwischen Pfortader und V. cava inf. durch kryochirurgische Methoden [92; 95]). Ihre Versuche blieben jedoch bedeutungslos wegen hoher Verschlußraten oder komplizierter technischer Verläufe. Erst 1982 gelang es Colapinto et al. mittels Langzeitballondilatation mit dem Grünzig-Ballonkatheter einen Parenchymtrakt zwischen Pfortader und Lebervenenästen offenzuhalten, allerdings mit enttäuschenden Langzeitergebnissen bedingt durch häufigen Reversschluß und hohe Mortalität [22; 95]. Neue Erfolge konnten 1985 durch die von Palmaz et al. entwickelte ballonexpandierbare Metallgitterprothese an einem Hundemodell erzielt werden [82; 83]. Mit diesem sogenannten Palmaz-Stent wurde durch transjuguläre Punktion eine intrahepatische Verbindung zwischen V. portae und V. cava inf. in Form eines röhrenförmigen Traktes variablen Durchmessers hergestellt, die sich durch eine hohe Offenheitsrate und gute Langzeitergebnisse (1-Jahresoffenheitsrate bis zu 100%) auszeichnete. 1987 berichteten Rösch et al. von einem transjugulären, portosystemischen Shunt bei Schweinen mit dem Gianturco-Stent, einem selbstexpandierenden Stent [95; 101]. Diese Methode wies sich allerdings durch schlechtere Langzeitergebnisse aufgrund Spätverschluß durch Überwucherung des Stenttraktes (progressive Shuntocclusion, Neointimabildung) aus.

Im Januar 1988 wurde das TIPSS-Konzept unter Verwendung des Palmaz-Iliacstents erstmals klinisch erprobt [93; 95; 96]. Seitdem wurde die Technik durch Entwicklung neuer Materialien,

Modifizierung der Methodik und Einsatz auch anderer Gefäßendoprothesen für die Stentschienung ständig verbessert und dadurch die Komplikationsrate reduziert, die Zeitdauer des Eingriffs von ehemals 4-5 Stunden auf 45-120 Minuten [59] verkürzt und das Risiko für den Patienten vermindert, so daß das Verfahren heute als weitgehend standardisiert angesehen werden kann.

2.3.4.2 Anatomische Situation

Der TIPSS stellt eine Verbindung zwischen portalem und venösem System dar. Ziel ist die Schaffung eines weitgehend geradlinigen Stenttraktes durch das Leberparenchym, eine Punktionsverbindung zwischen der mündungsnahen rechten bzw. linken Lebervene und dem bifurkationsnahen rechten oder linken Pfortaderast ist erstrebenswert.

Die Mündung der Lebervenen in die V. cava weist eine erhebliche anatomische Vielfalt mit unterschiedlichem Durchmesser und unterschiedlicher Einmündungshöhe auf. Anatomische Grenzen des TIPSS-Konzeptes sind zu weit kaudal verlaufende Lebervenen in Relation zur Pfortaderbifurkation, so daß ein transjugulärer Punktionsweg unmöglich wird, sowie zu dünnkalibrige Gefäße und Kompression der Gefäße bei schwerer Leberzirrhose mit Regeneratknoten, Hypo- und Hypertrophie von Lebersegmenten. Bei einer Pfortaderthrombose mit kaverneröser Transformation scheint die Anlage eines TIPSS nicht mehr sinnvoll [59; 95].

2.3.4.4 Rheologisch-hämodynamische Aspekte des TIPSS

Die Leberzirrhose führt im Pfortaderkreislauf zu einer Flußminderung gefolgt von einem bis zu 10-fachen Anstieg des portalen Gefäßwiderstandes, im Endstadium der Zirrhose kann der Blutfluß völlig zum Erliegen kommen oder eine Blutflußumkehr stattfinden.

Der TIPSS entspricht einem portocavalen Seit-zu-Seit-Shunt mit partieller bis kompletter portaler Dekompression. Durch Verwendung eines expandierbaren Stents variablen Durchmessers kann auf die hämodynamische Ausgangssituation des Patienten individuell eingegangen werden. Ziel ist eine ausreichende Drucksenkung bei möglichst hepatopedalem Fluß. Dabei soll zunächst eine Druckentlastung um 50% bzw. auf einen portosystemischen Gradienten von 10 bis 15 mmHg erreicht werden. Bei Entwicklung einer Enzephalopathie bzw. unveränderter Varizengröße oder hyperproliferativer Neointimabildung kann der Stent individuell in seinem Durchmesser verringert oder erweitert werden [59; 95].

2.3.5 Chirurgisch-operative Methoden

Die Ziele der Pfortaderchirurgie sind die Verhinderung von Rezidivblutungen aus Ösophagus- und Fundusvarizen und die günstige Beeinflussung von Aszites und Hypersplenismus [45; 47; 116; 122].

2.3.5.1 Shuntoperationen

Shuntoperationen verfolgen das gleiche Prinzip wie TIPSS, nämlich die gestaute portale Strombahn in das Niederdrucksystem der V. cava zu drainieren und damit dauerhaft druckreduzierend zu wirken. Durch die Umgehung des Entgiftungsorgans Leber entwickeln bis zu 40% der Patienten eine Encephalopathie. Daher ist die Indikation für eine Shuntoperation streng zu stellen. Hauptindikationen ist die Varizenrezidivblutung, die endoskopisch nicht mehr therapierbar ist. Die Operation erfolgt im blutungsfreien Intervall, frühestens zwei Wochen nach der Blutung als Elektiv-Shunt mit strenger Patientenselektion (Child A oder B). Bei konservativ nicht beherrschbarer Blutung oder drohendem Rezidiv kann innerhalb der ersten 12-24 Stunden nach stattgehabter Blutung eine sogenannte Not-Shunt-Operation erfolgen, die eine Operationsletalität von ca. 30% aufweist. Bei den portosystemischen Shuntoperationen werden komplette, die gesamte Pfortader druckentlastende Verfahren, von unvollständigen Verfahren unterschieden, bei denen nur Anteile des portalen Systems druckentlastet werden. Die häufigsten Formen sind

1. der portocavale- oder End-zu-Seit-Shunt: kompletter Shunt; Umleitung des gesamten Pfortaderblutes in die V. cava durch End-zu-Seit-Anastomosierung der V. portae mit der V. cava,
2. die portocavale Seit-zu-Seit-Anastomose: kompletter Shunt; Modifikation des End-zu-Seit Shunts mit Belassung eines restlichen hepatofugalen oder hepatopedalen Pfortaderflusses,
3. der proximale spleno-renale Shunt (Linton-Shunt): kompletter Shunt; Splenektomie und End-zu-Seit-Anastomose zwischen V. lienalis linker Nierenvene,
4. der mesenterico-cavale H-Shunt (H-Shunt nach Drapanas): inkompletter Shunt; Implantation einer Kunststoffprothese zwischen V. mesenterica superior und V. cava inferior (H-Form der Anastomose), wodurch ein Teil des Pfortaderblutes in die V. cava geleitet wird und
5. der distale spleno-renale Shunt (Warren-Shunt): inkompletter Shunt; selektive Druckentlastung der Ösophagusvarizen unter Aufrechterhaltung der Pfortader-Leberdurchblutung durch Unterbindung der V. coronaria ventriculi und der V. gastrica sinistra, die V. lienalis wird vor der Einmündung in die V. portae durchtrennt und End-zu-

Seit in die V. renalis sinistra implantiert, der Pfortaderfluß aus der V. mesenterica superior bleibt weitgehend erhalten.

2.3.5.2 Sperroperationen

Bei diesem sog. Dissektionsverfahren wird die variköse Gefäßversorgung der distalen Speiseröhre und des proximalen Magens unterbunden. Die Blutstillung ist bei dieser Methode wegen der Ausbildung neuer Kollateralen nur vorübergehend, woraus eine hohe Rate an Rezidivblutungen resultiert. Folgende Operationen stehen zu Verfügung:

1. Dekongestion von Magen, Ösophagus und Zwerchfell (Hassab): Devaskularisation der oberen Magenhälfte und des abdominalen Ösophagus, Entfernung der Milz
2. Tanner-Porta-Azygos-Dissektion: proximale transabdominelle oder transthorakale Magendissektion unter zusätzlicher Skelettierung des Fundus und der kleinen Kurvatur
3. Ösophagustranssektion und Devaskularisierung (Sugiura-Futagawa): transösophageale Umstechung der Varizen und ausgedehnte Gefäßunterbindungen
4. maschinelle Blutsperrung subkardial (Rienekker) oder ösophageal (Johnsten, Kivelitz): Unterbrechung der Venen an Vorder- und Hinterwand der Magenschleimhaut subkardial oder der Varizen im Ösophagus mit Hilfe von Klammernahtinstrumenten
5. Kardia-Fundusresektion (Stelzner): Resektion der Kardia und des Magenfundus incl. Splenektomie und Anastomosierung des Ösophagus mit dem Magenkorpus.

2.3.5.3 Prognose der operativen Verfahren

Die postoperative Letalität der Shuntoperationen ist abhängig vom Child-Pugh-Stadium und vom Indikationszeitpunkt. Bei elektiven Shunts beträgt sie in Child A nahezu 0%, in Child B 4-12% und in Child C 33% bis über 50%, bei Notfall-Shunts bis zu 86%. Die Enzephalopathie rate hängt ebenfalls vom Child-Stadium ab. Nach portocavalem Shunt beträgt sie ca. 20-30%, nach splenocavalem Shunt etwa 5-10%. Sie ist medikamentös und durch eiweißarme Diät gut zu beherrschen. Die Rezidivblutung aufgrund von Shunthrombosen nach portocavalem Shunt ist niedrig (ca. 5%), nach splenorenalem Shunt höher (ca. 20-25%). Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Shuntanlage liegen bei 50%. Auf die Prognose hat die alkoholtoxisch induzierte Progression der Leberzirrhose entscheidenden Einfluß [45; 47; 116; 122].

2.4 Lebertransplantation

Die Indikation für eine Lebertransplantation ist bei allen Formen der fortgeschrittenen chronischen Leberinsuffizienz, bei einigen metabolischen Lebererkrankungen, beim akuten Leberversagen und im Einzelfall bei nicht resektablen Tumoren der Leber gegeben.

Die Transplantation der Leber erfolgt orthotop. Die erkrankte Leber wird einschließlich des intrahepatischen Anteils der V. cava entfernt. Es folgt die Anastomosierung der supra- und infrahepatischen V.cava, der Pfortader, der Leberarterie und des Gallenganges. Komplikationen sind intra- oder postoperative Blutungen, Anastomoseninsuffizienz, vaskuläre Stenosen im Bereich der Gefäßanastomosen, Thrombose der Leberarterie oder der Pfortader, initiale Dysfunktion des Spenderorgans, ischämische Nekrosen, Gallengangsstenosen oder Gallelecks, lokale oder systemische Infektionen, Hepatitiden durch Infektion des Spenderorgans, Rezidive der Grundkrankheit (vor allem bei Hepatitiden und HCC) sowie Abstoßungsreaktionen. Die Nachbehandlung erfolgt durch lebenslange Gabe von Immunsuppressiva. Es werden Ciclosporin, Azathioprin, Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat verwendet. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und dem Allgemeinzustand liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei 70-90%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50% [45; 47; 116; 122].

3 Material und Methoden

3.1 TIPSS-Implantation

Die TIPSS-Implantation erfolgt in einer Modifikation der etablierten Methode von Nöldge, Richter et al. unter Verwendung des modifizierten TIPSS-Sets der Fa. Cook [59; 79; 128].

3.1.1 Vorbereitung

Zur Vorbereitung für eine TIPSS-Anlage gehören eine ausführliche Anamnese zur Sicherung der Indikation, der Ausschluß von systemischen Infektionen und die Eruiierung der anatomischen Gefäßverhältnisse in der Leberregion. Hierzu werden Ultraschall mit Dopplersonographie sowie bei Bedarf zur Ergänzung Computertomogramm und Coeliacomesentericographie durchgeführt. Außerdem sollten ein EKG (wegen Manipulation im rechten Vorhof) und eine Ösophagogastroduodenoskopie (zum Hinweis auf Ösophagus- oder Fundusvarizen) angefertigt werden. Die Laborparameter mit großem Blutbild, Retentionswerten und Elektrolyten (wegen Kontrastmittelgabe), Leberfunktionswerten (Transaminasen, alkalische Phosphatase, GT, Bilirubin, Pseudocholinesterase und Albumin), Ammoniakwert und Gerinnungsparametern sowie neuropsychiatrische Tests zur Ertestung einer hepatischen Encephalopathie sind von entscheidender Bedeutung. Bei groben Abweichungen der Werte von der Norm kann die Substitution von Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten oder Vollblut vor dem Eingriff sinnvoll sein.

Am Tag der Behandlung ist der Patient nüchtern und erhält eine Antibiotikaprophylaxe mit 1 g Ceftriaxon (Rocephin) i.v. Zum Eingriff wird er im Bereich der Punktionsstelle großzügig rasiert. Der Patient wird flach mit Streckung des Halses gelagert und steril abgedeckt. Während des Eingriffes werden die Vitalparameter durch EKG, Pulsoxymetrie und RR-Manschette fortlaufend kontrolliert. Außerdem benötigt der Patient einen i.v.-Zugang für eine angemessene Analogsedierung.

3.1.2 Technik

Die Punktion der V. jugularis interna geschieht in Lokalanästhesie mit Mepivacain (Scandicain 2%): Eine 18 G Hohlnadel wird unter Aspiration mit aufgesetzter Kochsalzspritze eingestochen. Bei Blutrückfluß in die Kanüle wird ein 0,035“-J-Führungsdraht eingeführt und unter Durchleuchtung bis in die V. cava inf. vorgeschoben. Bei regelrechter Lage des Drahtes wird die Eintrittsstelle nach Stichinzision mit 5 F-, 7 F- und 9 F-Dilatatoren erweitert und eine 45 cm lange 11 F-Schleuse eingeführt.

Es erfolgt die Sondierung der Lebervene und die Platzierung des Punktionbesteckes: Über die Gefäßschleuse wird ein 4 F-Selektivkatheter in Multipurpose-Konfiguration in der V. cava inf. platziert. Unter Zuhilfenahme eines hydrophil beschichteten 0,035“-„Terumo“-J-Führungsdrahtes werden die rechte oder mittlere Lebervene und deren große Endäste sondiert und dargestellt. Der Terumodraht wird gegen einen 0,035“ torsionsstabilen steifen Führungsdraht (Amplatz SuperStiff) ausgetauscht, über den das Sondierungs- und Punktionssset (Einführungsset, modifiziertes TIPSS-Set der Fa. Cook) eingeführt wird. Dabei handelt es sich um eine gebogene 14 G-Metallkanüle in einem gebogenen 10 F-Führungskatheter mit einer darin befindlichen flexiblen inneren 20 G-Punktionskanüle im 5 F-Teflon-Katheter zum Punktieren („pencil-point“-Konfiguration). Hat die Nadelspitze die gewünschte Stelle erreicht, wird der Führungskatheter zurückgezogen. Dies geschieht unter Durchleuchtungskontrolle.

Anschließend wird der Shunttrakt bestimmt und die Punktion unter Durchleutung durchgeführt. Die 20 G-Nadelspitze wird durch das Leberparenchym in Richtung Pfortaderbifurkation bzw. rechtem Pfortaderhauptstamm vorgeschoben. Der Punktionsvorgang erfolgt kontrolliert, ein Widerstand zeigt das Erreichen der Pfortaderwand an, zum Durchstoßen derselben ist meist ein kleiner Ruck erforderlich. Oft sind mehrere Punktionsversuche nötig, um einen geeigneten Stichkanal zu erzielen. Ideal ist die Punktion des rechten Pfortaderastes 1-3 cm distal der Bifurkation (ausgehend vom rechten Lebervenenast). Die korrekte intraportale Lage muß durch Blutaspiration über den 5 F-Teflon-Katheter und Kontrastmittelgabe mit anschließender Subtraktionsangiographie in zwei Ebenen bestätigt werden.

Zur Stabilisierung des Pfortaderzuganges wird die Pfortader zunächst mit einem supersteifen Führungsdraht (0,035“) sondiert. Liegt der Führungskatheter im Pfortaderhauptstamm, erfolgt der Austausch gegen einen 4 F-Pigtailkatheter zur Portographie in zwei Ebenen und zur direkten Messung des portalen Druckes.

Die Vordilatation des Shunttraktes zwischen Lebervene und Pfortader geschieht in der Regel mit einem 5 F-Ballonkatheter 8 mm/4 cm („low profile“-Katheter). Dieser wird so lange aufgedehnt, bis der gesamte Parenchymtrakt auf 8 mm dilatiert ist. Hierbei entsteht am Übergang des Shuntkanals zur Lebervene bzw. Pfortader die sog. „Ballontaille“, eine ringförmige Einschnürung, die mit Drücken über 10 atü überwunden werden muß.

Über die Einführungsschleuse erfolgt die Platzierung des Stents im Parenchymtrakt und Dilatation desselben auf 8 mm. Das proximale Stenende sollte in den Lebervenen, das distale Ende im Pfortaderhauptstamm liegen. Bei langem Punktionsskanal müssen weitere Stents implantiert werden.

Zur Abschlußkontrolle gehören eine Portographie und die Bestimmung des portosystemischen Gradienten, der 10-15 mmHg betragen sollte. Wird dieser Gradient bei einem Shuntdurchmesser von primär 8 mm nicht erreicht, so können der Parenchymtrakt millimeterweise bis auf 10-12 mm aufdilatiert oder weitere Stents implantiert werden.

Da man über einen TIPSS direkten Zugang zur V. ventriculi und zu gastroepiploischen Ästen der Milzvene gewinnt, kann in derselben Sitzung eine Embolisation dieser Varizen mit Coils (Mikrocoils der Fa. Target oder der Fa. Cook) oder medikamentös mit Histoacryl (0,5 ml, Fa. Braun) bzw. mit Lipiodol-Gemisch (Fa. Byk-Gulden) durchgeführt werden. Dies ist selten erforderlich, da sich bei ausreichender Senkung des Pfortaderdruckes die Varizen nicht mehr kontrastieren.

3.1.3 Komplikationen

Zu den aktuellen Komplikationen der TIPSS-Implantation zählen Leberkapselperforation mit nachfolgender intraperitonealer Blutung, Punktion in den freien Pfortaderanteil, Punktion von Gallenblase und Gallenwegen mit nachfolgender Hämobilie, Punktion von Ästen der A. hepatica, Schaffung von arteriovenösen Fisteln, unbeabsichtigte Punktion von Hämatomen und Dissektion der Pfortader [33]. Postinterventionelle Komplikationen sind v.a. Infektionen.

3.1.4 Postinterventionelles Management

Die Notwendigkeit einer postinterventionellen intensivmedizinischen Überwachung hängt ab 1.) vom Schweregrad der Krankheit, 2.) von der Dauer des Eingriffs, 3.) von der Dosis der Sedativa und 4.) von eventuell aufgetretenen Komplikationen. Alle Patienten erhalten zur Prophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie und eines Coma hepaticum 3 x 2 g Humatin oral (Paromomycin) und 3 x 15 ml Bifiteral (Lactulose). Duplexsonographische Kontrollen werden nach einem und nach sieben Tagen zur Beurteilung von Shuntvolumen und Flußgeschwindigkeit durchgeführt und in vierwöchigen Abständen beibehalten.

3.1.5 Somatostatinstudie

Vor der Stentimplantation wurde bei zwölf konsekutiven Patienten Somatostatin intravenös infundiert.

Nach Punktion des Portalsystems wurde durch einen 5 F-Pigtailkatheter ein Ultraschall-Doppler-Führungsdraht (Flowire) eingeführt und in der V. portae platziert. Über den Pigtailkatheter und einen Druckaufnehmer wurde kontinuierlich der portale Druck gemessen. Der Doppler-Führungsdraht, ein 0.018“ Draht mit einer 12 MHz-Doppler-Meßsonde, der mit

einem Spektralanalysator (FlowMap) konnektiert ist, diente der kontinuierlichen Messung von durchschnittlicher portaler Flußgeschwindigkeit (APV) und maximaler portaler Flußgeschwindigkeit (MPV). Nach einer 10-minütigen Basalperiode wurden über einen peripheren venösen Zugang 50, 100 und 200 µg Somatostatin (Somatostatin 3 mg Curamed) innerhalb von 60 Sekunden injiziert. Die Dosis von 50 µg Somatostatin diente der Dosisfindung und wurde nur in vier Fällen appliziert (Fall 4-7). Im Abstand von 2 und 6 Minuten nach den Injektionen wurde über einen zweiten peripheren Zugang periphervenöses Blut und über den Pigtailkatheter portalvenöses Blut zur Bestimmung der Somatostatin- und Gastrinkonzentrationen entnommen. Die Blutproben wurden in eisgekühlten EDTA-Trasytol - Röhrchen (50 ml Trasytol : 1,5 g EDTA; 1 ml EDTA-Trasytol : 9 ml Blut) gesammelt. Die Somatostatin- und Gastrinbestimmung erfolgte durch radioimmunologische Methoden. Desweiteren wurden kontinuierlich Herzfrequenz, systemischer Blutdruck und Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut registriert.

3.1.5.1 Somatostatin als Medikament

In unserer Studie wurde das Medikament Somatostatin 3 mg Curamed der Firma CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe, verwendet. Es entspricht dem Tetradekapeptid Somatostatin-14. Eine Ampulle enthält 3,19-3,85 mg des Wirkstoffes Somatostatinacetat, entsprechend 3 mg Somatostatin.

3.1.5.1 Dosierung

1 Ampulle Somatostatin (3 mg) wurde in 30 ml isotoner, steriler Natriumchloridlösung (Fa. Braun) gelöst. Dies entsprach einem Verhältnis von 100 µg Somatostatin/ml Lösung. Es wurden jeweils 50 µg, 100 µg und 200 µg Somatostatin, entsprechend 0,5 ml, 1 ml und 2 ml Lösung, über 60 Sekunden injiziert.

3.2 Peptidhormon-Bestimmung

3.2.1 Grundlagen des Radioimmunoassays

Die Bestimmung der Peptide Gastrin und Somatostatin erfolgte nach der von Yalow und Berson entwickelten Radioimmunoassay-Technik.

Grundlage der Methode ist eine Antigen-Antikörper-Reaktion. Das unmarkierte Antigen (Gastrin oder Somatostatin) konkurriert mit einem radioaktiv markierten Antigen (Tracer) um eine begrenzte Anzahl verfügbarer Bindungsstellen an einem für das jeweilige Peptid spezifischen Antikörper. Die Trennung der antikörpergebundenen und freien Peptidmoleküle

erfolgt durch Adsorption der freien Moleküle an Aktivkohle oder durch Immunpräzipitation. Anschließend wird die Radioaktivität mit einem Szintillations-Gamma-Zähler gemessen. Da Tracer und Antikörper in definierten Mengen zur Probe pipettiert werden, korreliert die mit dem Gamma-Zähler erfaßte Radioaktivität mit der Konzentration des zu messenden Peptids. Durch Vergleich der gemessenen Radioaktivität mit den Werten einer Standardverdünnungsreihe kann die Konzentration des gesuchten Moleküls errechnet werden. Bei dieser Methode können Picogramm-Mengen der Peptide direkt aus dem venösen Effluat mit einer Sensitivität von 80 bis 100 pg/ml (Gastrin) bzw. 20 bis 2000 pg/ml (Somatostatin) bestimmt werden [135].

3.2.1.1 Somatostatinbestimmung

Somatostatin wird in einer Modifikation der etablierten Technik nach Arimura et al. und Kronheim et al. bestimmt [135].

Als Antikörper dient das Antiserum 80C (Dr. R. H. Unger, Dallas, Texas, USA) aus Kaninchen. Die Trennung von antikörpergebundenem und freiem Somatostatin erfolgt durch Adsorption der freien Moleküle an dextranbeschichtete Aktivkohle. Nach Zentrifugation und Dekantierung des im Überstand befindlichen, antikörpergebundenen Tracers kann das an die Kohle adsorbierte, freie Somatostatin im Szintillations-Gamma-Zähler gemessen werden. Die Sensitivität des Radioimmunoassays liegt bei 20 bis 200 pg Somatostatin/ml. Das Antiserum zeigt keine Kreuzreaktionen mit bekannten gastrointestinalen Hormonen [135].

3.2.1.2 Gastrinbestimmung

Die Bestimmung von Gastrin erfolgt mit dem Radioimmunoassay Kit (Becton-Dickinson, Heidelberg). Die angewandte Methode entspricht der Beschreibung von Yalow und Berson. Der Gastrinantikörper wird aus Kaninchen nach Immunisierung gegen menschliches Gastrin gewonnen. Die Trennung zwischen freiem und antikörpergebundenem Molekül erfolgt durch ein präzipitierendes Antiserum aus gegen Kaninchen-Gastrin immunisierten Ziegen. Mit dem Gamma-Zähler wird die gebundene Radioaktivität gemessen. Die Sensitivität des Assays reicht von 10 bis 800 pg Gastrin/ml. Kreuzreaktivitäten mit Gastrin-5 bis -17 und mit Cholezystokinin-8 sind beschrieben [135].

3.3 Stents

Für eine TIPSS-Anlage sind selbstexpandierbare (z. B. Wallstent, Memotherm-Stent) und ballonexpandierbare Stents (z. B. Palmaz-Stent) verwendbar. Die Stents werden im Gefäßsystem durch Neointimabildung integriert. Durch überschießende Reaktion kann es zur

pseudointimalen Hyperplasie und damit zur Stentstenose kommen. Außerdem stellt jeder Stent per se einen Fremdkörper dar und ist somit thrombogen.

3.3.1 Wallstent

Der Wallstent (Fa. Boston-Scientific) ist der Standardstent für die TIPSS-Implantation. Es handelt sich um einen selbsexpandierbaren Stent aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung. Der Stent steckt auf einen Trägerkatheter und ist von einer Hülle bedeckt. Er wird an der gewünschten Stelle im Parenchymtrakt platziert und entfaltet sich durch progredientes Zurückziehen der Hülle. Der Stent besteht aus in sich verflochtenen Drahtfilamenten, die sich bei Expansion aufdehnen und den Stent abhängig von Durchmesser verkürzen, was bei der Implantation zu beachten ist. Er zeichnet sich durch ein gutes Metall-Gefäßoberfläche-Verhältnis aus. Der Wallstent ist ein flexibler Stent, der sich Gefäßbiegungen- und Krümmungen optimal anpaßt und durch seine glatte Oberfläche einen annähernd laminaren Blutfluß gewährleistet. Die schwächere Radialkraft kann jedoch zu Einengungen des Stenttraktes an Stellen höherer Wandspannung und an Stenosen führen. Diese Stenosen können durch die Kombination mit einem Palmaz-Stent behoben werden. Bei längerem Stenttrakt ist die überlappende Positionierung mehrerer Stents auch unterschiedlicher Länge möglich. Es werden der ältere Wallstent RM und der neu entwickelte Wallstent Easy unterschieden.

3.3.1.1 Wallstent RM

Der Stent liegt auf einem Trägerkatheter und ist von einer einseitig befestigten, doppelten Hülle bedeckt (RM = Rolling Membrane). Durch das Zurückziehen der Hülle entfaltet sich der Stent. Der Nachteil dieses Prinzips ist, daß der Stent nach begonnener Expansion nicht mehr replaziert und in seiner Lage korrigiert werden kann.

3.3.1.2 Wallstent Easy

Der Wallstent Easy ist auf einen Trägerkatheter montiert und von einer Hülle umgeben. Diese Hülle ist bis zum Zeitpunkt der 2/3-Freisetzung des Stents vor- und zurückschiebbar. Der zum Teil expandierte Stent kann damit bei Fehllokalisation neu platziert werden. Wegen dieses Mechanismus mußten die Winkel der Drahtfilamente zueinander geändert werden. Der Stent hat dadurch eine schwächere Radialkraft.

3.3.2 Memotherm-Stent

Der Memotherm-Stent (Fa. Bard) ist ein selbsexpandierbarer Stent aus Nitinol, der im Hause bis Ende 1996 zur primären Stabilisierung des TIPSS-Kanals verwendet wurde. Der Stent wird

aus dem Applikationsbesteck bestehend aus Führungsdraht, Trägerkatheter und Hülle stufenweise freigesetzt und dabei entfaltet ohne sich zu verkürzen. Er kann durch die ruckartige Freisetzung nicht präzise platziert werden, wodurch Fehlplatzierungen entstehen können. Die Drahtfilamente sind relativ dick, sie haben scharfe Kanten und bilden eine unregelmäßige Oberfläche. Dies führt zu einem ungünstigen Material-Oberflächen-Verhältnis und zu ungünstigen hämodynamischen Eigenschaften. Der Memotherm-Stent legt sich Gefäßbiegungen nicht so gleichmäßig an und ist nicht so flexibel wie der Wallstent, hat aber eine bessere Rückstellkraft.

3.3.3 Palmaz-Stent

Der ballonexpandierbare Palmaz-Stent (Fa. Cordis) besteht aus rostfreiem Stahl. Er wird auf einen Ballonkatheter montiert und unter Durchleutungskontrolle im Shunttrakt platziert. Durch Aufdehnung des Ballons wird der Stent entfaltet, dabei wird ein Verhältnis von 10% Stahl zu 90% freier Gefäßoberfläche erreicht. Im expandierten Zustand ist der Stent starr, von großer Radialkraft und hat kaum Rückstellkraft. Die für den intrahepatischen portosystemischen Shunt verwendeten Stentmaße sind 8-12 mm Durchmesser und 2-4 cm Länge. Die Größenänderung durch Expansion ist minimal und kann bei der Platzierung des Stents vernachlässigt werden. Vorteile des Palmaz-Stent sind der große Widerstand in Kombination mit der geringen Rückstellkraft, wodurch er hohen Wandspannungen und Kompressionen entgegenwirken und Stenosen überbrücken kann. Durch gute Röntgensichtbarkeit ist er außerdem exakt platzierbar. Als Nachteil des Stents gilt die mangelnde Beweglichkeit. Während der Implantation kann es zum Abrutschen des Stents vom Ballonkatheter und dessen Verlust in der Schleuse oder im Gefäßsystem kommen. Da sich der Palmaz-Stent aufgrund seiner Starrheit nur bedingt den Krümmungen des Shunt-Kanals anpassen kann, kommt er in unserer Klinik während einer TIPSS- Implantation nicht primär, sondern nur in Form von Stent-in-Stent-Kombinationen mit dem Wallstent oder dem Memotherm-Stent zum Einsatz. Er beseitigt Kaliberschwankungen, Abknickungen und Stenosen im Stenttrakt.

3.4 Ultraschall-Doppler-Führungsdraht

Der Ultraschall-Doppler-Führungsdraht (Flowire , Cardiometrix, Inc., Mountain View, California, USA) ist ein 175 cm langer 0,018“ dünner, flexibler und steuerbarer Führungsdraht mit einem 12 MHz elektroakustischen Ultraschalltransducer an der Spitze. Das System wird ergänzt durch ein Dopplergerät, einen Spektralanalysator („real-time-spectrum analyser“, FlowMap), einen Videorekorder und einen Thermovideoprinter. Das Instrument überträgt

Pulswellen-Ultraschall-Dopplersignale über den Transducer auf den Doppler-Führungsdraht und empfängt die rückläufigen Reflexechos. Diese werden in ein Doppler-Autosignal umgewandelt, das im Spektralanalysator mit einer Fast-Fourier-Transformation bearbeitet und in ein fortlaufendes Grauspektrum umgewandelt wird, welches auf dem Display erscheint und auf Videokassette aufgezeichnet oder ausgedruckt werden kann. Die Messungen in der Pfortader erfolgten über einen 5 F-Teflonkatheter der Fa. Cook. Es wurden die durchschnittliche portale Blutflußgeschwindigkeit APV (average peak velocity [cm/s]) und die maximale portale Blutflußgeschwindigkeit MPV (maximum peak velocity [cm/s]) kontinuierlich gemessen und dokumentiert.

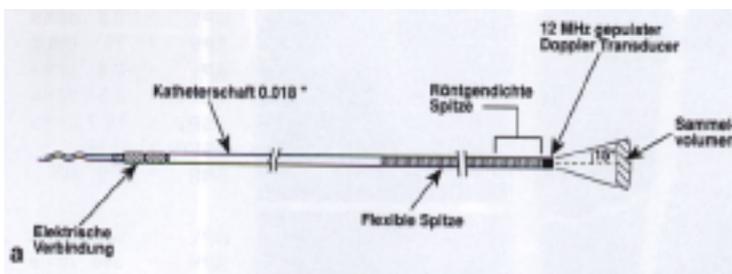


Abbildung 1: Ultraschall-Doppler-Führungsdraht

3.5 Patientenkollektiv der Somatostatinstudie

Im Beobachtungszeitraum August 1998 bis Juli 1999 wurde bei zwölf konsekutiven Patienten während einer TIPSS-Implantation- oder Revision das Medikament Somatostatin injiziert und dessen Auswirkungen auf den portalen Druck und die portale Flußgeschwindigkeit registriert. Es wurden 50, 100 und 200 µg Somatostatin appliziert. Die Dosis von 50 µg diente der Dosisfindung und wurde nur bei vier Patienten gespritzt (Fall 4-7). Im siebten Fall wurde die Dosis von 200 µg Somatostatin aus medizinischen Gründen nicht gegeben.

| <i>Dosis</i> | <i>Anzahl</i> | <i>Fälle</i> |
|--------------|---------------|--------------|
| 50 µg | 4 | 4,5,6,7 |
| 100 µg | 12 | 1-12 |
| 200 µg | 11 | 1-6, 8-12 |

Tabelle 2: Dosisschema der Somatostatinstudie

Zehn Patienten erhielten eine TIPSS-Neuanlage, zwei Patienten benötigten einen Revisionseingriff bei Shuntverschluß. Alle Patienten wiesen eine Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie mit Pfortaderhochdruck auf. Ein Patient war während des Eingriffs intensivpflichtig.

| Patient | Alter | Geschlecht | Zirrhoseätiologie | TIPSS-Indikation* | Child-Stadium |
|---------|-------|------------|-------------------|-------------------|---------------|
| 1 | 39 | m | Alkohol, Hbv, Hcv | Verschuß, Blutung | B |
| 2 | 57 | w | Alkohol | Aszites, Blutung | C |
| 3 | 48 | m | Alkohol, Hcv | Blutung, Aszites | B |
| 4 | 57 | w | Alkohol | Aszites | B |
| 5 | 38 | m | Alkohol | Blutung | C |
| 6 | 67 | m | Alkohol | Aszites, Blutung | C |
| 7 | 57 | w | Alkohol | Verschuß | A |
| 8 | 56 | w | Alkohol, Hbv | Blutung, Aszites | C |
| 9 | 46 | m | Alkohol, Hbv | Aszites | B |
| 10 | 48 | m | Alkohol | Blutung | A |
| 11 | 34 | m | kryptogen | Blutung | A |
| 12 | 47 | m | Alkohol | Aszites | B |

*die an erster Stelle genannte Indikation entspricht der Hauptindikation

Tabelle 3: Patientenkollektiv

3.5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die zwölf Patienten teilten sich in acht männliche und vier weibliche Patienten auf (Tab. 3).

Das Alter der Patienten lag zwischen 34 und 67 Jahren, mittleres Alter $49,50 \pm 9,64$ Jahre (Tab. 3). Dabei betrug das Alter der männlichen Patienten 34 bis 67 Jahre, mittleres Alter $45,88 \pm 10,05$ Jahre, und das Alter der weiblichen Patienten 56 bis 57 Jahre, mittleres Alter $56,75 \pm 0,50$ Jahre (Abb. 2).

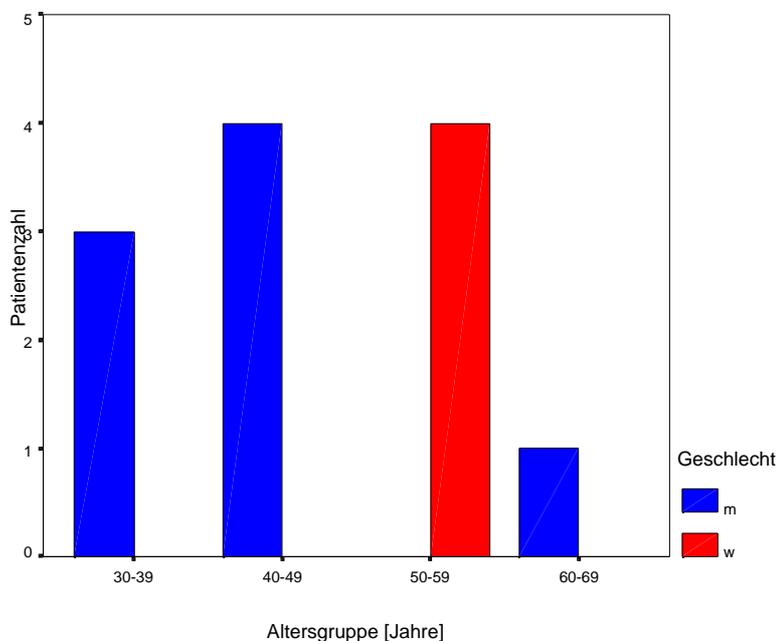


Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung

3.5.2 Klinische Symptomatik vor dem Eingriff

3.5.2.1 Child-Pugh-Stadium

Unter den zwölf Behandlungsfällen fanden sich drei im Child-Pugh-Stadium A, fünf im Stadium B und vier im Stadium C (Tab. 3).

3.5.2.2 Ätiologie der Leberzirrhose als Ursache der portalen Hypertension

In elf Fällen konnte Alkoholabusus als zugrundeliegende Krankheitsursache nachgewiesen werden. Sieben dieser Fälle wiesen Alkoholismus als alleinige Krankheitsursache auf. Zusätzlich lagen bei zwei Fällen eine Hepatitis B-Infektion, bei einem weiteren Fall eine Hepatitis C-Infektion und bei einem vierten chronisch-aktive Hepatitiden B und C als Ätiologie der Leberzirrhose vor. In einem Fall war die Ursache der Leberzirrhose ungeklärt (Tab. 3).

3.5.2.3 Indikation

Die Indikationen für die TIPSS-Anlage waren rezidivierende Varizenblutungen, therapierefraktärer Aszites und Shuntverschluß bei bereits implantiertem Shunt (Tab. 3). Als alleinige Therapieindikation wiesen drei Patienten rezidivierende Varizenblutungen, drei Patienten einen therapierefraktären Aszites und eine Patientin eine Shuntokklusion auf. Bei vier Patienten lag eine Kombination aus Varizenblutung und Aszites, bei einem weiteren Patienten eine Kombination aus Varizenblutung und Shuntverschluß vor.

3.5.2.4 Vorherige Therapie

Vor der TIPSS-Implantation wurden sieben Patienten erfolglos mit Diuretika zur Beseitigung des Aszites behandelt, bei sechs Patienten wurde zusätzlich der Aszites punktiert. Die Patienten mit Ösophagus- oder Fundusvarizen wurden einer Sklerosierungstherapie oder Gummibandligation unterzogen, zwei Patient mit akut blutenden Varizen erhielt zusätzlich eine Therapie mit der Senkstaken-Blakemore-Sonde. In zwei Fällen gilt die TIPSS-Neuanlage als vorherige Therapie, weil die Studie im Rahmen der TIPSS-Revision wegen Shuntokklusion vorgenommen wurde.

3.5.3 Klinische Symptomatik während des Eingriffs

Während des Eingriffs wurden die Patienten einer fortlaufenden Überwachung der Vitalparameter unterzogen. Es wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung kontrolliert sowie ein EKG aufgezeichnet.

3.5.4 Medikation

3.5.4.1 Sedativa

Zehn der insgesamt zwölf Untersuchungsfälle mußten während des Eingriffs sediert werden. Es wurden Propofol (Disoprivan 1%), Midazolam (Dormicum) und Pethidin (Dolantin) verabreicht. Fünf Behandlungsfälle (Fall 3, 8, 9, 11, 12) erhielten nur Propofol in einer mittleren Dosis von $1160 \text{ mg} \pm 721 \text{ mg}$, ein Patient (Fall 6) erhielt nur 5,0 mg Midazolam, zwei weitere Patienten (Fall 4, 5) erhielten Propofol und Midazolam in einer mittleren Dosierung von 1225 mg Propofol und 6,5 mg Midazolam, und in einem Untersuchungsfall (Fall 2) wurde eine Kombination aus 7,5 mg Midazolam und 50 mg Pethidin verabreicht. Der intensivpflichtige Patient (Fall 10) wurde mit einem Fentanyl/Midazolam-Gemisch in einer Dosierung von 20 ml/h und Disoprivan 1% in einer Dosierung von 15 ml/h anästhesiert. In einem Fall (Fall 7) mußte kein Sedativum verabreicht werden.

3.5.4.2 Theophyllin

Ein Patient (Fall 6) erhielt aufgrund einer transienten Bradykardie eine einmalige Gabe von 200 mg Theophyllin.

3.5.4.3 Sauerstoff

Ein Abfall der Sauerstoffsättigung wurde bei acht Eingriffen (Fall 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12) verzeichnet. Es wurde Sauerstoff über Nasensonde zwischen 2 und 6 l/min, mittlere Dosis $4,00 \pm 1,51 \text{ l/min}$, substituiert. Bei dem intensivpflichtigen Patienten (Fall 10) wurde die TIPSS-Anlage in Intubationsnarkose durchgeführt.

3.6 Methoden der Datenverarbeitung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach EDV-gerechter Erfassung der Daten mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS (Statistical Package for the Social Science) und der Tabellenkalkulationssoftware Excel. Zur Signifikanzprüfung wurden der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben herangezogen. Werte mit $p < 0,05$ wurden als signifikant betrachtet. Die Grafiken wurden im Statistikprogramm SPSS und im Zeichenprogramm Powerpoint erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 TIPSS-Implantation

Die TIPSS-Implantation konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Der Parenchymtrakt verlief zwischen der rechten (n=7) oder der mittleren (n=5) Lebervene und dem rechten (n=8) oder linken (n=1) Pfortaderast oder dem Pfortaderhauptstamm (n=3). Zur primären Schienung des Stenttraktes wurde bei 9 Patienten der Wallstent Easy eingesetzt. Der Stent wurde bei einer mittleren Länge von $59,44 \pm 8,02$ mm auf 8-10 mm ($8,9 \text{ mm} \pm 0,88$ mm) aufgedehnt. In einem Fall (Fall 5) war ein überlappender zweiter Wallstent zur Parenchymschienung nötig. Ein Patient (Patient 1) wurde primär mit einem Memotherm-Stent von 12 mm Durchmesser versorgt. Während der Revision, in deren Rahmen die Somatostatinstudie durchgeführt wurde, wurden zwei Palmaz-Stents mit jeweils 10 und 12 mm Durchmesser eingesetzt. Im Falle der zweiten TIPSS-Revision (Fall 7) wurde ein Palmaz-Stent von 30 mm Länge und 10 mm Durchmesser zur Überbrückung der Stenose sowie ein Wallstent von 65 mm Länge und 10 mm Durchmesser verwendet. In einem weiteren Fall (Fall 2) wurde der etwa 40 mm lange Stenttrakt primär mit drei Palmaz-Stents geschient, die auf 10 mm aufgedehnt wurden (Tab. 4).

| TIPSS-Implantation | TIPSS-Revision | | |
|--------------------|----------------|--------------|----------------|
| | Anzahl | Palmaz-Stent | Wallstent Easy |
| Wallstent Easy | 8x1 | 1 | 1 |
| | 1x2 | 0 | 0 |
| Memotherm-Stent | (1x1) | 1 | 0 |
| Palmaz-Stent | 1x3 | 0 | 0 |

Tabelle 4: Stents

Der portosystemische Druck konnte durch die Anlage des Stentshunts signifikant (Wilcoxon-Test $p=0,002$) von $36,83 \pm 6,22$ cmH₂O um 31,44% auf $25,25 \pm 7,09$ cmH₂O gesenkt werden. Dabei wurden bei den einzelnen Fällen folgende Pfortaderdrucksenkungen erzielt (Tab. 5, Abb. 3):

| Fall | PVD [cmH ₂ O] | | Abfall [%] |
|------|--------------------------|------------|------------|
| | vor TIPSS | nach TIPSS | |
| 1 | 37 | 27 | 27,03 |
| 2 | 32 | 27 | 15,63 |
| 3 | 34 | 22 | 35,29 |
| 4 | 40 | 18 | 55,00 |

| | | | |
|----|----|----|-------|
| 5 | 34 | 13 | 61,76 |
| 6 | 40 | 28 | 30,00 |
| 7 | 42 | 37 | 11,90 |
| 8 | 50 | 35 | 30,00 |
| 9 | 42 | 29 | 30,95 |
| 10 | 30 | 18 | 40,00 |
| 11 | 28 | 21 | 25,00 |
| 12 | 33 | 28 | 15,15 |

Tabelle 5: Drucksenkung nach TIPSS-Implantation

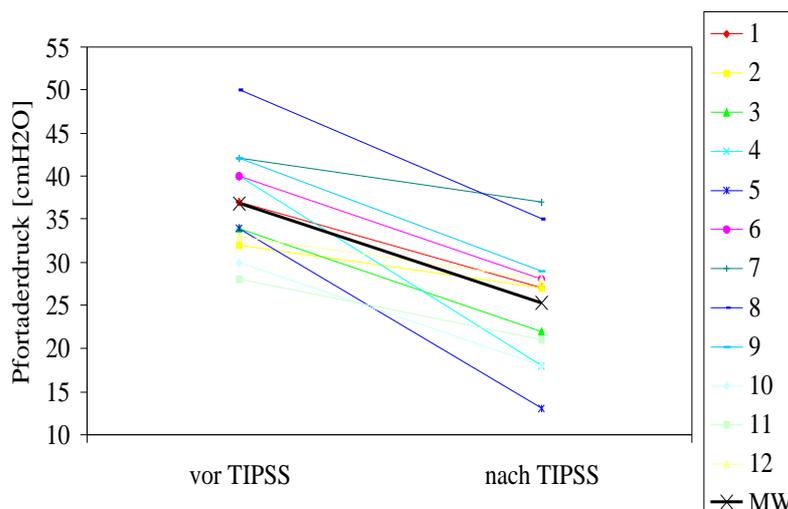


Abbildung 3: Pfortaderdruck vor und nach TIPSS-Anlage

Während des Eingriffs wurde in fünf Fällen eine Embolisation von Kollateralen vorgenommen. Dies geschah in einem Fall (Fall 2) mittels Coils, in zwei Fällen (Fall 3, 11) medikamentös, in zwei Fällen (Fall 5, 6) wurden beiden Methoden angewendet. Im Rahmen der TIPSS-Anlage kam es bei keinem der Patienten zu signifikanten Änderungen der Vitalparameter. Ein durch die Sedation bedingter Abfall der Sauerstoffsättigung, der bei acht Patienten (Fall 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12) verzeichnet wurde, konnte durch Sauerstoffgabe über Nasensonde sofort behoben werden. Durch die Manipulation im rechten Vorhof kam es bei einigen Patienten zu transienten EKG-Unregelmäßigkeiten.

4.1.1 Dauer des Eingriffs

Die Dauer des Eingriffs variierte zwischen 90 und 265 Minuten, mittlere Dauer $175,00 \pm 56,41$ Minuten. Zeitverzögernd waren Sondieren des Stenttrakteinganges und Punktieren des Pfortadersystems bei Patienten mit angeborener oder durch Leberparenchymbau bedingter untypischer Gefäßanatomie sowie die Embolisation der Kollateralen. In einem Fall (Fall 7) mußte eine Thrombose in einem Pfortaderast behoben werden. Eine Raumforderung

(wahrscheinlich postpankreatitische Narbenbildung) im Bereich des Konfluens verursachte hier außerdem eine Stenosierung im Bereich des Stenttraktes von außen, die behoben werden mußte.

4.1.2 Komplikationen während der TIPSS-Implantation

Die TIPSS-Implantation verlief bei allen zwölf Eingriffen ohne Zwischenfälle. In einem Fall (Fall 8) wurde die Leberkapsel perforiert, eine intraperitoneale Blutung trat nicht auf.

4.2 Durchführung der Somatostatinstudie

Die Dauer für die Durchführung der Somatostatinstudie betrug etwa 45 Minuten. Sie konnte in allen Fällen problemlos durchgeführt werden.

4.2.1 Somatostatinspiegel im Blut

In allen Untersuchungsfällen wurden durch die intravenöse Applikation von Somatostatin korrespondierende Anstiege des Somatostatinspiegels im Serum registriert. Bei der Auswertung ist zu beachten, daß 50 µg Somatostatin nur bei den Behandlungsfällen 4-7 appliziert wurde und daß bei Fall 7 die Gabe von 200 µg aus medizinischer Sicht kontraindiziert war.

4.2.1.1 Somatostatin im peripheren venösen Blut

Nach Somatostatingabe von 100 und 200 µg i.v. stieg der Somatostatinspiegel im peripheren venösen Blut der Patienten signifikant von $44,17 \pm 19,3$ pg/ml auf $175,5 \pm 123,33$ und $197,73 \pm 126,14$ pg/ml an (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,002$, $p_{200\mu\text{g}}=0,003$) (Abb. 4).

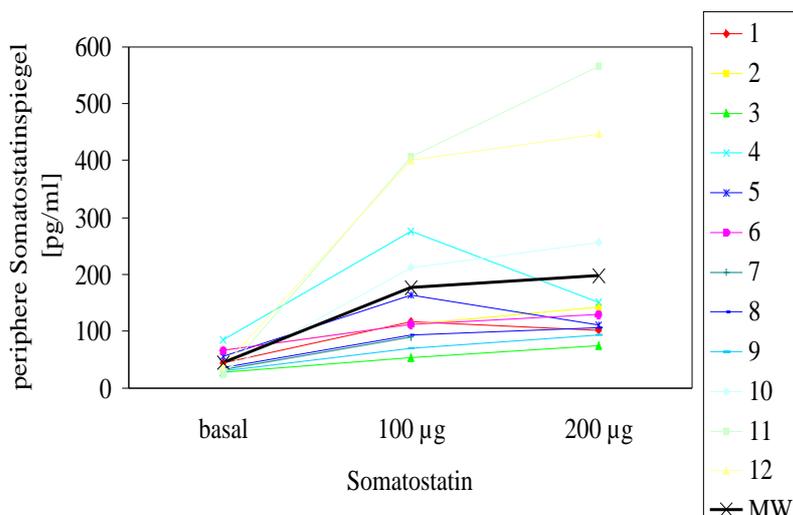


Abbildung 4: Somatostatinspiegel im peripheren venösen Blut

Die Änderung der Somatostatinkonzentration im periphervenösen Blut nach 50 µg-Injektion auf $145,5 \pm 86,8$ pg/ml war nicht signifikant (Wilcoxon-Test $p=0,068$).

4.2.1.2 Somatostatin im portalvenösen Blut

Nach Injektion von 100 und 200 µg Somatostatin erhöhte sich die Somatostatinkonzentration im portalvenösen Blut der Patienten signifikant von basal $49,5 \pm 17,73$ pg/ml auf $147,82 \pm 55,6$ und $183,6 \pm 120,08$ pg/ml (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,003$, $p_{200\mu\text{g}}=0,005$) (Abb. 5).

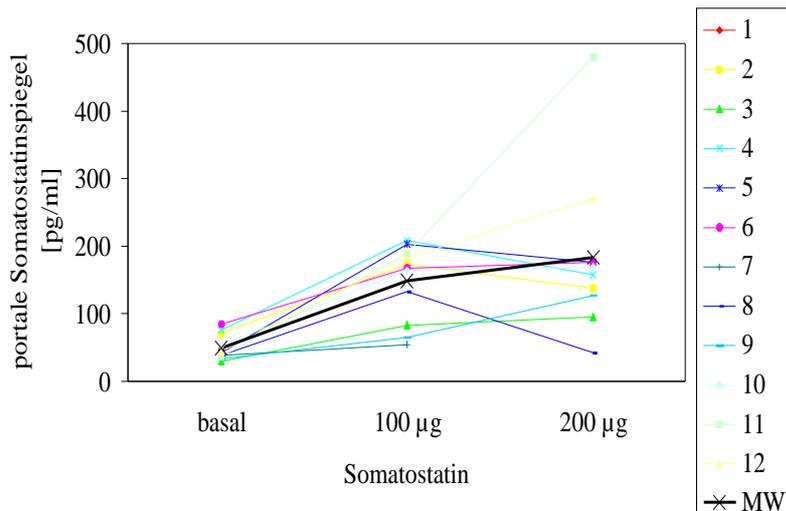


Abbildung 5: Somatostatinspiegel im portalvenösen Blut

Die Änderungen nach der Injektion von 50 µg Somatostatin (Anstieg auf $144,3 \pm 62,2$ pg/ml) waren nicht signifikant (Wilcoxon-Test $p=0,068$).

4.2.1 Gastrinspiegel im Blut

Alle Patienten reagierten auf die Somatostatinapplikation mit einem Abfall des Gastrinspiegels im Blut.

4.2.1.1 Gastrin im periphervenösen Blut

Nach den Somatostatininjektionen sank der Gastrinspiegel im periphervenösen Blut signifikant von $94,17 \pm 83,7$ pg/ml auf $71,33 \pm 54,61$ und $66,45 \pm 55,29$ pg/ml ab (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,013$, $p_{200\mu\text{g}}=0,005$) (Abb. 6).

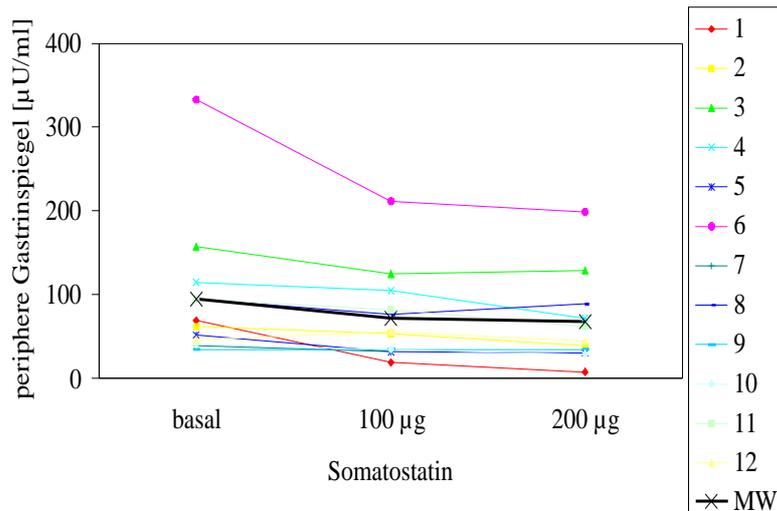


Abbildung 6: Gastrinspiegel im periphervenösen Blut

Nach Injektion von 50 µg war diese Änderung im Vergleich zum Basalwert nicht signifikant (Wilcoxon-Test $p=0,109$).

4.2.1.2 Gastrin im portalvenösen Blut

Nach Gabe von 100 und 200 µg Somatostatin kam es zu einem signifikanten Abfall des Gastrinspiegels im portalvenösen Blut von $126,91 \pm 141,81$ pg/ml auf $80,18 \pm 52,70$ und $77,20 \pm 51,42$ pg/ml (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,005$, $p_{200\mu\text{g}}=0,005$) (Abb. 7).

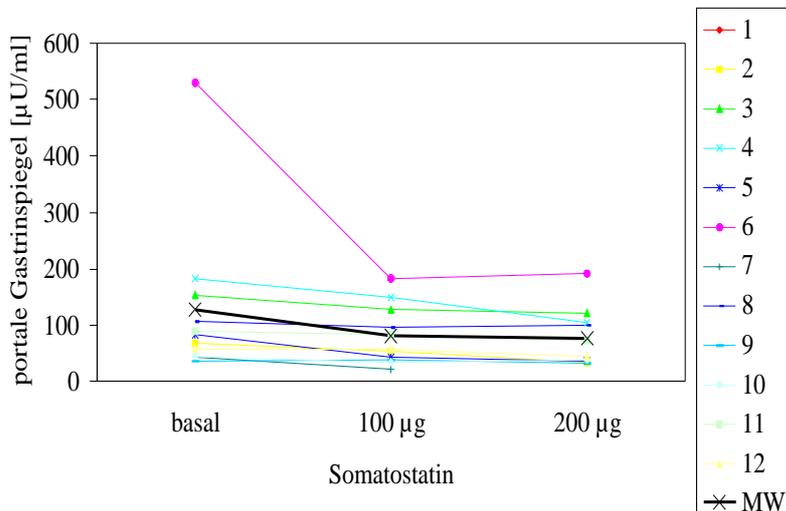


Abbildung 7: Gastrinspiegel im portalvenösen Blut

Die Änderungen waren nach Applikation von 50 µg Somatostatin nicht signifikant (Wilcoxon-Test $p=0,066$).

4.2.3 Effekte von Somatostatin auf die portalvenöse Hämodynamik

4.2.3.1 Pfortaderdruck

Die Applikation von 100 und 200 µg Somatostatin führte nur bei einem Patienten (Fall 1) zu einem reproduzierbaren Abfall des portalvenösen Druckes von basal 37 cmH₂O auf 33 und 30 cmH₂O (Abb. 8). Bei einem Patienten (Fall 2) blieb der Pfortaderdruck nach Somatostatingabe unverändert (Abb. 8). Zehn Patienten reagierten auf die Somatostatingabe mit einem signifikanten Anstieg des portalen Druckes von basal 37,3 ± 6,67 cmH₂O auf 43,2 ± 8 und 40,67 ± 7,73 cmH₂O (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,005$, $p_{200\mu\text{g}}=0,021$) (Abb 8). Hierbei zeigte eine Patientin (Fall 7) einen sehr starken Druckanstieg um 33,3 % von 42 auf 56 cmH₂O nach Injektion von 100 µg Somatostatin, so daß auf die Gabe von 200 µg Somatostatin aus medizinischen Gründen verzichtet wurde. Insgesamt wurden nach Somatostatingabe von 100 und 200 µg Änderungen des Pfortaderdruckes von basal 36,83 ± 6,22 auf 41,33 ± 8,46 und 38,91 ± 7,96 cmH₂O vermerkt (Abb.8).

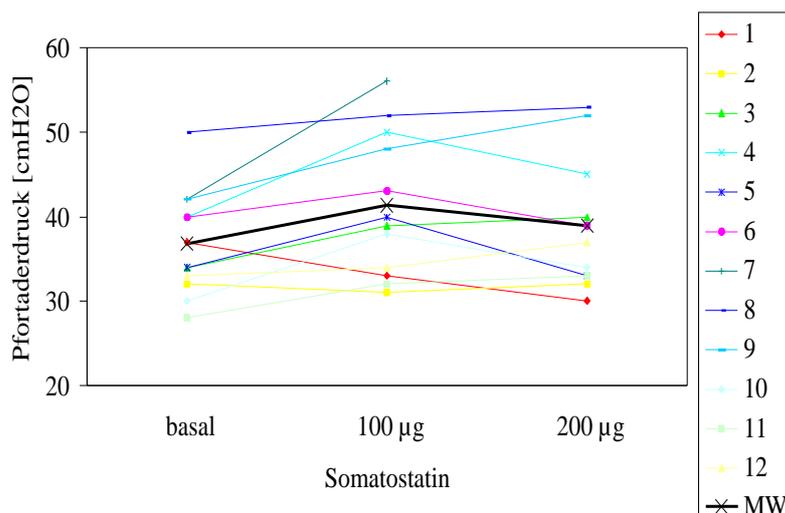


Abbildung 8: Pfortaderdruckverlauf nach Somatostatininjektion

Nach der Injektion von 50 µg Somatostatin stieg der Druck von 36,83 ± 6,22 auf 42 ± 6,5 cmH₂O.

4.2.3.2 Durchschnittliche Blutflußgeschwindigkeit APV

Durch die intravenöse Somatostatin-Gabe von 100 und 200 µg kam es bei neun Patienten zu einem signifikanten Abfall des durchschnittlichen Pfortaderflusses von basal 9,7 ± 5,3 cm/s auf 5,1 ± 2,7 (Wilcoxon-Test $p=0,008$) und 6,3 ± 2,2 cm/s (Wilcoxon-Test $p=0,086$, nicht signifikant). Drei Patienten (Fall 5,6,7) reagierten auf die Applikation mit einem diskreten Anstieg von basal 5,9 ± 7,9 cm/s auf 8,3 ± 3,5 und 5,7 ± 0,4 cm/s (nicht signifikant).

Insgesamt änderten sich die Werte von basal $8,7 \pm 4,9$ cm/s auf $5,9 \pm 3,1$ und $6,2 \pm 2$ cm/s (Abb. 9).

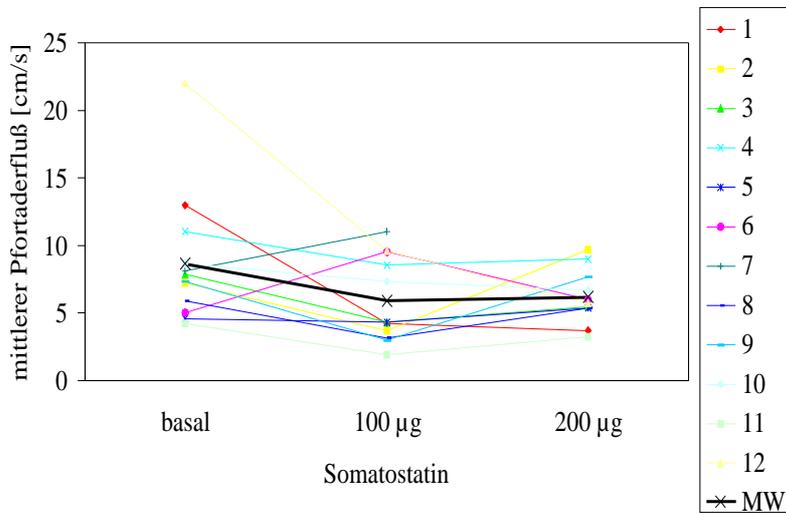


Abbildung 9: mittlerer Pfortaderfluß zwei Minuten nach Somatostatininjektion

Sechs Minuten nach Injektion von 100 und 200 µg Somatostatin waren die Effekte von Somatostatin auf die portalvenöse Hämodynamik beendet. Die Meßwerte lagen mit $8,6 \pm 4,2$ und $8,7 \pm 3,1$ cm/s in Höhe des Ausgangswertes von insgesamt $8,7 \pm 4,9$ cm/s (Abb. 10).

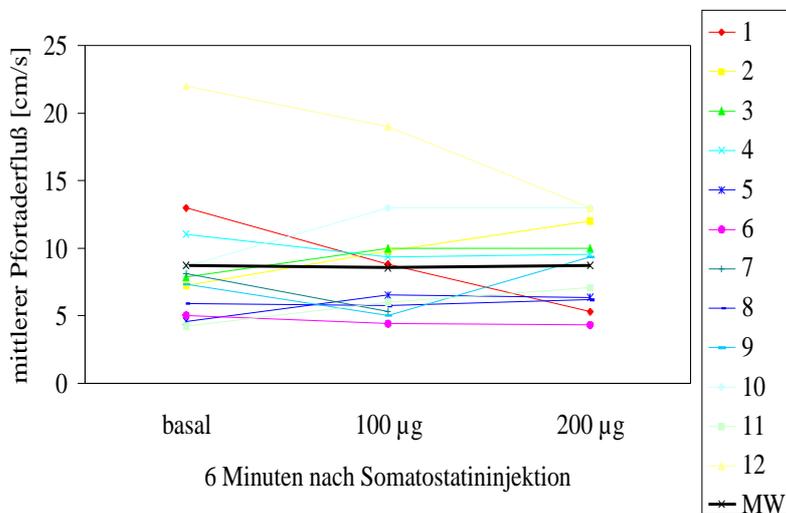


Abbildung 10: mittlerer Pfortaderfluß sechs Minuten nach Somatostatininjektion

50 µg Somatostatin löste bei zwei Patienten einen Anstieg (Fall 6,7) und bei zwei Patienten einen Abfall der durchschnittlichen Flußgeschwindigkeit (Fall 4,5) in der Pfortader aus.

4.2.3.3 Maximale Blutflußgeschwindigkeit MPV

Nach i.v.-Gabe von 100 und 200 µg Somatostatin kam es bei neun Patienten zu einem signifikanten Abfall des maximalen Pfortaderflusses von basal $14,1 \pm 5,5$ cm/s auf $8,1 \pm 3,1$ und $9,3 \pm 7,9$ cm/s (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,008$, $p_{200\mu\text{g}}=0,017$). Drei Patienten (Fall 5,6,7) reagierten mit einem Anstieg der MPV in der Pfortader von basal $8,1 \pm 3,4$ cm/s auf $11,9 \pm 3,8$ und $8,7 \pm 1$ cm/s (nicht signifikant). Insgesamt änderten sich die Flußparameter von basal $12,6 \pm 5,6$ cm/s auf $12,3 \pm 3,6$ und $9,2 \pm 1,8$ cm/s (nicht signifikant) (Abb. 11). Die Injektion von 200 µg Somatostatin wurde bei Messung 7 aus medizinischen Gründen nicht durchgeführt.

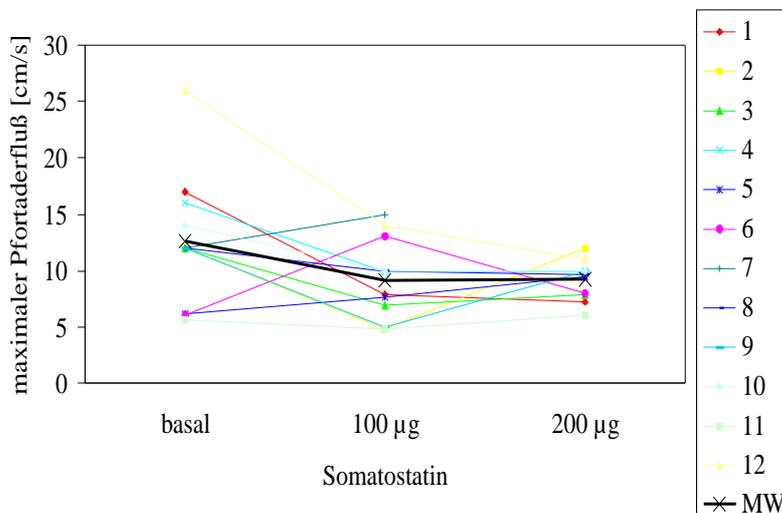


Abbildung 11: maximaler Pfortaderfluß zwei Minuten nach Somatostatininjektion

Die Änderungen waren transient. Sechs Minuten nach Somatostatin-Gabe von 100 und 200 µg waren keine Wirkungen des Peptids auf die portalvenöse Hämodynamik mehr zu verzeichnen. Die Meßwerte lagen mit $12,3 \pm 4,6$ und $13,6 \pm 4,7$ cm/s in Höhe des Ausgangswertes von insgesamt $12,6 \pm 5,6$ cm/s (Abb. 12).

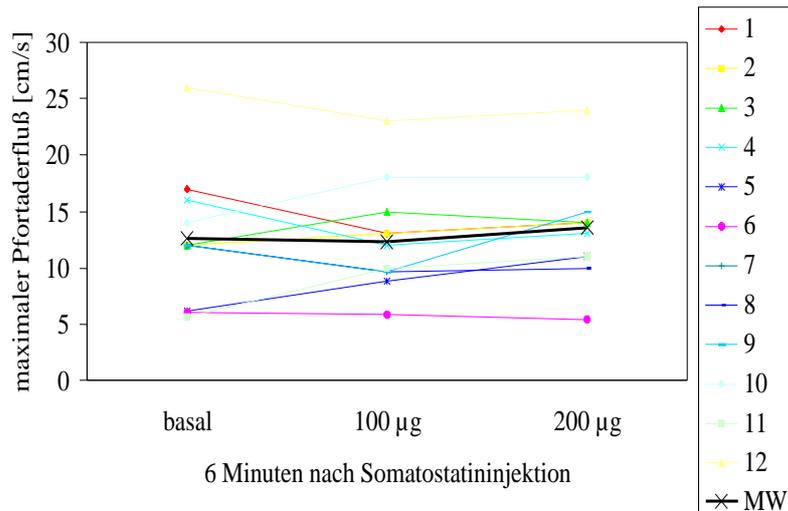


Abbildung 12: maximaler Pfortaderfluß sechs Minuten nach Somatostatininjektion

50 µg Somatostatin löste bei zwei Patienten einen Anstieg (Fall 6,7) und bei zwei Patienten einen Abfall der maximalen Flußgeschwindigkeit (Fall 4,5) in der Pfortader aus.

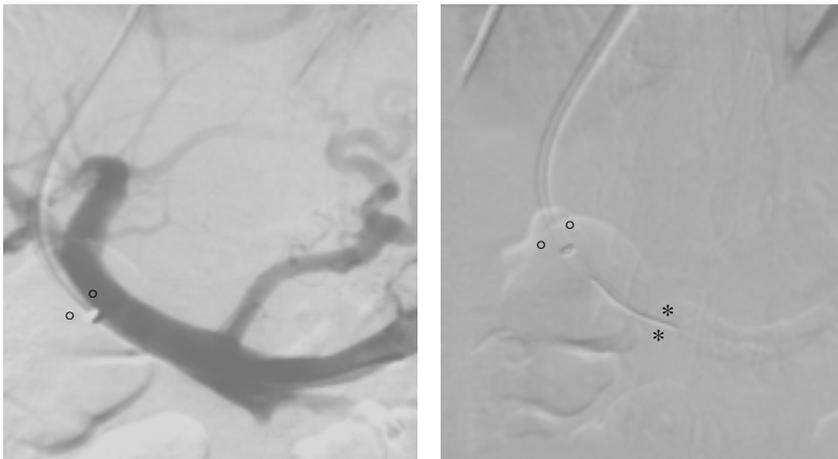


Abbildung 13: Die Kontrastierung des Portalsystems zeigt die korrekte Position der Schleusenspitze im Pfortaderhauptstamm (oo) und nebenbefundlich eine kaliberstarke Vena coronaria ventriculi (links). Durch die Schleuse ist eine intravaskuläre Doppler-Meßsonde (xx) in den Pfortaderhauptstamm platziert (rechts).

4.2.3 Effekte von Somatostatin auf die Vitalparameter

In allen Fällen kam es durch die Somatostatininjektionen zu Änderungen der Vitalparameter.

4.2.3.1 Herzfrequenz

Nach i.v.-Gabe von 100 und 200 µg Somatostatin wurde eine zweiminütige Reduktion der Herzfrequenz registriert. (Abb. 14). Die Werte sanken von basal $86,45 \pm 18,24/\text{min}$ signifikant auf $70,36 \pm 27,28/\text{min}$ ($p_{100\mu\text{g}}=0,005$, Minimum 33/min) und $72,6 \pm 26,58/\text{min}$ ($p_{200\mu\text{g}}=0,005$, Minimum 40/min).

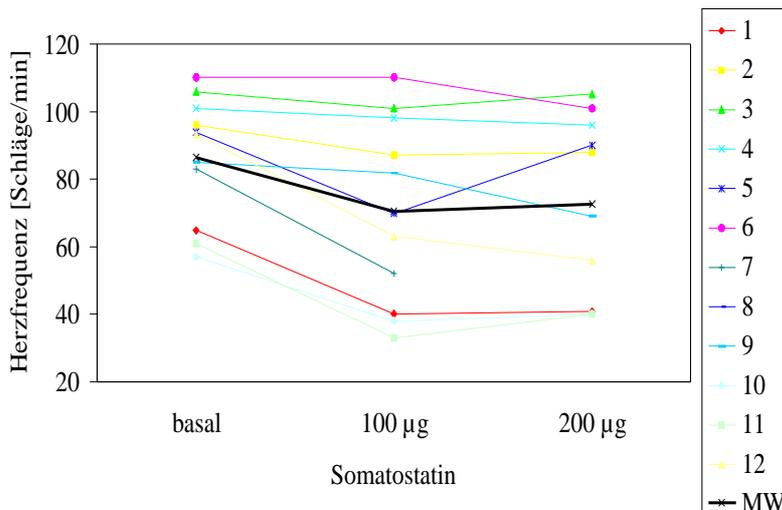


Abbildung 14: Herzfrequenz zwei Minuten nach Somatostatininjektion

Die Effekte von Somatostatin auf die systemische Hämodynamik waren transient. Sechs Minuten nach den Injektionen waren die Ausgangswerte wieder annähernd erreicht (Wiederanstieg auf $82,73 \pm 19,95/\text{min}$ bzw. $83,10 \pm 21,45/\text{min}$) (Abb. 15).

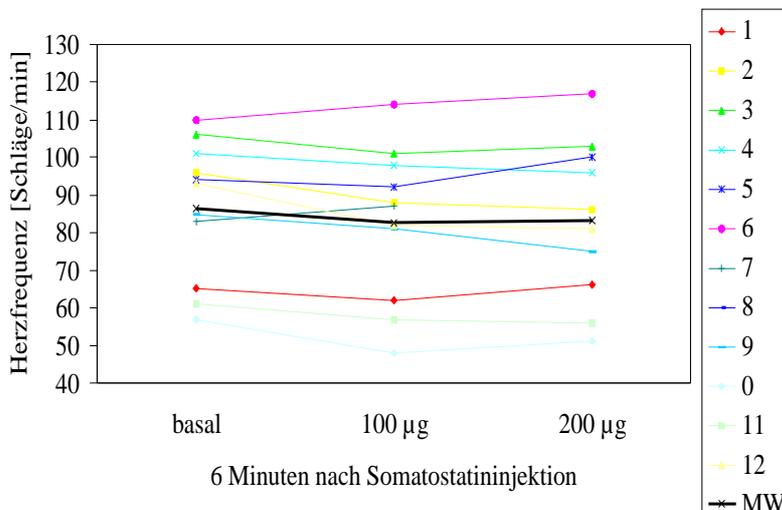


Abbildung 15: Herzfrequenz sechs Minuten nach Somatostatininjektion

Die Applikation von 50 µg Somatostatin führte zu keiner signifikanten Änderung der Herzfrequenz im Vergleich zum Basalwert zwei und sechs Minuten nach Medikamentengabe (Wilcoxon-Test $p=0,109$ bzw. $1,0$).

In einem Fall (Fall 6) war eine einmalige Gabe von 200 mg Theophyllin notwendig. Die Kreislaufsituation konnte dadurch stabilisiert werden.

4.2.3.2 Blutdruck

Die Blutdruckwerte änderten sich nach Somatostatininjektion nicht gleichsinnig und nicht signifikant. In fünf Fällen (1, 2, 5, 8, 9) blieben die Werte unverändert, in drei Fällen (3, 4, 12) wurde ein Blutdruckabfall jeweils zwei Minuten nach 100- und 200 µg-Injektion und in vier Fällen (6, 7, 10, 11) ein Blutdruckanstieg verzeichnet.

4.2.3.3 Sauerstoffsättigung

Da ein Patient (Fall 10) während des gesamten Eingriffes beatmet und acht Patienten (2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12) zum Zeitpunkt der Messungen wegen eines durch die Sedation bedingten Abfalls der Sauerstoffsättigung mit Sauerstoff über Nasensonde versorgt wurden, konnte ein Einfluß des Somatostatins auf die Atemtätigkeit der Patienten nicht untersucht werden. In den übrigen drei Fällen wurden keine Atemunregelmäßigkeiten beobachtet.

5 Diskussion

5.1 Varizenblutung

Die portale Hypertension verursacht eine Vielzahl klinischer Symptome, von denen einige durch eine therapeutische Senkung des Pfortaderdruckes gebessert (Varizenblutung, Aszites), andere jedoch aggraviert werden können (hepatische Enzephalopathie, Ikterus). Die schwerwiegendste Komplikation des Pfortaderhochdrucks stellt die Ösophagusvarizenblutung dar.

5.1.1 Primärprophylaxe

Patienten mit Leberzirrhose und Ösophagusvarizen haben in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium ein Risiko von 30% eine Varizenblutung zu erleiden [16; 40; 50]. Die Mortalitätsrate der unbehandelten akuten Blutung liegt bei 50% [16; 40; 50]. Die Wahrscheinlichkeit einer akuten Blutung steigt mit dem Vorhandensein von großen Varizen (> 5 mm), „Red color sign“ (rötliche Streifen oder Flecken) auf den Varizen, gleichzeitigem Vorkommen von Magenfundusvarizen, einem portalvenösen Gradienten von mehr als 12 mmHg [3; 36; 71; 131] und einer reduzierten Leberfunktion [40; 48]. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko ist eine Primärprophylaxe der Varizenblutung gerechtfertigt. Sie sollte nicht-invasiv und frei von schwerwiegenden Nebenwirkungen sein [50]. Als Standardtherapie der Primärprophylaxe hat sich der Einsatz von nicht-selektiven β -Blockern bewährt [26; 42; 63; 114]. Klein et al. konnten zeigen, daß die Langzeitbehandlung mit dem β -Blocker Propranolol in einer Dosis von 2×20 mg/Tag bei Patienten mit Ösophagusvarizen zu einem hochsignifikanten Abfall des Lebervenenverschlußdruckes führt [63]. Außerdem kann sich ein erhöhter Pfortaderdruck normalisieren, und Ösophagusvarizen Grad II können sich während einer einjährigen Behandlungszeit so weit zurückbilden, daß sie endoskopisch nicht mehr nachweisbar sind [63]. Bei Groszmann et al. kam es bei 21 von 51 Patienten mit Ösophagusvarizen zu einer signifikanten Abnahme des Lebervenenverschlußdruckes unter 12 mmHg nach Propranololgabe [42]. Keiner dieser Patienten erlitt eine Varizenblutung. D'Amico konnte in einer Meta-Analyse zeigen, daß mit β -Blockern behandelte Patienten eine signifikante Reduktion des Blutungsrisikos haben [26]. Diese Ergebnisse wurden durch andere Studien bestätigt [42; 117]. Allerdings existiert bei der Therapie mit β -Blockern ein Prozentanteil von 30-50% an Non-Respondern [63; 133], bei denen die Therapie ineffektiv ist. Nebenwirkungen unter der Therapie mit β -Blockern wurden bei weniger als 15% der Patienten berichtet und waren leichter Natur [26]. Signifikante Abnahmen der Herzfrequenz

und der kardialen Auswurfleistung wurden beschrieben [42]. Die Mortalitätsrate unter der Therapie lag bei 0% [26]. Endoskopische und interventionelle Maßnahmen sind in der Prophylaxe nicht generell akzeptiert [40; 102]. Aufgrund des großen Risikos der Shunt-induzierten hepatischen Enzephalopathie erscheint eine TIPSS-Implantation zur Primärprophylaxe nur in Ausnahmefällen, vor allem bei gleichzeitigem Vorhandensein eines therapierefraktären Aszites, indiziert [102]. Die endoskopische Therapie ist nur bei sehr großen Varizen gerechtfertigt.

5.1.2 Akuttherapie

Die Therapie der akuten Varizenblutung verfolgt das Ziel, eine Blutung zu stoppen und gleichzeitig eine frühe Rezidivblutung zu verhindern. Als Methode der Wahl bei der Behandlung der akuten Blutung hat sich die endoskopische Varizensklerosierung etabliert [26; 55; 57; 75]. Durch sie kann die Blutung in bis zu 95% der Fälle [26; 55] kontrolliert werden. Oft werden dafür mehrere Behandlungssitzungen benötigt. Die Gummibandligatur ist bei der akuten Blutung schwieriger durchzuführen, da der Ligatouraufsatz auf dem Endoskop das Sichtfeld um etwa 30% einschränkt und das selektive Absaugen von Blut erschwert [75]. Zur vorübergehenden Überbrückung bis zur endoskopischen Therapie oder zur Kombinationsbehandlung mit der Sklerosierung hat sich der Einsatz von vasoaktiven Medikamenten bewährt [75]. Durch sie wird eine Blutungskontrolle in bis zu 75-90% erreicht [26]. Hierbei sind vasokonstriktische Peptide wie Somatostatin, Terlipressin oder Octreotid die Medikamente der ersten Wahl. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, daß die Behandlung mit Somatostatin oder Octreotid so effektiv ist wie die Sklerosierungstherapie [7]. Di Febo et al. [27] erachten die Sklerotherapie als das effektivere Mittel, um die akute Blutung und die frühe Nachblutung zu kontrollieren, da mit der Sklerotherapie nicht nur die akute Blutung gestoppt, sondern die Varizen auch durch Sklerosierung eradiziert werden können [4]. Vasopressin ist komplikationsträchtiger und weniger effektiv. Es muß aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums bei der Therapie mit Nitroglycerin kombiniert werden [26].

Endoskopisch oder medikamentös nicht mehr beherrschbare massive Varizenblutungen stellen die Hauptindikation für eine Ballontamponade dar. Dadurch ist eine primäre Blutstillung in bis zu 90% der Fälle gewährleistet [26]. Nach Beendigung der Therapie kommt es jedoch bei der Hälfte der Patienten zum Wiederauftreten der Blutung [26]. In 6-20% der Fälle kommt es zu schwerwiegenden Komplikationen wie Aspirationspneumonie, Ösophagusulzerationen, Ösophagusruptur oder Verlegung der Luftwege. Vergleiche zwischen

der Ballontamponade und der medikamentösen Therapie zeigten keinen Unterschied in Bezug auf die Blutstillung [7; 75]. Aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen sollte die Ballontamponade den oben genannten Indikation vorbehalten bleiben.

Des Weiteren können die TIPSS-Anlage oder die Anlage eines chirurgischen Shunts in der Akutsituation bei der anderweitig nicht beherrschbaren Blutung zum Einsatz kommen. Diese Methoden werden erst nach Versagen der endoskopischen und medikamentösen Therapie angewandt. Ring et al. konnten mit der TIPSS-Anlage in der Akutsituation gute Ergebnisse erzielen. In sechs Fällen mit akut blutenden Varizen sistierte die Blutung sofort nach TIPSS-Implantation [99]. Die Frühmortalität bei der akuten Blutung der mit einem TIPSS behandelten Patienten wird mit 25% angegeben [102]. Bei der Fortsetzung endoskopischer Maßnahmen oder bei den chirurgischen Methoden ist die Frühmortalität höher. Bei einem notfallmäßigen chirurgischen Shunt wird die weitgehende Dekompression des Splanchnikusgebietes angestrebt, um Blutstillung zu erreichen. Die Erfolgsrate ist bei den chirurgischen Shunts vergleichbar mit der Sklerotherapie, eine Hämostase wird in 95-97% der Fälle erreicht [40; 81]. Die Operationsletalität ist abhängig vom Zirrhosestadium sehr hoch, sie liegt im Child C-Stadium bei 50% [81]. Deshalb werden im allgemeinen die Notshunts nur nach Versagen der anderer Therapieoptionen als sogenannte „Rescue-Shunts“ durchgeführt [81].

5.1.3 Rezidivprophylaxe

Patienten mit bereits stattgehabter Ösophagusvarizenblutung haben ein Risiko von 70%, eine Rezidivblutung zu erleiden [50; 75]. Dieses Risiko ist in den ersten sechs Wochen nach Blutung am höchsten [41]. Nach bereits stattgehabter Blutung gilt die Bandligatur als Methode der Wahl zur Rezidivprophylaxe [7; 69]. Sie ist der Sklerotherapie aufgrund niedrigerer Komplikationsraten und einer tendenziell geringeren Zahl an Behandlungssitzungen überlegen [7; 69]. Außerdem ist die Rezidivblutungsrate nach Bandligatur signifikant niedriger als nach Sklerotherapie [7]. Der Grund ist im schonenderen Vorgehen bei der Ligationsbehandlung zu suchen. Hierbei werden nur die Mucosa- und Submucosa-Schichten mit dem Ligatoraufsatz des Endoskop aspiriert. Bei der Sklerotherapie ist die Gewebeverletzung größer, so daß durch wiederholte und aggressive Sklerosierung eine transmurale Entzündung und Nekrose hervorgerufen werden können [7]. Auch die Sklerotherapie wird zur Rezidivprophylaxe eingesetzt [26]. Sie soll nach Vereinbarungen der Consensus Conference on Portal Hypertension 1995 bei kleinen oder sehr großen Ösophagusvarizen, die nicht adäquat mit dem Ligatoraufsatz aspiriert werden können, sowie

bei schon vorbehandelten Ösophagusvarizen und bei Fundusvarizen eingesetzt werden [7]. Banding und Sklerosierung haben eine Erfolgsrate von 70% zur Verhinderung von weiteren Blutungsereignissen [75].

In den ersten fünf Tagen nach endoskopischer Sklerosierung von Ösophagusvarizen kommt es in 30-40% zu Rezidivblutungen [69]. Durch adjuvante medikamentöse Therapie mit vasokonstriktorisch wirkenden Peptiden nach Sklerotherapie kann eine Senkung der Rezidivblutungsrate in der Akutphase nach primärer endoskopischer Blutstillung erreicht werden [3; 50; 75]. Arcidiacano et al. konnten nachweisen, daß Terlipressin über sechs Tage nach einer endoskopisch kontrollierten Varizenblutung statistisch signifikant die frühe Rezidivblutungsrate aus Ösophagusvarizen von 30% auf 13% senkt [1]. Durch adjuvante Gabe von intravenösem Octreotid zur endoskopischen Therapie kann die Rezidivblutungsrate auf etwa 10% innerhalb der ersten fünf Tage gesenkt werden [6; 126]. Jenkins et al. berichten über eine signifikante Reduktion des Auftretens von Rezidivblutungen, der Mortalität und der Anzahl an elektiven Sklerosierungen und eine Abnahme des Lebervenenverschlußdruckes nach sechs monatiger adjuvanter Therapie mit Octreotid [114]. Ähnlich gute Ergebnisse wurden mit Somatostatin erzielt [3; 57].

Nach erfolgloser endoskopischer Therapie (Definition der Consensus Conference on Portal Hypertension: erneute Blutung aus Varizen nach vier bis sechs endoskopischen Therapiesitzungen und unzureichende Eradikation der Varizen, [102]) ist die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stentshunts (TIPSS) sinnvoll. Hierdurch ist die Reduktion des portalen Druckes um bis zu 60% möglich [35; 44; 67; 99; 105; 108; 110; 127; 138], gefolgt von Reduktion der Varizengröße [67; 106] und der Varizenperfusion [1056] sowie der Aszitesmenge [44; 67; 106]. Das Risiko einer Varizenrezidivblutung innerhalb der ersten 30 Tage wird zwischen 5% und 25% angegeben [53; 127]. 30-40% dieser Blutungsepisoden treten in der ersten Woche nach TIPSS-Anlage ein [53]. Nach einem Jahr variiert das Blutungsrisiko zwischen 7% und 19% [129]. Die Frühmortalität innerhalb der ersten 30 Tage liegt zwischen 2% und 15% [86; 129], die Gesamtmortalität zwischen 6% und 26% [129], abhängig vom Schweregrad der Leberschädigung. Bei Patienten mit sehr schlechter Leberfunktion, die für eine Lebertransplantation anstehen, ist der TIPSS die Methode der Wahl zur Rezidivblutungsprophylaxe. Der TIPSS interferiert selten mit einer späteren Lebertransplantation, da durch ihn die anatomische Situation für die nachfolgende Transplantation nicht verändert wird [80]. Nachteile der Behandlung mit einem TIPSS sind die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie in etwa 11-30% der Fälle und die Stentstenose- oder okklusion, die bei 15-67% der Patienten auftritt [7; 26; 40; 53; 105]. Die

Stenose ist häufiger als die Okklusion. Sie ist bedingt durch pseudointimale Hyperplasie im Stent und kann durch TIPSS-Revision mit Ballondilatation behoben werden. Die Stentstenose ist die häufigste Ursache für die Varizenrezidivblutung nach TIPSS von 15-30% bei Patienten mit Stenose [40]. Es konnte nachgewiesen werden, daß ältere Menschen (>60 Jahre) und Patienten mit schlechter Leberfunktion bezüglich des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie und eines progredienten Leberversagens gefährdeter sind [44; 105]. Deshalb soll in diesen Fällen der Shunt nicht auf mehr als 8-10 mm aufgedehnt werden, damit ein Teil der portalen Leberfunktion erhalten bleibt. Allerdings ist bei geringerem Shuntdurchmesser das Risiko einer Shuntinsuffizienz und dadurch bedingter Rezidivblutung höher [105].

In unserer Studie wurden nur elektive Shuntimplantationen vorgenommen. Die TIPSS-Implantation erfolgte nach erfolgloser Varizensklerosierung oder therapierefraktärer Aszitesmobilisation. Die TIPSS-Anlage dauerte $175 \pm 56,41$ Minuten und lag damit über den in der Literatur angegebenen Zeiten (etwa 100 Minuten [97], $1,2 \pm 0,3$ Std. [105], 163 ± 23 Minuten [99]). Der portalvenöse Druck konnte durch den TIPSS von $36,8 \pm 6,2$ cmH₂O auf $25,3 \pm 7,1$ cmH₂O gesenkt werden. Das ist eine signifikante Druckminderung um 31,25% (Wilcoxon-Test $p=0,002$) bei einem mittleren Shuntdurchmesser von $8,9 \text{ mm} \pm 0,88 \text{ mm}$. Diese Werte entsprechen einer gleichen Tendenz, aber einem unterschiedlichen Wirkungsgrad im Vergleich mit der Literatur [44; 99; 105; 108; 127] (Tab. 6).

| <i>Autor</i> | <i>PVD vor TIPSS</i> | <i>PVD nach TIPSS</i> | <i>Drucksenkung [%]</i> |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| [108] Rousseau et al. | $19,1 \pm 6,7$ mmHg | $10,0 \pm 4,9$ mmHg | 46 ± 23 |
| [44] Haag et al. | $27,1 \pm 8,4$ cmH ₂ O | $10,6 \pm 5,6$ cmH ₂ O | 60 |
| [99] Ring et al. | $34,1 \pm 8,9$ cmH ₂ O | $22,4 \pm 5,4$ cmH ₂ O | 34 |
| [105] Rössle et al. | $21,5 \pm 5$ mmHg | $9,2 \pm 4,1$ mmHg | 57 ± 14 |
| [127] Tesdal et al. | 17,9 mmHg | 10,2 mmHg | 42,7 |
| [94] Richter et al. | 34 mmHg | 20 mmHg | 41 |
| eigene Ergebnisse | $36,8 \pm 6,2$ cmH ₂ O | $25,3 \pm 7,1$ cmH ₂ O | 31,25 |

Tabelle 6: Pfortaderdrucksenkung nach TIPSS

Für die Schienung des Stenttraktes werden vor allem der Palmaz-Stent und der Wallstent verwendet. Bezüglich der hämodynamischen Effekte (Senkung des portalvenösen Druckes, Anstieg des portalen Blutflusses nach TIPSS-Anlage) gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stents [46]. Der Wallstent hat eine signifikant höhere Thrombogenität und frühe Shuntinsuffizienz als der Palmaz-Stent [121; 127]. Nachteil des Palmaz-Stent ist seine fehlende Flexibilität [127]. Während drei Zentren in Europa (Metz, Heidelberg und

Freiburg) den Palmaz-Stent für die TIPSS-Anlage favorisieren [121], wird in unserer Klinik dem Wallstent der Vorrang gegeben. Seine Flexibilität erlaubt eine Verwendung auch in gewundenen Shuntverläufen. Durch die hohe geometrische Stabilität wird die Gefahr der Stentmigration minimiert [108]. Für Tesdal et al. existiert kein idealer Stent für die TIPSS-Implantation. Er schlägt die Kombination des Palmaz-Stent mit dem flexiblen selbst expandierbaren Wallstent vor [127], was auch in unserer Klinik praktiziert wird. Beobachtungen bezüglich Aszitesmobilisation, Shuntstenosen- und okklusion, Blutungsrezidiven sowie dem Auftreten von hepatischer Enzephalopathie waren nicht Gegenstand dieser Studie.

Hinsichtlich der Überlebensrate läßt sich eine Gleichwertigkeit von TIPSS und endoskopischen Therapieverfahren bezüglich der Prophylaxe der Rezidivblutung erkennen [7; 40; 102]. Kontrollierte Studien zeigen eine signifikant bessere Blutungskontrolle durch TIPSS, aber eine signifikant niedrigere Enzephalopathierate nach Sklerotherapie [40]. Beim zusätzlichen Vorliegen eines Aszites hat sich der TIPSS als sehr effektiv erwiesen [102]. Auch die Invasivität der Therapieformen scheint vergleichbar zu sein, wenn man TIPSS-Eingriff plus eine Revision (Reinterventionsrate in 30 Tagen 11,3% [127]) mit sechs bis zehn endoskopisch-therapeutischen Sitzungen vergleicht. Beide Verfahren haben einen ähnlichen Sedierungs- und Anästhesiebedarf und eine vergleichbare eingriffsbedingte Morbidität und Mortalität [40; 86; 102]. Bezüglich der Lebensqualität sind den zu erwartenden zahlreichen Rezidivblutungen nach endoskopischer Behandlung die etwa doppelt so hohen Raten an klinisch manifesten hepatischen Enzephalopathien nach TIPSS gegenüberzustellen. Vorteil des TIPSS-Konzeptes ist die Möglichkeit der gleichzeitigen transjugulären Embolisation von Kollateralen und Varizen während des Eingriffs, was zu einer weiteren Reduktion der Rezidivblutungsrate bei den TIPSS-Patienten führen kann [102]. Da noch keine ausreichenden Informationen über die Lebensqualität vorliegen, wird zum jetzigen Zeitpunkt die endoskopische Behandlung als Rezidivprophylaxe empfohlen.

Eine weitere mögliche Therapiemaßnahme ist die Anlage eines chirurgischen Shunts. Durch diese Methode wird eine signifikante Reduktion des Blutungsrisikos erreicht [26; 81] bei einer signifikanten Erhöhung des Enzephalopathierisikos [26; 45; 47; 116; 122]. Je nach chirurgischer Methode liegt das Rezidivblutungsrisiko bei 6-10% [81] bei einer OP-Letalität von 6-10% [81]. Ein Vorteil des TIPSS gegenüber den chirurgischen Methoden ist die niedrigere Mortalität, vor allen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberschädigung [26], und die Möglichkeit der einfachen interventionellen Revision [102]. Rössle hält den chirurgischen Shunt nur nach Versagen der TIPSS-Funktion, bei Varizenblutung bei Child-Pugh-Klasse-A-

Patienten sowie bei Patienten mit alter, kaverner Pfortaderthrombose für gerechtfertigt [102].

Die Lebertransplantation stellt keine Alternative zu den oben genannten symptomatischen Behandlungsformen dar. Sie ist das einzige Verfahren, das die funktionelle Dekompensation der Leber beheben kann. Allerdings sollte sie bei der Behandlung der Symptome der portalen Hypertension erst dann in die Therapie miteinbezogen werden, wenn alle anderen Therapiemodalitäten erschöpft sind oder eine schlechte Organfunktion andere Behandlungsmethoden nicht mehr zulässt [102].

5.2 Somatostatin

5.2.1 Struktur

Somatostatin wurde erstmals 1973 durch Brazeau aus dem Hypothalamus von Schafen isoliert [4]. Es handelte sich um ein Tetradekapeptid (SS-14) [13]. Später wurde aus Schweinedarm ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Somatostatinmolekül (SS-28) extrahiert [87]. Beide Molekularformen zeigen aufgrund einer Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten eine zyklische Struktur. Wegen seiner inhibierenden Wirkung auf die Freisetzung des Wachstumshormons [66] wurde Somatostatin ursprünglich als „somatotropin-release inhibiting factor“ (SRIF) [13] und „growth hormone-release inhibiting factor“ (GHRIF) bezeichnet.

Das Somatostatin-Gen des Menschen ist auf dem langen Arm von Chromosom 3 lokalisiert [4; 55; 76] und codiert für das 116 Aminosäuren lange Präprosomatostatin. Durch posttranslationales Processing entstehen über das 92 Aminosäuren enthaltene Prosomatostatin nach Abspaltung eines Signalpeptids und weitere enzymatische Spaltung die biologisch aktiven Formen Somatostatin-14 und Somatostatin-28 [4; 55]. Somatostatin-14 kann je nach enzymatischer Potenz des Gewebes direkt aus dem Prosomatostatin (D-Zelle des Magenantrums) oder indirekt aus Somatostatin-28 (ZNS) entstehen [135]. Somatostatin-14 und Somatostatin-28 unterscheiden sich in ihrer biologischen Wirksamkeit, die vom jeweiligen Zielgewebe determiniert wird (Somatostatin-Rezeptorsubtypen) [135].

5.2.2 Lokalisation

Somatostatin wird in der Eminentia mediana des Hypothalamus synthetisiert [113]. Im menschlichen Organismus kommt es in Neuronen des zentralen und peripheren einschließlich des enterischen Nervensystems (25%) vor und kann außerdem im Pankreas (5%), im Gastrointestinaltrakt (70%), im Auge, in der Schilddrüse, der Glandula submandibularis, der Niere, der Nebenniere, der Prostata und der Plazenta nachgewiesen werden [4; 135].

Das im Gastrointestinaltrakt vorkommende Somatostatin ist größtenteils in den endokrinen D-Zellen enthalten [55]. Dabei ist Somatostatin-28 die dominierende Molekülvariante in den D-Zellen des Magenantrums, während Somatostatin-14 überwiegend in den D-Zellen des Duodenums und des Pankreas vorliegt [55]. Die somatostatinergeren Neurone des zentralen, peripheren und enterischen Nervensystems enthalten Somatostatin-14, welches hier als Neurotransmitter fungiert [55].

5.2.3 Funktion

Somatostatin fungiert im menschlichen Organismus als Hormon (Vorkommen in endokrinen Zellen und Sekretion in die Blutbahn), als Neurohormon und Neurotransmitter (Vorkommen in Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems) und als Parahormon (Vorkommen in parakrinen Zellen vorwiegend im Gastrointestinaltrakt) [55].

Somatostatin hemmt die Sekretion des Wachstumshormons STH, wahrscheinlich ist es der physiologische Gegenspieler von STH. Das Hormon hat hemmende Einflüsse auf viele gastrointestinale und auf die pankreatischen exokrinen und endokrinen Funktionen. Es reduziert die Gastrin-, Sekretin-, GIP-, CCK-, Pankreozymin- und Pepsinsekretion und hemmt die Magenentleerung, die Duodenalmotilität sowie die Gallenblasenkontraktion. Die HCl-Produktion des Magens wird gehemmt, wobei Somatostatin-14- und 28 hier gleich stark wirksam sind. Die Resorption von Xylose, Glukose, Aminosäuren und Triglyceriden, die basale sowie die stimulierte exokrine Pankreassekretion und die Ausschüttung von Insulin und Glucagon (endokrine Pankreasfunktion) werden durch Somatostatin inhibiert [55; 113].

5.2.4 Pharmakodynamik

Die Somatostatinwirkungen werden über Rezeptoren vermittelt, die sich in der Zellmembran der jeweiligen Zielzelle befinden. Diese Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Ionenkanäle. Die intrazelluläre Wirkung von Somatostatin wird über cAMP-abhängige und unabhängige Mechanismen sowie über Änderungen der Kalzium- und Kalium- Ionenkonzentration in der Zelle (reduzierter Ca^{2+} -Einstrom, erhöhter K^{+} -Ausstrom) vermittelt [55].

Es gibt fünf Somatostatin-Rezeptorsubtypen SSTR1-SSTR5, die zur Familie der Sieben-Transmembrandomänen-Spannungskanäle gehören [55]. Unterschiede bestehen in der Bindungsaffinität zu den beiden Molekülformen und in der gewebespezifischen Verteilung der Rezeptortypen [55; 135]. Dies erklärt die unterschiedlichen Effekte von Somatostatin. Während das Bindungsverhalten der Subtypen 1-4 gegenüber den beiden Molekülen nahezu gleich ist, hat der Subtyp 5 eine größere Selektivität für Somatostatin-28. Im Gastrointestinaltrakt

kommen die Rezeptoren SSTR1-SSTR4 vor, letzterer wird nicht in der Leber exprimiert, Subtyp 5 ist im vor allem im Hypothalamus lokalisiert [55].

5.2.5 Pharmakokinetik

Die Halbwertszeit von Somatostatin-14 ist sehr kurz und beträgt nach intravenöser Gabe 1,0 bis 3,0 Minuten [4; 55; 107]. Sie ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz (2,6-4,9 Min.) und bei Patienten mit Lebererkrankungen (1,2-4,8 Min.) nur geringfügig verlängert und damit ohne therapeutische Relevanz [107]. Somatostatin-28 zirkuliert im Blut mit einer etwa doppelt so langen Halbwertszeit [55]. Es ist nicht bekannt, ob Somatostatin-28 dabei in Somatostatin-14 konvertiert wird [55]. Der Abbau erfolgt durch enzymatischen Abbau in Plasma, Leber und Niere.

5.2.6 Toxikologische Eigenschaften

In der Literatur finden sich keine Hinweise auf kanzerogene oder mutagene Eigenschaften von Somatostatin beim Menschen. Somatostatin ist plazentagängig. Es finden sich in der Literatur keine Hinweise auf reproduktionstoxische Wirkungen nach Anwendung von Somatostatin beim Menschen [107].

5.2.7 Anwendungsgebiete

Somatostatin findet Anwendung beim Gastrinom, Glucagonom und Insulinom, hier vermag es die pathologische Hormonhypersekretion zu hemmen. Viele gastrointestinale Tumore (VIPom, Carzinoid, Gastrinom) enthalten Somatostatinrezeptoren. Hier sind Somatostatin und seine Analoga von Bedeutung in der Diagnostik und bei der Verlaufskontrolle. Somatostatin wird bei der Behandlung der portalen Hypertension und bei der Ösophagusvarizenblutung eingesetzt, um die Blutungsaktivität zu mindern. Daneben findet Somatostatin durch die Hemmung der STH-Ausschüttung in der Behandlung der Akromegalie Anwendung.

5.2.8 Gastrin

Gastrin ist ein Hormon des Gastrointestinaltraktes. Es wird in den G-Zellen des Magens und Duodenums synthetisiert und fördert die HCl-Sekretion, die Pepsinogensekretion, das Schleimhautwachstum und die Magenmotilität [113]. Gastrin ist das Referenzhormon von Somatostatin. Seine Freisetzung wird durch Somatostatin gehemmt [113]. Nach Somatostatininjektion und Anstieg der Somatostatinkonzentration im Serum muß demnach der Gastrinspiegel im Blut sinken. Dies wird in unserer Studie nachgewiesen, um die Existenz der biologischen Aktivität des injizierten Somatostatin im Blutkreislauf der Patienten zu beweisen.

5.3 Somatostatinstudie

In dieser Studie wurden die Auswirkung des Medikaments Somatostatin auf den Pfortaderdruck und auf die Flußgeschwindigkeiten in der Pfortader registriert. Somatostatin wird in der Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutungen eingesetzt, wo es den portalen Druck und den splanchnischen Blutfluß zu reduzieren soll, um die Blutung zu stoppen. Ob die adjuvante Gabe von vasoaktiven Substanzen bei der endoskopischen Therapie oder der TIPSS-Anlage die nachfolgende Therapie verbessert, ist Diskussionsgegenstand der aktuellen Literatur [49]. Der Effekt dieser vasoaktiven Substanzen auf die Hämodynamik des portalvenösen Systems ist bei Patienten mit Leberzirrhose allerdings bisher nicht durch direkte Messung der portalvenösen Flußparameter dokumentiert. In dieser Arbeit wurden diese Parameter erstmals mit invasiven, intraluminalen Methoden während elektiver TIPSS-Implantationen aufgezeichnet. Mit einem 5 F-Pigtailkatheter und einem Ultraschall-Doppler-Führungsdraht konnten portaler Druck und portale Blutflußgeschwindigkeiten direkt in der Pfortader gemessen werden.

5.3.1 Messungen

In den bisherigen Studien wurde der Einfluß der vasoaktiven Substanzen auf den portalen Druck über Messung des Lebervenenverschlußdruckes oder des Druckes in den Varizen eruiert [49; 50]. Dadurch kann der portale Druck indirekt bestimmt werden. Der intravariköse Druck kann über invasive Varizenpunktion [9; 62], mit einem endoskopischen Druckmeßgerät [9; 21] oder durch verschiedene Ballontechniken [14] gemessen werden. Bei allen Methoden liegen die Werte für den Varizendruck signifikant unter denen für den portalen Druck bei den untersuchten Patienten [9; 14] (Tab. 7).

| <i>Autor</i> | <i>Technik</i> | <i>Varizendruck*</i> | <i>portaler Druck*</i> | <i>Signifikanz</i> |
|----------------|-------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
| [9]. | Druckmeßgerät | 15,5 ± 3,0 | 18,8 ± 5,0 | p<0,05 |
| Bosch et al. | Punktion | 15,2 ± 2,8 | | |
| [14] | Ballon | 24,4 ± 6,0 | 28,5 ± 7,0 | p<0,001 |
| Bresing et al. | Inflationstechnik | 26,2 ± 7,0 | | |
| | Deflationstechnik | 22,6 ± 6,0 | | |

* [mmHg]

Tabelle 7: Messung des Varizendruckes

Auf akute Druckänderungen, simuliert durch temporären TIPSS-Verschluß mit einem Ballonkatheter, reagiert der portale Druck (Anstieg um 52 ± 59%) sensibler als der Varizendruck (Anstieg um 35 ± 22%) [14]. Diese geringere Empfindlichkeit des

Varizendruckes auf kurzzeitige Druckschwankungen kann mit der Existenz einer hämodynamisch relevanten Kollateralzirkulation erklärt werden [14], die die Druckschwankungen in den Ösophagusvarizen abfängt. Der Druck in den Varizen reflektiert demnach den portalen Druck sowie akute Änderungen des portalen Druckes nicht exakt, so daß Varizendruckmessungen kein Ersatz für direkte Pfortaderdruckmessungen sein können [14]. Der Lebervenenverschlußdruck wird über verschiedene Kathetertechniken gemessen [2; 11; 57; 75; 112; 119]. Der gemessene Wert soll dem sinusoidalen portalen Druck entsprechen [2; 119]. Fenyves et al. stellten fest, daß die intrahepatischen Druckmessungen den portalen Druck nicht akkurat widerspiegeln und kein zuverlässiger Hinweis auf das Vorhandensein einer portalen Hypertension sind [31]. Bei ihren Untersuchungen wurden bei Patienten mit Leberzirrhose signifikante Unterschiede zwischen intrahepatischen Drücken (niedriger) und Pfortaderdrücken gemessen. Rector et al. [90] und Boyer et al. [12] haben den portalen Druck in transjugulärer Technik mit einer dünnen Nadel gemessen. Sie erachteten diese Methode als schnell durchführbar, einfach und sicher. Im Vergleich mit der Messung des Lebervenenverschlußdruckes wurden dabei Übereinstimmungen der Werte bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und alkoholischer Hepatitis gefunden, bei Patienten mit nicht-alkoholischer Leberzirrhose (chronisch aktive Hepatitis, primär biliäre Zirrhose, andere Formen der Leberzirrhose mit Pfortaderhochdruck) war der gemessene Lebervenenverschlußdruck signifikant niedriger als der transjugulär gemessene Druck in der Pfortader, was die Resultate von Fenyves et al. [31] bestätigt. Beim Vorliegen einer präsinusoidalen Komponente des portalen Hochdrucks kann somit nicht von einer positiven Korrelation zwischen Lebervenenverschlußdruck und portalem Druck ausgegangen werden [12; 90]. Die Studien, in denen der Effekt von vasoaktiven Peptiden auf das portalvenöse Druckprofil über den Druck in den Varizen oder über den Lebervenenverschlußdruck erhoben wurde, sind demnach in ihrer Genauigkeit anzuzweifeln. Durch die transhepatische Technik können die Drücke proximal und distal des sinusoidalen Bettes gemessen werden [90], woraus genauere Meßwerte resultieren. In unserer Arbeit lag während der TIPSS-Implantation bereits ein direkter Zugang zur Pfortader vor. Über einen eingeführten 5 F-Pigtailkatheter konnte der portale Druck direkt im Portalgefäß gemessen werden. Dadurch konnte sichergestellt werden, daß die gemessenen Drücke den tatsächlichen Werten in der Pfortader entsprachen. Auch die temporären Druckänderungen, die durch die Injektion des Medikaments Somatostatin auftraten, konnten mit dieser Methode optimal aufgezeichnet werden.

Die Hämodynamik im portalvenösen System konnte in den bisherigen Studien nur durch indirekte Methoden demonstriert werden [91; 111]. Sarfeh et al. [111] injizierten den Patienten

über einen in einer Lebervene liegenden Angiographiekatheter mit radioaktiven Technetium (^{99m}Tc) markierte Albuminmoleküle. Mit einer γ -Kamera wurde die radioaktive Verteilung im Körper gemessen. Über die Veränderung der radioaktiven Konzentration in der Portalvene konnte die prozentuale Veränderung des Blutflusses errechnet werden. Diese Technik bedeutet eine radioaktive Belastung für den Patienten und läßt keinerlei Aussage über die absoluten Werte der portal-venösen Flußparameter zu. In anderen Studien wurde der hepatische Blutfluß mit der Bromsulfthalein-Methode [91] oder mit einer Indocyanin-Grün-Infusion [11; 19; 74] bestimmt. Diese indirekten Methoden beruhen auf Techniken zur Bestimmung der hepatischen Clearance der Substanzen aus der Zirkulation oder auf der Ermittlung von Indikatorverdünnungskurven [119]. Diese Techniken sind sehr störanfällig, da in die Berechnungen das Plasmavolumen miteinbezogen werden muß, welches nicht genau bestimmt werden kann [91]. Gerade bei Patienten mit Leberzirrhose sind diese Methoden fehlerbehaftet [11]. In jüngeren Studien werden die Effekte von vasoaktiven Substanzen auf die portalvenösen Flußparameter mit Hilfe der transabdominellen Duplexsonographie gemessen [18]. Dieses Verfahren stellt eine zuverlässigere Methode zur Erhebung der Flußgeschwindigkeit dar und hat sich in der TIPSS-Nachsorge zur Kontrolle des Shuntstatus etabliert [18]. Direkte invasive Methoden zur Bestimmung der hepatischen Flußparameter, wie z.B. die elektromagnetische Flußmessung, verlangten bisher immer eine chirurgische, für die Patienten belastende Intervention [119]. In unserer Arbeit kam mit dem Ultraschall-Doppler-Führungsdraht erstmals eine invasive, intraluminale Meßmethode zum Einsatz, die die portalvenöse Hämodynamik über einen transjugulären Zugang zu dokumentieren vermochte. Über den für die TIPSS-Implantation nötigen Zugang zum Portalgefäß wurde der Ultraschall-Doppler-Führungsdraht in die Pfortader eingeführt. Mit dem Spektralanalysator wurden die Flußgeschwindigkeiten in der Pfortader zeitgleich zu den Somatostatinapplikationen kontinuierlich intraluminal erhoben. Der Ultraschall-Doppler-Führungsdraht wird bereits in der Kardiologie bei der Diagnostik von Koronarstenosen [25; 28] und im peripher arteriellen Bereich zur Charakterisierung von Stenosen [25] erfolgreich eingesetzt. Das dünne Kaliber von 0,018 inch schließt Beeinträchtigungen der Hämodynamik durch das Meßsystem weitgehend aus. In engen Gefäßbiegungen wird die Blutflußgeschwindigkeit im Vergleich mit anderen Meßtechniken um 20% zu niedrig angezeigt [25]. Der Draht neigt aufgrund seiner geringen mechanischen Dämpfung insbesondere in größeren Gefäßen zu Flatterbewegungen an der Katheterspitze mit Artefaktbildung. Durch die Entwicklung eines festeren und stärker gedämpften Drahtes konnte dieses Problem behoben werden [25]. Das Meßsystem ist somit auch in Gefäßen mit großem Kaliber wie der Pfortader verwendbar. Die Katheterspitze läßt sich mit Hilfe des akustischen

Signals genau plazieren. Darüber hinaus erlaubt das akustische Dopplersignal eine Analyse der Blutflußgeschwindigkeit und eine Aussage über die Qualität des Blutflusses [25]. Es sind Aussagen in detaillierter Weise möglich, da die durchschnittliche und die maximale Flußgeschwindigkeit getrennt aufgezeichnet werden. Die Datenerhebung mit dem Doppler-Führungsdraht ist invasiv. Die in transjugulärer Technik durchgeführte Prozedur ist für den Patienten aber weniger belastend als eine Laparatomie, die bisher für die direkte hepatoportale Flußmessung nötig war [119]. Da die TIPSS-Implantation an sich bereits einen invasiven Vorgang mit transjugulärem Zugang darstellt, ist die Untersuchung mit dem Ultraschall-Doppler-Führungsdraht durchaus gerechtfertigt.

5.3.2 Hämodynamische Effekte von Somatostatin

Die hämodynamischen Effekte von Somatostatin werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren konstatieren einen signifikanten Abfall des portalen Druckes und des hepatischen Blutflusses [7; 8; 10; 11; 55; 56; 60; 77; 124; 130], andere können diese Ergebnisse nicht bestätigen [29; 62; 74; 77; 124].

Somatostatin reduziert die splanchnische Durchblutung bei gesunden Versuchspersonen nach Applikation als Dauerinfusion von 250 µg/h und 500 µg/h um durchschnittlich 28%, 125 µg/h haben keine Wirkung auf die splanchnische Durchblutung beim Lebergesunden [60; 124]. In Ratten mit portaler Hypertension reduziert das Peptid den portalen Druck und die Durchblutung der Leber [55]. Bei leberzirrotischen Patienten wurden diesbezüglich widersprüchliche Beobachtungen gemacht. Einige Autoren haben nur geringe oder keine Reduktionen des Lebervenenverschlußdruckes und des Druckes in den Ösophagusvarizen sowie des hepatischen Blutflusses beobachten können [29; 62; 74; 77; 124]. In der Studie von Kleber et al. [62] wurde der Ösophagusvarizendruck nach Somatostatinapplikation durch Varizenpunktion bestimmt. Dabei konnte kein Unterschied zum Basalwert 2 und 6 Minuten nach einer Bolusinjektion von 250 µg festgestellt werden, und während einer Dauerinfusion von 4,2 µg/min stieg der Druck um 14,8% an. Sonnenberg et al. [124] konnten ebenfalls keine hämodynamischen Effekte von Somatostatin bei Patienten mit Leberzirrhose feststellen. Nach einer 30-minütigen Somatostatininfusion von 250 bzw. 500 µg blieb der hepatische Blutfluß unbeeinflusst und der Lebervenenverschlußdruck zeigte einen leichten Anstieg von 3,5%. Yates et al. notierten eine Erhöhung des portalen Druckes und des Blutflusses in den Kollateralen durch eine Somatostatininfusion [136]. Merkel et al. konnten durch eine kontinuierliche Infusion von 7,5 µg/min keine Änderung des Pfortaderdruckes hervorrufen [74]. Die Erhöhung des portalen Druckes kann mit einer postvarikösen venösen Vasokonstriktion und/oder ansteigenden

kardiopulmonalen Drücken erklärt werden [62]. Der erhöhte variköse Ausflußwiderstand könnte zum Anstieg des Varizen- und Pfortaderdruckes führen [62]. Es ist jedoch nicht bekannt, inwieweit Somatostatin den venösen Gefäßtonus beeinflusst [62]. Andere Autoren hingegen berichten von Reduktionen des portalen Druckes, des Varizendruckes und/oder des hepatischen Blutflusses durch Somatostatin [5; 7; 10; 11; 19; 21; 56; 74; 77; 130; 137]. Bosch et al.[11] stellten in ihrer Studie fest, daß Somatostatin positive Effekte auf den hepatischen Blutfluß und den portalen Druck in Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderhochdruck hat. Eine Bolusapplikation von 1 µg/kg induzierte einen Abfall des Lebervenenverschlußdruckes um 28% und des Blutflusses um 14,6%, eine kontinuierliche Infusion von 7,5 µg/min bewirkte einen Druckabfall um 17% und eine Flußreduktion um 17,4%. Bei Merkel et al. [74] fiel der hepatische Blutfluß durch eine Somatostatininfusion in identischer Höhe bei unverändertem portalen Druck um 13% ab, bei Tyden et al. [130] um 56%. Eine Reduktion des splanchnischen Blutflusses und einen signifikanten Abfall des Varizendruckes konnten auch Bimmöller et al. [7] feststellen. Dieser Abfall des portalen Blutflusses ist Folge des vasokonstriktorisches Effektes von Somatostatin auf mesenteriale Gefäße. Dieser Abfall wird kompensiert durch einen Anstieg des arteriellen hepatischen Blutflusses, der jedoch nicht effizient genug ist, um die portalen Flußwerte wieder auf Ausgangswerte zurückzubringen [74]. Der Effekt von Somatostatin als Bolusinjektion tritt schnell ein und ist nur kurz anhaltend [11; 21; 54; 77], kann aber durch eine kontinuierliche intravenöse Infusion aufrechterhalten werden [54; 130]. Bei Bosch et al. [11] wurde der minimale Wert für den Lebervenenverschlußdruck nach 35 Sekunden erreicht, nach 2 Minuten wurden Werte in Höhe der Ausgangswerte gemessen. Nevens et al. notierten den maximalen Abfall des Ösophagusvarizendruckes 30-90 Sekunden nach Bolusapplikation von 250 bzw. 500 µg, gefolgt von einem Wiederanstieg 3-4 Minuten nach Injektion [77]. Jenkins et al. [56] erreichten einen maximalen Abfall des Varizendruckes durch ein Somatostatinanalogon nach 30-40 Sekunden. Diese Ergebnisse bestätigen die kurze Halbwertszeit der Substanz von 1-3 Minuten [4; 55; 107]. Für Bolusgaben sind größere Reduktionen des Pfortaderdruckes [10; 11; 56; 72] und des Varizendruckes [21; 56; 77] sowie des Blutflusses in der V. azygos (repräsentiert den portokollateralen Blutfluß) [10; 19; 72] und in der Lebervene [19; 54] beschrieben als für kontinuierliche Infusionen. Nevens et al. [77] erreichten den maximalen Abfall des Ösophagusvarizendruckes um 40% bei 250 µg-Bolusapplikation und um 30% bei 500 µg-Bolusapplikation. Bei Jenkins et al. [56] wurde eine Reduktion des Varizendruckes um 40%, bei Clements et al. [21] um bis zu 70% beobachtet. Bei Cirera et al. wird durch eine Bolusinjektion von 250 µg Somatostatin ein maximaler Abfall des portalen Druckes um 14% und des hepatischen Blutflusses um 52% erreicht, während eine

kontinuierliche Infusion in identischer Dosierung nur einen Abfall des Druckes um 6,1% und des Blutflusses um 10,5% bewirkt. Mastai et al. [72] berichten über eine Senkung des portalen Druckes nach Bolusinjektion um 39%, nach Infusion nur um 13%, und über einen Abfall des Blutflusses in der V. azygos um 43% (Bolus) bzw. 21% (Infusion). Die Theorien werden durch eine andere Studie [130], in der ein Abfall des Blutflusses um 56% durch eine Infusion erreicht wird, entkräftet. Das Ausmaß der splanchnischen Vasokonstriktion, der Reduktion des portalen Druckes und des Blutflusses bei kontinuierlichen Infusionen scheint abhängig ist von der Dosis zu sein [19], was Bosch et al. jedoch nicht bestätigen können [11]. Bei Bolusinjektionen ist der Effekt eher dosisunabhängig [77]. Hinsichtlich der systemischen Effekte von Somatostatin sind ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse erzielt worden. Bei Kleber et al., Bosch et al., Bimmöller et al., Clements et al., Jaspan et al. und bei Merkel et al. [7; 11; 21; 54; 62; 74] blieben die Herzfrequenz und der Blutdruck durch die Somatostatingabe weitgehend unbeeinflusst, während Sonnenberg et al. [124], Jenkins et al. [56] und Gaudin et al. [38] eine transiente Bradykardie konstatierten. Bei Tyden et al. wird ein Anstieg des systemischen Blutdrucks beobachtet [130]. In den Studien von Cirera et al. [19] und Mastai et al. [72] werden durch Bolusinjektionen systemische Nebenwirkungen hervorgerufen, während kontinuierliche Infusionen gleich welcher Dosierung die systemische Hämodynamik nicht beeinflussen. Kleber [62], Bosch [11] und Clements [21] können diese Resultate nicht bestätigen.

In unseren Versuchen wurde nach intravenöser Somatostatinapplikation von 100 und 200 µg bei zehn von zwölf Patienten ein signifikanter Anstieg des portalen Druckes von $37,3 \pm 6,67$ auf $43,2 \pm 8$ und $40,67 \pm 7,73$ cmH₂O registriert. Ein Patient (Fall 2) zeigte nach Somatostatingabe keine Veränderung des Pfortaderdruckprofils. Lediglich bei einem Patienten (Fall 1) kam es zu einer Minderung des Druckes um 10,8 und 18,9% ausgehend von Ausgangswert. Der mittlere und die maximale Blutfluß in der Pfortader fiel bei neun Patienten zwei Minuten nach den Injektionen von $9,7 \pm 5,3$ bzw. $14,1 \pm 5,5$ auf $5,1 \pm 2,7$ und $6,3 \pm 2,2$ bzw. $8,1 \pm 3,1$ und $9,3 \pm 1,9$ cm/s ab. Weitere drei Patienten (Fall 5,6,7) reagierten auf die Injektionen allerdings mit einem diskreten Anstieg der portalen Flußgeschwindigkeiten von $5,9 \pm 1,9$ bzw. $8,1 \pm 3,4$ auf $8,3 \pm 3,5$ und $5,7 \pm 0,4$ bzw. $11,7 \pm 3,8$ und $8,7 \pm 1$ cm/s. Die Intensität der Wirkung auf den portalen Druck und den hepatischen Blutfluß korrelierte nicht mit der injizierten Dosis. In unseren Versuchen wurden systemische Nebenwirkungen nach Somatostatingabe beobachtet. Nach Somatostatingabe kam es zu einem zweiminütigen signifikanten Abfall der Herzfrequenz. Wie bei Tyden et al. [130] kam es bei drei unserer Patienten zu einem Anstieg des systemischen Blutdruckes. Die Wirkungen von Somatostatin auf die portalvenöse und

systemische Hämodynamik waren nur kurzdauernd. Maximal sechs Minuten nach Injektionsende waren die Ausgangswerte der Flußgeschwindigkeiten und der Herzfrequenz wieder erreicht.

Diese so unterschiedlich ausfallenden, sich widersprechenden Ergebnisse der Studien lassen keine allgemeingültige Aussage über die Effekte von Somatostatin bezüglich seines Effekts auf die portalvenöse und systemische Hämodynamik zu. Die transienten Reduktionen des portalvenösen Blutflusses und der Herzfrequenz sind mit der Pharmakokinetik des Medikaments zu erklären. Weshalb aber der portale Druck ansteigt und weshalb drei Patienten mit einem Anstieg des Pfortaderflusses reagieren, bleibt fraglich. Unterschiede im Versuchsaufbau und in den Dosisschemata sowie nicht identische Patientenkollektive der verschiedenen Studien erschweren den Vergleich. Möglich ist, daß bei nicht kontinuierlichen Datenerhebungen die minimalen Änderungen der hämodynamischen Parameter „übersehen“ wurden. Einige Autoren versuchen die abweichenden Ergebnisse mit der Verwendung der „falschen“ Dosis zu erklären [29]. Die in unseren Versuchen verwendeten Dosen sind identisch mit denen vieler anderer Studien und riefen zudem nachweisbare Wirkungen hinsichtlich einer Reduktion der Gastrinspiegel hervor. Eine weitere Erhöhung der Dosis war aufgrund der ausgeprägten portalen Druckerhöhung und der systemischen Nebenwirkungen bei unseren Patienten nicht vertretbar. Da bei einigen Autoren [11; 56; 77] das Maximum der Somatostatinwirkung bereits nach 30-90 Sekunden erreicht war, könnten unsere Messungen in den falschen Zeitabständen vorgenommen worden sein. Dem spricht entgegen, daß der Pfortaderdruck, die Flußgeschwindigkeiten und die Herzfrequenz kontinuierlich aufgezeichnet und die größten Änderungen jeweils 120 Sekunden nach Injektion vermerkt wurden. Denkbar ist außerdem, daß die Gabe der Sedativa die Meßergebnisse verfälscht hat. Placebo-Studien wären nötig, um diese Bedenken zu entkräften.

Ein signifikanter Anstieg des Somatostatinspiegels nach Injektion von 100 und 200 µg Somatostatin sowohl im peripheren Blut (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,002$, $p_{200\mu\text{g}}=0,003$) als auch im portalen Blut (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,003$, $p_{200\mu\text{g}}=0,005$) und ein signifikanter Abfall des Serumspiegels des Referenzhormons Gastrin nach der Injektion von 100 und 200 µg Somatostatin peripher (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,013$, $p_{200\mu\text{g}}=0,005$) und portal (Wilcoxon-Test $p_{100\mu\text{g}}=0,005$, $p_{200\mu\text{g}}=0,005$) sind beweisend für die Existenz des biologisch aktiven Peptids in der Zirkulation der Patienten. Die Injektion von 50 µg diente der Dosisfindung. Nach der Injektion von 50 µg Somatostatin kam es nicht zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Somatostatinspiegels bzw. Abfall des Gastrinspiegels. Dies ist mit der geringeren Fallzahl in

diese Gruppe (n=4) zu erklären. Die großen Schwankungsbereiche bei den Somatostatin- und Gastrinwerten sind wie folgt zu erklären: 1.) Interindividuelle Variationen sind physiologisch. 2.) Das Medikament Omeprazol führt zu einer Erhöhung der Gastrinkonzentration im Blut. Omeprazol wurde einem Patienten (Fall 6) verabreicht. 3.) Hypergastrinämie bei zirrhotischen Patienten kann auf die Anazidität des Magens und auf die portocavalen Shuntmechanismen, die zum mangelnden Abbau des Gastrins in der Leber führen [78], zurückgeführt werden. An der Wirksamkeit der Somatostatininjektionen ist diesen Ergebnissen zufolge nicht zu zweifeln. Das injizierte Somatostatin erniedrigte die Gastrinspiegel der Patienten. Es kann daher davon ausgegangen werden, daß auch bei Leberzirrhose und portaler Hypertension der suppressive Effekt von Somatostatin auf die gastrointestinale Gastrinsekretion erhalten bleibt. Die splanchnische Hämodynamik scheint jedoch bei Leberzirrhose und portaler Hypertension nicht mehr adäquat auf Somatostatin zu reagieren [124].

Die variablen Effekte auf die splanchnische Hämodynamik können auf biologische oder pathophysiologische Unterschiede der Patienten zurückzuführen sein [55]. Es ist denkbar, daß Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Leberzirrhose in unterschiedlichem Maße auf das Medikament reagieren. Dabei sind Variationen in Reaktionseintritt nach Applikation, Stärke und Dauer der Reaktion sowie medikamentenrefraktäres Verhalten möglich [21]. Bei unserem Patientengut kann kein Einfluß des Child-Pugh-Stadiums auf die Wirkung des Medikamentes festgestellt werden. Der genaue Mechanismus der splanchnischen Vasokonstriktion durch Somatostatin ist nicht bekannt [10; 54; 130]. Es wird ein direkter Effekt auf die glatte Muskulatur der splanchnischen Gefäße angenommen [54]. Auch indirekte Effekte über die Inhibition von vasodilatierenden intestinalen Hormonen [65], eine Erhöhung des Druckes im unteren Ösophagusphinkter [43] oder Wechselwirkungen mit α - oder β -adrenergen Rezeptoren [130] sind Diskussionsgegenstand. Zusätzlich zu seinen hämodynamischen Effekten könnte Somatostatin über die Hemmung der Magensäuresekretion das Rezidivblutungsrisiko mildern, da durch die verminderte Magensäure die Auflösung des Fibringerinnsels auf den Varizen selbst verhindert wird [55]. Die Schnelligkeit des Wirkbeginns spricht für einen direkten Effekt auf das Gefäßsystem, eventuell über einen Kalzium-abhängigen Mechanismus [54]. Durch die intestinale Vasokonstriktion kommt es zu einem verminderten Bluteinfluß in das splanchnische Gebiet. Jaspan [54] sieht hierin den Grund für den Abfall des portalvenösen Blutflusses. Gleichzeitig wird durch die splanchnische Vasokonstriktion die Pfortader enggestellt, so daß sich der portale Druck erhöhen muß. Mit dieser Theorie können die hämodynamischen Effekte bei einem Teil des Patientenguts erklärt werden. Der Grund für den Abfall der Herzfrequenz und den Anstieg des

Blutdrucks, der bei einigen Patienten beobachtet wurde [130; eigene Ergebnisse], ist in der adrenergen Rezeptorwechselwirkung zu suchen. Die hypertonen Episoden könnten aber auch eine physiologische Gegenregulation auf die abfallende Herzfrequenz sein.

In neuen Theorien werden erhöhte Glucagonspiegel bei Patienten mit Leberzirrhose für splanchnische Vasodilatation und chronische portale Hypertension verantwortlich gemacht [10; 123]. Bei Patienten mit Leberzirrhose riefen Glucagoninjektionen einen signifikanten Anstieg des portalen Druckes und des Blutflusses in der V. azygos hervor [123]. Der Wirkmechanismus ist noch nicht genau bekannt. Es wird vermutet, daß Glucagon die Sensitivität der Gefäße auf vasokonstriktorische Substanzen herabsetzt [123]. Somatostatin hemmt beim Gesunden die Glucagonsekretion. Es ist denkbar, daß der Regelkreis beim leberzirrhotischen Patienten defekt ist, so daß auch durch repetitive Somatostatininjektionen die Glucagonspiegel nicht so weit erniedrigt werden, daß es zur Reduktion des portalen Druckes kommt.

Der rasche Wiederanstieg der portalen Flußgeschwindigkeit nach Somatostatingabe ist beweisend für die kurze Halbwertszeit des Medikaments. Nach dieser Zeit vermag Somatostatin keine Effekte mehr hervorzurufen. In vielen Fällen stieg die Flußgeschwindigkeit um mehr als 50% des minimalen gemessenen Wertes an und überstieg in einigen Fällen sogar den Ausgangswert. Dieser Effekt wird als Rebound bezeichnet. Durch den ausgeprägten Rebound-Effekt von Somatostatin wird der Einsatz des Medikaments limitiert.

Trotz sehr unterschiedlicher Ergebnisse bezüglich der hämodynamischen Effekte von Somatostatin, wird der Einsatz des Medikaments bei der akuten Varizenblutung und bei der Prophylaxe der frühen Rezidivblutung in der Literatur weniger kontrovers diskutiert. In der Akutsituation ist die endoskopische Sklerosierungstherapie die Methode der Wahl [26; 55; 57; 75]. Randomisierte Studien haben allerdings gezeigt, daß Somatostatin in der Akutsituation so effektiv ist wie die Ballontamponade [55] oder die Sklerotherapie [27; 85; 118], bei einer geringeren Rate an Nebenwirkungen. Die alleinige Therapie mit dem vasoaktiven Peptid zur Blutungsstillung hat sich nicht durchgesetzt, weil einige Autoren die positiven Ergebnisse nicht bestätigen konnten [88]. Zur frühen Rezidivprophylaxe (innerhalb der ersten fünf bis sieben Tage nach der Blutung) erscheint die Sklerotherapie effektiver als die Therapie mit Somatostatin [27]. Die Mißerfolgsrate zwischen 48 Stunden und 7 Tagen liegt bei 22% für Somatostatin verglichen mit nur 8% für die endoskopische Therapie [3]. Dies ist nicht überraschend, da die Sklerotherapie nicht nur die aktive Blutung stoppen kann, sondern durch Eradikation der Varizen die Nachblutung verhindert [4]. Allerdings hat sich Somatostatin als

Adjuvans zur Sklerotherapie in der frühen Rezidivblutungsprophylaxe etabliert [3; 49; 55], wo es im Vergleich zur alleinigen Sklerotherapie die Rezidivblutungsrate signifikant von 30-40% auf 10% mindert [49; 75]. Avgerinos [3] stellt die Vorteile der Kombination von Sklerotherapie und Somatostatin im Vergleich zur Endoskopie alleine (mit Placebo) bei Patienten mit Ösophagusvarizen dar. Zwei Patientengruppen wurden vor der Varizensklerosierung mit Somatostatin bzw. Placebo vorbehandelt. Die Kombinationsbehandlung hatte eine signifikant niedrigere Mißerfolgsrate (35% vs. 55%, $p=0,004$) und ein niedrigeres Risiko für Tod oder Notfallbehandlung (8,9% vs. 18,3%, $p=0,05$). Aktive Blutung aus Ösophagusvarizen zum Zeitpunkt der Endoskopie kamen in der Somatostatin-Gruppe signifikant weniger vor als in der Placebo-Gruppe ($p=0,012$) und die Menge an Bluttransfusionen während des Eingriffs war niedriger. Der endoskopische Eingriff war bei den mit Somatostatin behandelten Patienten signifikant leichter durchzuführen als in der Placebo-Gruppe ($p=0,003$). Es wird vermutet, daß sekundäre Änderungen der Hämodynamik in der splanchnischen Zirkulation nach einer akuten Blutungsepisode das Risiko für eine Nachblutung erhöhen [73]. Nach der akuten Blutung ist ein Abfall des portalen Druckes um bis zu 30% bedingt u.a. durch die Hypovolämie möglich. Kreislaufstabilisierende Medikamente und Transfusionen bewirken ein rasches Wiederansteigen des portalen Blutflusses. Wegen „Übertransfusion“ liegt der portale Druck oft um bis zu 20% höher als der Ausgangswert. Verschlucktes Blut im Gastrointestinaltrakt stellt einen neuroendokrinen Stimulus dar, der eine reflektorische splanchnische Hyperämie zu Folge hat. Diese Faktoren bewirken den sekundären Anstieg des portalen Druckes, der als Ursache für die frühe Rezidivblutung anzusehen ist [73]. Somatostatin durchbricht diesen Circulus vitiosus durch splanchnische Vasokonstriktion und ist dadurch in der Prophylaxe der frühen Rezidivblutung erfolgreich [73]. Nachteile der Behandlung mit Somatostatin sind die hohen Kosten der Therapie im Vergleich mit anderen vasoaktiven Medikamenten [49] oder mit der Sklerotherapie [4]. Beim Einsatz der vasoaktiven Medikamente ist außerdem der Rebound-Effekt nach Beendigung der Therapie zu beachten. Nach Infusionsende kann es zu einer massiven Blutung aus den Varizen kommen. Allein daher ist die Kombination mit der Sklerotherapie, bei der die Varizen eradiziert werden, unerlässlich.

Die Dosen, in denen Somatostatin bei der Behandlung der Ösophagusvarizenblutung eingesetzt wird, sind empirisch und basieren nicht auf seinen Effekten auf den portalen Druck und den hepatischen Blutfluß. Somatostatin wird also bei der Behandlung der Ösophagusvarizenblutung erfolgreich eingesetzt [24; 50] ohne daß der genaue Effekt auf die Hämodynamik und die optimale Dosierung bekannt sind. Zum momentanen Zeitpunkt wird in

der Literatur die Applikation von mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen in ansteigender Dosierung bis zur Blutungsstillung und nachfolgende kontinuierliche Infusionen im Anschluß an die Blutungskontrolle favorisiert [10; 19; 21; 72]. Diese Theorie basiert auf der Beobachtung, daß die hämodynamischen Effekte von Somatostatin auf den portalen Druck und den Blutfluß in der V. azygos, der den Blutfluß in den Ösophagus-kollateralen reflektiert, bei Bolusinjektionen größer sind als bei kontinuierlichen Infusionen [10; 19], und daß bei mehreren hintereinander folgenden Injektionen kein Tachyphylaxie-Effekt auftritt [72].

Die Applikation von Somatostatin ruft bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension bezüglich der portalvenösen Hämodynamik unterschiedliche Effekte hervor. In unserer Studie reagierten die Patienten auf Injektionen von 100 und 200 µg Somatostatin mit einem transienten, der Pharmakokinetik des Medikaments entsprechenden Abfall des hepatischen Blutflusses und mit einem Anstieg der Pfortaderdruckes. Außerdem wurden systemische Nebenwirkungen beobachtet. Unseren Studienergebnissen zufolge kann dem vasoaktiven Peptid Somatostatin somit kein therapeutischer Nutzen bezüglich der portalen Hypertension zugeschrieben werden. Der therapeutische Effekt der Substanz bei der Behandlung der Varizenblutung kann demnach nicht auf seiner Wirkung auf den portalen Druck beruhen. In unserer Studie wurde festgestellt, daß die Veränderungen des portalvenösen Druckes nach Somatostatingabe nicht mit den Veränderungen der portalvenösen Flußgeschwindigkeit korrelieren. Es bedarf weiterer Studien, um die Wirkungen von Somatostatin auf das splanchnische Gefäßsystem aufzuklären und um ein allgemeingültiges Dosierungskonzept für die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung und der portalen Hypertension zu etablieren. Es gibt bisher keine Studien, die den Effekt von Somatostatin an menschlichen Gefäßen *in vitro* getestet haben. Experimente in dieser Richtung könnten bei der Aufklärung des Wirkmechanismus von Somatostatin hilfreich sein und die kontroversen Theorien aufklären. Bei Versuchen *in vivo* stellt die TIPSS-Implantation einen geeigneten Rahmen zur Durchführung der hämodynamischen Experimente dar, da während dieser Intervention ein transjugulärer Zugang zum portalvenösen System besteht, über den die splanchnische Hämodynamik durch intraluminale Messungen mit dem Ultraschall-Doppler-Führungsdraht direkt und ohne große Belastung für den Patienten erhoben werden kann.

6 Zusammenfassung

Die Blutung aus Ösophagusvarizen stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Leberzirrhose dar und ist mit einer hohen Mortalität assoziiert. Vasoaktive Medikamente zur initialen Blutstillung oder zur Unterstützung der endoskopischen Therapie finden zunehmend Eingang in dieses medizinische Gebiet.

Somatostatin wird bei der Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutungen eingesetzt, weil es den portalen Druck und den splanchnischen Blutfluß reduzieren und dadurch die Blutstillung begünstigen soll. Dieser Effekt wurde bei Patienten mit Leberzirrhose noch nicht direkt dokumentiert. Ziel dieser Studie war es, die hämodynamische Wirkung von Somatostatin während elektiver TIPSS-Implantationen mit intraluminalen Meßmethoden direkt und invasiv zu demonstrieren.

Bei zwölf Patienten mit portaler Hypertension und Leberzirrhose (3 Child A, 5 B, 4 C), denen ein TIPSS wegen rezidivierender Varizenblutung (n=5), therapierefraktärem Aszites (n=5) oder Stentokklusion (n=2) implantiert wurde, wurde ein 5 F-Pigtail Katheter und eine intravaskuläre 0,018 inch 12 MHz-Doppler-Meßsonde (Flowire), die mit einem Spektralanalysator (FlowMap) konnektiert war, in der Pfortader plaziert, um kontinuierliche Messungen des portalen Druckes, der portalen durchschnittlichen Blutflußgeschwindigkeit (APV) und der portalen maximalen Blutflußgeschwindigkeit (MPV) durchführen zu können. Nach einem basalen Zeitabschnitt wurden in Abständen von 10 Minuten jeweils 50 (diente der Dosisfindung und wurde nur bei vier Patienten appliziert), 100 und 200 µg Somatostatin (Somatostatin 3 mg Curamed) intravenös injiziert. Blutproben für die radioimmunologische Bestimmung der Somatostatin- und Gastrin-Serumwerte wurden aus einer peripheren Vene und aus der Pfortader entnommen. Die Herzfrequenz und der systemische Blutdruck wurden kontinuierlich aufgezeichnet.

Alle Patienten reagierten auf die Applikation von 100 und 200 µg Somatostatin mit einem signifikanten Anstieg der Somatostatinspiegel und einem signifikanten Abfall der Spiegel des Referenzhormons Gastrin im peripheren und im portalvenösen Blut. Nur bei einem Patienten riefen Somatostatinapplikationen von 100 und 200 µg einen Abfall des portalen Druckes von 37 cmH₂O auf 33 und 30 cmH₂O hervor. Ein Patient zeigte keine Druckänderung nach Somatostatingabe. Weitere zehn Patienten reagierten mit einem signifikanten Druckanstieg von 37,3 ± 6,7 cmH₂O auf 43,2 ± 8 und 40,7 ± 7,7 cmH₂O. Die durchschnittliche und die maximale Pfortaderblutflußgeschwindigkeit wiesen nach

Somatostatingabe von 100 und 200 μg bei neun Patienten eine Flußminderung von $9,7 \pm 5,3$ auf $5,1 \pm 2,7$ und $6,3 \pm 2,2$ cm/s bzw. von $14,1 \pm 5,5$ auf $8,1 \pm 3,1$ und $9,3 \pm 1,9$ cm/s auf. Bei drei Patienten war ein diskreter Anstieg der mittleren und maximalen Flußgeschwindigkeit zu vermerken. Die Herzfrequenz fiel zwei Minuten nach Injektion von 100 und 200 μg Somatostatin signifikant von $86,45 \pm 18,24/\text{min}$ auf $70,36 \pm 27,28$ und $72,6 \pm 26,58/\text{min}$ ab. Die Effekte von Somatostatin auf die portalvenöse, die periphervenöse und die systemische Hämodynamik hielten längstens sechs Minuten an.

Diese Daten zeigen, daß Somatostatin – im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer klinischer Studien – in der für die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung üblichen Dosierung den portalen Druck nicht reduziert, sondern eher erhöht, und den portalen Blutfluß kurzzeitig mindert. Außerdem ruft das vasoaktive Peptid systemische Nebenwirkungen hervor. Die Veränderungen des portalen Druckes korrelieren nicht mit den Veränderungen der portalvenösen Flußgeschwindigkeiten. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Wirkungen von Somatostatin auf die splanchnische Hämodynamik abschließend zu klären.

7 Literaturverzeichnis

1. Arcidiacano, R., Biraghi, M., Bonomo, G. M., Fiaccadori, F.
Randomized controlled trial with terlipressin in cirrhotic patients with bleeding esophageal varices: Effects on precocious rebleeding and mortality rate.
Curr. Ther. Res. 52 (1992) 186-195
2. Armonis, A., Patch, D., Burroughs, A.
Hepatic Venous Pressure Measurement: An Old Test As a New Prognostic Marker in Cirrhosis?
Hepatology 25 (1997) 245-248
3. Avgerinos, A.
Approach to the Management of Bleeding Esophageal Varices: Role of Somatostatin.
Digestion 59 (suppl 1) (1998) 1-22
4. Avgerinos, A., Armonis, A., Raptis, S.
Somatostatin and Octreotid in the Management of Acute Variceal Hemorrhage.
Hepato-Gastroenterol. 42 (1995) 145-150
5. Avgerinos, A., Armonis, A., Rekoumis, G., Manolakopoulos, S., Argrakis, G., Raptis, S.
The effect of somatostatin and octreotid on intravascular oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis.
J. Hepatol. 22 (1995) 379-380
6. Besson, I., Ingrand, P., Person, B., Boutroux, D., Heresbach, D., Bernard, P., Hochain, P., Larricq, J., Gourlaouen, A., Ribard, D., Kara, M. N., Legoux, J.-L., Pillegand, B., Becker, M.-C., DiConstanzo, J., Metreau, J.-M., Silvain, C., Beauchant, M.
Sclerotherapy with or without octreotid for acute variceal bleeding.
N. Engl. J. Med. 333 (1995) 555-560
7. Bimmoeller, K. F., Sy, P., Soehendra, N.
Treatment of Esophageal Varices.
Endoscopy 28 (1996) 44-53
8. Bories, P., Pomier-Layarargues, G., Chotard, J.-P., Jacob, C., Michel, H.
La somatostatine diminue l'hypertension portale chez le cirrhotique.
Gastroenterol. Clin. Biol. 4 (1980) 616-617
9. Bosch, J., Bordas, J. M., Rigau, J., Viola, C., Mastai, R., Kravetz, D., Navasa, M., Rodes, J.
Noninvasive Measurement of the Pressure of Esophageal Varices Using an Endoscopic Gauge: Comparison with Measurements by Variceal Puncture in Patients Undergoing Endoscopic Sclerotherapy.
Hepatology 6 (1986) 667-672
10. Bosch, J., Kravetz, D., Mastai, R., Navasa, M., Silva, G., Chesta, J., Rodes, J.
Effects of Somatostatin in Patients with Portal Hypertension.
Horm. Res. 29 (1988) 99-102
11. Bosch, J., Kravetz, D., Rodes, J.
Effects of Somatostatin on Hepatic and Systemic Hemodynamics in Patients with Cirrhosis of the Liver: Comparison with Vasopressin.
Gastroenterology 80 (1981) 518-525
12. Boyer, T. D., Triger, D. R., Horisawa, M., Redeker, A. G., Reynolds, T. B.
Direct Transhepatic Measurement of Portal Vein Pressure Using a Thin Needle.
Gastroenterology 72 (1977) 584-589

13. Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., Guillemin, R.
Hypothalamic peptides that inhibit immunoreactive pituitary growth hormone.
Science 179 (1973) 77-79
14. Brensing, K. A., Neubrand, M., Textor, J., Raab, P., Müller-Miny, H., Scheurlen, C.,
Görich, J., Schild, H., Sauerbruch, T.
Endoscopic manometry of esophageal varices: evaluation of a balloon technique
compared with direct portal pressure measurement.
J. Hepatol. 29 (1998) 94-102
15. Burgener, F. A., Gutierrez, O. H.
Nonsurgical production of intrahepatic portosystemic venous shunts in portal
hypertension with the double lumen balloon catheter.
Fortschr. Röntgenstr. 130 (1979) 686-688
16. Burroughs, A. K., D'Heygere, F., McIntyre, N.
Pitfalls in studies of prophylactic therapy for variceal bleeding in cirrhotics.
Hepatology 6 (1986) 1407-1413
17. Burroughs, A. K., Jenkins, W. J., Sherlock, S., Dunk, A., Walt, R. P., Osuafor, T. O.
K., Mackie, S., Dick, R.
Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in
patients with cirrhosis.
N. Engl. J. Med. 309 (1984) 1539-1542
18. Chong, W. K., Malisch, T. A., Mazer, M. J., Lind, C. D., Worrell, J. A., Richards, W.
O.
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: US Assessment with Maximum Flow
Velocity.
Radiology 189 (1993) 789-793
19. Cirera, I., Feu, F., Luca, A., Garcia-Pagan, J. C., Fernandez, M., Escorsell, A., Bosch,
J., Rodes, J.
Effects of Bolus Injections and Continuous Infusions of Somatostatin and Placebo in
Patients with Cirrhosis: A Double-Blind Hemodynamic Investigation.
Hepatology 22 (1995) 106-111
20. Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K. (Hrsg.)
Innere Medizin
Urban & Schwarzenberg Verlag, München, 1998, 4. Auflage
21. Clements, D., Rhodes, J. M., Elias, E.
Effect of Somatostatin on Oesophageal Variceal Pressure Assessed by Direct
Measurement.
J. Hepatol. 2 (1986) 262-266
22. Colapinto, R. F., Stronell, R. D., Birch, S. J., Langer, B., Blendis, L. M., Greig, P. D.,
Gilas, T.
Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig balloon catheter.
Can. Med. Assoc. J. 126 (1982) 267-268
23. Coldwell, D. M., Ring, E. J., Rees, C. R., Zemel, G., Darcy, M. D., Haskal, Z. J.,
McKusick, M. A., Greenfield, A. J.
Multicenter Investigation of the Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic
Shunt in Management of Portal Hypertension.
Radiology 196 (1995) 335-340

24. Cottone, M., D'Amico, G., Maringhini, A., Amuso, M., Sciarrino, E., Traina, M., Marceno, M. P., Fuso, G., Dardanoni, G., Pagliaro, L.
Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices.
J. Ultrasound. Med. 5 (1986) 189-192
25. Cramer, B. M., Mackowski, J., Jahnke, T.
US-Doppler-Führungsdraht.
Radiologe 34 (1994) 496-503
26. D'Amico, G., Pagliaro, L., Bosch, J.
The Treatment of Portal Hypertension: A Meta-Analytic Review.
Hepatology 22 (1995) 332-354
27. DiFebo, C., Siringo, S., Vacirca, M., Santoro, P., Merighi, S., Mustafa, A., Barbara, L.
Somatostatin and urgent sclerotherapy in active oesophageal bleeding.
Gastroenterology 100 (1990) 583A
28. Doucette, J. W., Corl, P. D., Payne, H. M., Flynn, A. E., Goto, M., Nassi, M., Segal, J.
Validation of a Doppler Guide Wire for Intravascular Measurement of Coronary Artery Flow Velocity.
Circulation 85 (1992) 1899-1911
29. Eriksson, L. S., Law, D., Wahrov, J.
Influence of somatostatin in splanchnic haemodynamics in patients with liver cirrhosis.
Clin. Physiol. 4 (1984) 5-11
30. Estler, C.-J. (Hrsg.)
Pharmakologie und Toxikologie. Lehrbuch für Mediziner, Veterinärmediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1995, 4. Auflage
31. Fenyves, D., Pomier-Layrargues, G., Willems, B., Côté, J.
Intrahepatic Pressure Measurement: Not an Accurate Reflection of Portal Vein Pressure.
Hepatology 8 (1988) 211-216
32. Fisher, A. J., Paulson, E. K., Kliwer, M. A., DeLong, D. M., Nelson, R. C.
Doppler Sonography of the Portal Vein and Hepatic Artery: Measurement of a Prandial Effect in Healthy Subjects.
Radiology 207 (1998) 711-715
33. Freedman, A.M., Sanyal, A.J., Tisnado, J., Cole, P.E., Shiffman, M.L., Leketic, V.A., Purdum, P.P., Darcy, M.D., Posner, M.P.
Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review.
Radiographics 13(6) (1993) 1185-1210
34. Freeman, J. G., Record, C. O.
The effect of long-acting somatostatin analogue on portal and systemic haemodynamics in cirrhosis.
Aliment. Pharmacol. Ther. 2 (1988) 451-459
35. Ganger, D. R., Matalon, T. A., Jensen, D. M., Patel, S. K., Brunner, M., Rosenblate, H., Siliunas, D.
Tranjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): efficacy, complications and significance of the learning experience [Abstract].
Hepatology 16 (Suppl.) (1992) 240A

36. Garcia-Tsao, G., Groszmann, R. J., Fisher, R. L., Conn, H. O., Atterbury, C. E., Glickmann, M.
Portal pressure, presence of gastrointestinal varices and variceal bleeding.
Hepatology 5 (1985) 419-424
37. Garden, O. J., Carter, D. C.
Ballon tamponade and vasoactive drugs in the control of acute variceal haemorrhage.
Baillieres Clin. Gastroentrol. 6 (1992) 451-463
38. Gaudin, C., Moreau, R., Champigneulle, B., Soubrane, O., Kleber, G., Lebrec, D.
Short-term cardiovascular effects of somatostatin in patients with cirrhosis.
Liver 15 (1995) 236-241
39. Götzsche, P. C., Gjørup, I., Bonnen, H., Brahe, N. E. B., Becker, U, Burcharth, F.
Somatostatin versus placebo in bleeding oesophageal varices: randomized trial and meta-analysis.
B. M. J. 310 (1995) 1495-1498
40. Grace, N. D., Groszmann, R. J., Garcia-Tsao, G., Burroughs, A. K., Pagliaro, L., Makuch, R. W., Bosch, J., Stiegmann, G. V., Henderson, J. M., De Franchis, R., Wagner, J. L., Conn, H. O., Rodes, J.
Portal Hypertension and Variceal Bleeding: An AASLD Single Topic Symposium
Hepatology 28 (1998) 868-880
41. Graham, D. Y., Smith, J. L.
The course of patients after variceal hemorrhage.
Gastroenterology 80 (1981) 800-809
42. Groszmann, R. J., Bosch, J., Grace, N. D., Conn, H. O., Garcia-Tsao, G., Navasa, M., Alberts, J., Rodes, J., Fischer, R., Bermann, M., Rofe, S., Patrick, M., Lerner, E.
Hemodynamic Events in a Prospective Randomized Trial of Propranolol Versus Placebo in the Prevention of a First Variceal Hemorrhage.
Gastroenterology 99 (1990) 1401-1407
43. Gunshefski, L. A., Rifley, W. J., Slattery, D. W., Schiffini, J. J., Hartsuck, M., Little, A. G.
Somatostatin stimulation of the normal esophagus.
Am. J. Surg. 163 (1992) 59-62
44. Haag, K., Ochs, A., Deibert, P., Siegerstetter, V., Hauenstein, K. H., Berger, E., Gerok, W., Langer, M., Rössle, M.
Portale Hämodynamik, Leberfunktion und klinischer Verlauf nach TIPSS.
Radiologe 34 (1994) 183-186
45. Häring, R., Zilch, H. (Hrsg.)
Chirurgie
Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1997, 4. Auflage
46. Hauenstein, K., Vinee, P., Haag, K., Ochs, A., Rössle, M.
PalmaZ Stent versus Wallstent for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Results of a Prospective Randomized Study in 90 Patients.
Radiology 193(P) (1995) 166
47. Heberer, G., Köle, W., Tscherne, H. (Hrsg.)
Chirurgie und angrenzende Gebiete
Springer-Verlag, Berlin, 1993, 6. Auflage
48. Herold, G.
Innere Medizin
Köln, 1998

49. Holstege, A.
Medikamentöse Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung bei portaler Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 119 (1994) 914-922
50. Holstege, A., Palitzsch, K.-D., Schölmerich, J.
The Role of Drug Treatment in Variceal Bleeding.
Digestion 55 (1994) 1-12
51. Imperiale, T. F., Teran, J. C., McCullough, A. J.
A Meta-Analysis of Somatostatin versus Vasopressin in the Management of Acute Esophageal Variceal Hemorrhage.
Gastroenterology 109 (1995) 1289-1294
52. Jalan, R., Hayes, P. C.
Eine randomisierte Studie zum Vergleich von tranjugulärem intrahepatischem portosystemischem Stent-Shunt mit der Gummibandligatur in der Verhütung der Rezidivblutung aus Ösophagusvarizen.
Hepatology 26 (1997) 1115-1122
53. Jalan, R., Hayes, P. C., Redhead, D. N.
Shunt Insufficiency After TIPSS.
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 21 (1998) 187-188
54. Jaspán, J., Polonsky, K., Lewis, M., Moossa, A. R.
Reduction in Portal Vein Blood Flow by Somatostatin.
Diabetes 28 (1979) 888-892
55. Jenkins, S. A.
Emerging Differences in the Therapeutic Efficacy of Somatostatin and Octreotid in Gastroenterology and Surgery
Medi Media Asia Verlag, Hong Kong, 1996
56. Jenkins, S. A., Baxter, J. N., Corbett, W. A., Shields, R.
Effects of a somatostatin analogue SMS 201-995 in hepatic haemodynamics in the pig and on intravariceal pressure in man.
Br. J. Surg. 72 (1985) 1009-1012
57. Jenkins, S. A., Baxter, J. N., Rennie, M. J.
Acute and long-term treatment of oesophageal varices. Use of somatostatin and octreotid in the control of the acute variceal bleeding and oesophageal varices.
British Journal of Intensive Care (1993)
58. Jenkins, S. A., Ellenbogen, S., Baxter, J. N., Critchley, M., Grime, J. S., Shields, R.
Sandostatin in the long-term management of portal hypertension – a preliminary prospective randomised trial.
Gut 32 (1991) 838A
59. Kauffmann, G. W., Richter, G. M.
Gefäßintervention
Springer-Verlag, Berlin, 1994
60. Keller, U., Sonnenberg, G. E., Kayasseh, L., Gyr, K., Perruchoud, A.
Dosisabhängigkeit der Wirkung von Somatostatin auf die splanchnische Durchblutung beim Menschen.
Schweiz. med. Wschr. 109 (1979) 595-596
61. Kleber, G., Sauerbruch, T.
Risk indicators of variceal bleeding.
Z. Gastroenterol. 26 (1988) 19-23

62. Kleber, G., Sauerbruch, T., Fischer, G., Paumgartner, G.
Somatostatin does not reduce oesophageal variceal pressure in liver cirrhotics.
Gut 29 (1988) 153-156
63. Klein, C.-P.
Neue Ergebnisse in der medikamentösen Akut- und Langzeittherapie des
Pfortaderhochdrucks bei Leberzirrhosen.
Med. Welt 37 (1986) 1434-1436
64. Koch, G., Rigler, B., Tentzeris, M., Schuy, S., Sakulin, M., Schmidt-Kloiber, H.
Der intrahepatische porto-cavale Shunt.
Langenbecks Arch. Chir. 333 (1973) 237-244
65. Kravetz, D., Bosch, J., Arderiu, M. T., Pizcueta, M. P., Casamitjana, R., Rivera, F.,
Rodes, J.
Effects of somatostatin on splanchnic haemodynamics and plasma glucagon in portal
hypertensive rats.
Am. J. Physiol. 254 (1988) G322-G328
66. Krulich, L., Dharwal, A., McCann, S.
Stimulatory and inhibitory of purified hypothalamic extracts on growth hormone
release from rat pituitary in vitro.
Endocrinology 83 (1968) 783-790
67. LaBerge, J. M., Ring, E. J., Lake, J. R.
Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS): preliminary results in 25
patients.
J. Vasc. Surg. 16 (1992) 258-267
68. Laine, L.
Ligation: Endoscopic treatment of choice for patients with bleeding esophageal
varices?
Hepatology 22 (1995) 663-665
69. Laine, L., Cook, D.
Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal
bleeding. A meta-analysis.
Ann. Intern. Med. 123 (1995) 280-287
70. Latimer, J., Bawa, S. M., Rees, C. J., Hudson, M., Rose, J. D. G.
Patency and Reintervention Rates During Routine TIPSS Surveillance.
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 21 (1998) 234-239
71. Lebec, D., Fleury, P., Rueff, B., Nahum, H., Benhamou, J. P.
Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in
alcoholic cirrhosis.
Gastroenterology 79 (1980) 1139-1144
72. Mastai, R., Bosch, J., Navasa, M., Silva, G., Kravetz, D., Bruix, J., Viola, C., Rodés,
J.
Effect of continuous infusion and bolus injections of somatostatin (SMT) on splanchnic
blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in patients with portal
hypertension. Comparison with vasopressin.
J. Hepatol. 3 (Suppl) (1986) 53A
73. McCormick, P. A., Jenkins, S. A., McIntyre, N., Burroughs, A. K.
Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis.
Gut 36 (1995) 100-103

74. Merkel, C., Gatta, A., Zuin, R., Finucci, G. F., Nosadini, R., Ruol, A.
Effect of Somatostatin on Splanchnic Hemodynamics in Patients with Liver Cirrhosis and Portal Hypertension.
Digestion 32 (1985) 92-98
75. Mühlendorfer, S. M., Ell, C.
Therapie der akuten Blutung von Ösophagus- und Magenvarizen.
Chir. Gastroenterol. 12 (1996) 289-294
76. Naylor, S. L.
Polymorphic human somatostatin gene is located on chromosome 3.
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 80 (1983) 2686-2689
77. Nevens, F., Sprengers, D., Fevery, J.
The effect of different doses of a bolus injection of somatostatin combined with a slow infusion on transmural oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis.
J. Hepatol. 20 (1994) 27-31
78. Nicholson, G., Sampson, C., Woodhouse, C. E.
Serum-gastrin after portal-systemic shunting (lett.).
Lancet 2 (1976) 1300
79. Nöldge, G., Richter, G. M., Roeren, T., Brado, M.
Der transjuguläre intrahepatischen portosystemische Stentshunt (TIPSS). Technik der Implantation.
Radiologe 34 (1994) 168-173
80. Otto, G., Datsis, K., Richter, G., Senninger, N., Theilmann, L., Herfarth, C.
Lebertransplantation nach chirurgischem Shunt oder nach transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Stentshunt.
Radiologe 34 (1994) 187-190
81. Otto, G., Post, S.
Shuntchirurgie bei portaler Hypertension. Pathophysiologie und Indikationsstellung.
Radiologe 34 (1994) 191-195
82. Palmaz, J. C., Garcia, F., Sibbitt, R. R., Tio, F. O., Kopp, D. T., Schwesinger, W., Lancaster, J. L., Chang, P.
Expandable intrahepatic portocaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension.
A. J. R. 147 (1986) 1251-1254
83. Palmaz, J. C., Sibbitt, R. R., Reuter, S. R., Garcia, F., Tio, F. O.
Expandable intrahepatic shunt stents: early experience in the dog.
A. J. R. 145 (1985) 821-825
84. Peters, P. E., Nöldge, G.
Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stentshunt (TIPSS). Ein neues Konzept in der Behandlung der Ösophagusvarizenblutung bei portaler Hypertension.
Radiologe 34 (1994) 157
85. Planas, R., Quer, J. C., Boix, J., Canet, J., Armengol, M., Cabre, E., Pintanel, T., Humbert, P., Oller, B., Broggi, M. A., Gassull, M. A.
A prospective randomised trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding.
Hepatology 20 (1994) 370-375
86. Polak, J. F.
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Building on Experience.
Radiology 196 (1995) 306-307

87. Pradyrol, L., Jornvuall, H., Mutt, V., Ribert, A.
N.terminally extendet somatostatin; the primary structure of somatostatin 28.
FEBS Letters 109 (1980) 55-58
88. Raptis, S., Zoupas, C.
Somatostatin not helpful in bleeding esophageal varices.
New Engl. J. Med. 300 (1979) 736-737
89. Ready, J. B., Robertson, A. D., Goff, J. S., Rector, W. G.
Assessment of the Risk of Bleeding From Esophageal Varices by Continuous
Monitoring of Portal Pressure.
Gastroenterology 100 (1991) 1403-1410
90. Rector Jr., W. G., Redeker, A. G.
Direct Transhepatic Assessment of Hepatic Pressure and Direction of Flow Using a
Thin Needle in Patients With Cirrhosis and Budd-Chiari Syndrome.
Gastroenterology 86 (1984) 1395-1399
91. Redeker, A. G., Geller, H. M., Reynolds, T. B.
Hepatic Wedge Pressure, Blood Flow, Vascular Resistance and Oxygen Consumption
in Cirrhosis Before and After End-to-Side Portocaval Shunt.
New Engl. J. Med. 274 (13) (1966) 706-710
92. Reich, M., Olumide, F., Jorgensen, E., Eiseman, B.
Experimental Cryoprobe Production of Intrahepatic Portocaval Shunt.
Journal of Surgical Research 23 (1977) 14-18
93. Richter, G. M., Nöldge, G., Palmaz, J. C., Rössle, M.
The Tranjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt (TIPSS): Resuts of a Pilot
Study.
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 13 (1990) 200-207
94. Richter, G. M., Nöldge, G., Palmaz, J. C., Rössle, M., Siegerstetter, V., Franke, M.,
Gerok, W., Wenz, W., Farthman, E.
Transjugular Intrahepatic Portocaval Stent Shunt: Preliminary Clinical Results.
Radiology 174 (1990) 1027-1030
95. Richter, G. M., Nöldge, G., Roeren, T., Kauffmann, G. W., Palmaz, J. C.
Historische und konzeptionelle Aspekte von TIPSS.
Radiologe 34 (1994) 158-163
96. Richter, G. M., Palmaz, J. C., Nöldge, G., Rössle, M., Siegerstetter, V., Franke, M.,
Wenz, W.
Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS). Eine neue
nichtoperative, perkutane Methode.
Radiologe 29 (1989) 406-411
97. Richter, G. M., Roeren, T., Brado, M., Nöldge, G., Kauffmann, G. W.
Langzeitergebnisse nach TIPSS mit dem Palmaz-Stent.
Radiologe 34 (1994) 178-182
98. Riede, U.-N., Schaefer, H.-E. (Hrsg.)
Allgemeine und spezielle Pathologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, 4. Auflage
99. Ring, E. J., Lake, J. R., Roberts, J. P., Gordon, R. L., LaBerge, J. M., Read, A. E.,
Sterneck, M R., Ascher, N. L.
Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding
before liver transplantation.
Ann. Intern. Med. 116 (1992) 304-309

100. Rösch, J., Hanafee, W. N., Snow, H.
Transjugular Portal Venography and Radiologic Portocaval Shunt: An Experimental Study.
Radiology 92 (1969) 1112-1114
101. Rösch, J., Uchida, B. T., Putnam, J. S., Buschmann, R. W., Law, R. D., Hershey, A. L.
Experimental Intrahepatic Portocaval Anastomosis: Use of Expandable Gianturco Stents.
Radiology 162 (1987) 481-485
102. Rössle, M.
Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) – Indikation und Ergebnisse.
Z Gastroenterol 35 (1997) 505-515
103. Rössle, M., Blum, H. E.
Randomisierte Studie des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts im Vergleich zu endoskopischer Sklerotherapie plus Propranolol zur Verhinderung der Rezidivblutung aus Ösophagusvarizen.
Lancet 349 (1997) 1043-1049
104. Rössle, M., Haag, K., Nöldge, G., Richter, G., Wenz, W., Farthman, E., Gerok, W.
Hämodynamische Konsequenzen der portalen Decompression: Welches ist der optimale Shunt?
Z. Gastroenterol. 28 (1990) 630-634
105. Rössle, M., Haag, K., Ochs, A., Sellinger, M., Nöldge, G., Perarnau, J.-M., Berger, E., Blum, U., Gabelmann, A., Hauenstein, K. H., Langer, M., Gerok, W.
The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt Procedure For Variceal Bleeding.
New Engl. J. Med. 330 (1994) 165-171
106. Rössle, M., Nöldge, G., Parana, J. M.
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): experience with an improved technique [Abstract].
Hepatology 14 (1991) 96A
107. Rote Liste Service GmbH Frankfurt/Main (Hrsg.)
Rote Liste 1999
Editio Cauter Verlag, Aulendorf, 1999
108. Rousseau, H., Vinel, J.-P., Bilbao, J. I., Longo, J. M., Macqin, P., Zozoya, J. M., Garcia-Villareal, L., Coustet, B., Railhac, N., Railhac, J.-J., Alvarez-Cienfuegos, J., Prieto, J., Joffre, F., Pascal, J.-P.
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Using the Wallstent Prosthesis: A Follow-Up Study.
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 17 (1994) 7-11
109. Saeed, Z. A.
Endoscopic therapy of bleeding esophageal varices: Ligation is still the best.
Gastroenterology 110 (1996) 635-638
110. Sanyal, A. J., Freedman, A. M., Luketich, V. A.
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and pathophysiology of portal hypertension (PH): endoscopic, radiologic and biochemical correlations [Abstract 254].
Am. J. Gastroenterol. 87 (1992) 1305

111. Sarfeh, I. J., Rypins, E. B., Raiszadeh, M., Milne, N., Conroy, R. M., Lyons, K. P.
Serial Measurement of portal hemodynamics after partial portal decompression.
Surgery 100 (1986) 52-58
112. Sarin, S. K., Sethi, K. K., Nanda, R.
Measurement and correlation of wedged hepatic, intrahepatic, intrasplenic and intravariceal pressures in patients with cirrhosis of liver and non-cirrhosis portal fibrosis.
Gut 28 (1987) 260-266
113. Schmidt, R. F., Thews, G. (Hrsg.)
Physiologie des Menschen
Springer-Verlag, Berlin, 1995, 26. Auflage
114. Schneider, B., Lackner, K.
Einfluß von Triglycyl-Lysin-Vasopressin und Labetalol auf den Pfortaderdruck: Ergebnisse einer Studie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ösophagusvarizenblutung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 111(16) (1986) 611-615
115. Scholz, H., Schwabe, U. (Hrsg.)
Taschenbuch der Arzneibehandlung. Angewandte Pharmakologie
Govi Verlag, Frankfurt, 1997, 11. Auflage
116. Schumpelick, V., Bleese, N. M., Mommsen, U.
Chirurgie
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1994, 3. Auflage
117. Shahi, H. M., Sarin, S. K.
Prevention of First Variceal Bleed: An Appraisal of Current Therapies.
A. J. G. 93 (1998) 2348-2358
118. Shields, R., Jenkins, R. A., Baxter, J. N., Kingsnorth, A. N., Ellenbogen, S., Makin, C. A., Gilmore, I., Morris, A. I., Ashby, D., West, C. A.
A prospective randomised controlled trial comparing the efficacy of somatostatin with injection sclerotherapy in the control of bleeding oesophageal varices.
J. Hepatol. 16 (1992) 128-137
119. Siegenthaler, W. (Hrsg.)
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, 7. Auflage
120. Siegenthaler, W., Kaufmann, W., Hornbostel, H., Waller, H. D. (Hrsg.)
Lehrbuch der inneren Medizin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, 3. Auflage
121. Siegerstetter, V., Krause, T., Rössle, M., Haag, K., Ochs, A., Hauenstein, K.-H., Moser, H. E.
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Thrombogenicity in stents and its effect on shunt patency.
Acta Radiologica 38 (1997) 558-564
122. Siewert, J. R. (Hrsg.)
Chirurgie
Springer-Verlag, Berlin, 1998, 6. Auflage
123. Silva, G., Navasa, M., Bosch, J., Chesta, J., Pizcueta, M. P., Casamitjana, R., Rivera, F., Rodès, J.
Hemodynamic Effects of Glucagon in Portal Hypertension.
Hepatology 11 (1990) 668-673

124. Sonnenberg, G. E., Keller, U., Perruchoud, A., Burckhardt, D., Gyr, K.
Effect of Somatostatin on Splanchnic Hemodynamics in Patients with Cirrhosis of the Liver and in Normal Subjects.
Gastroenterology 80 (1981) 526-32
125. Sung, J. J., Chung, S. C., Lai, C. W., Chan, F. K., Leung, J. W., Yung, M.-Y., Kassianides, C., Li, A. K.
Octreotid infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage.
Lancet 342 (1993) 637-641
126. Sung, J. J., Chung, S. C., Yung, M. Y., Lai, C. W., Lau, J. Y., Lee, Y. T., Leung, V. K., Li, M. K., Li, A. K.
Prospective randomised study of effect of octreotid on rebleeding from esophageal varices after endoscopic ligation.
Lancet 346 (1995) 1666-1669
127. Tesdal, I. K., Jaschke, W., Bühler, M., Adamus, R., Filser, T., Holm, E., Georgi, M.
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting (TIPS) with Balloon-Expandable and Self-Expanding Stents: Technical and Clinical Aspects After 3¹/₂ Years Experience.
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 20 (1997) 29-37
128. Theilmann, L., Sauer, P.
Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt (TIPSS). Indikation und postoperatives Management.
Radiologe 34 (1994) 164-167
129. Theilmann, L., Sauer, P.
Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt (TIPSS). Ergebnisse und Komplikationen.
Radiologe 34 (1994) 174-177
130. Tyden, G., Samnegard, H., Thulin, L., Muhrbeck, O., Efendic, S.
Circulatory Effects of Somatostatin in Anesthetized Man.
Acta Chir. Scand. 145 (1979) 443-446
131. Viallet, A., Marleau, D, Huet, M., Martin, F., Farley, A., Villeneuve, J. P., Lavoie, P.
Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension: relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient.
Gastroenterology 69 (1975) 1297-1300
132. Vlavianos, P., Gimson, A. E., Westaby, D., Williams, R.
Ballon tamponade in variceal bleeding: Use and misuse.
B. M. J. 298 (1989) 1158
133. Vorobioff, J., Picabea, E., Villavicencio, R., Puccini, V., Rossi, O., Bordato, I., Audan, M.
Acute and chronic hemodynamic effects of propranolol in unselected cirrhotic patients.
Hepatology 7 (1987) 648-653
134. Walker, S., Kreichgauer, H.-P., Bode, J. C.
Terlipressin vs. Somatostatin in Bleeding Esophageal Varices: A Controlled, Double-blind Study.
Hepatology 15 (1992) 1023-1030
135. Weigert, N.
Regulation der Gastrinfreisetzung – Neue Mediatoren für ein altes Hormon.
München, 1996

136. Yates, J., Nott, D. M., Kynaston, H., Davies, N., Jin Lai, L., Billington, D., Shields, R., Jenkins, S. A.
Hypovolaemia and reperfusion in portal hypertension: effects of somatostatin, octreotid and vasopressin.
Br. J. Surg. 81 (1994) 747-771
137. Yates, J., Nott, D., Ellenbogen, S., Billington, D., Cooke, T., Jenkins, S. A., Shields, R.
Effect of constant infusion of somatostatin, sandostatin, and vasopressin on portal pressure and collateral blood flow in portal hypertensive rats.
Gut 30 (1989) 1498A
138. Zemel, G., Katzen, B. T., Becker, G. J., Benenati, J. F., Sallee, D. S.
Percutaneous transjugular shunt.
J. A. M. A. 226 (1991) 390-393

8 Danksagungen

An dieser Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hermann Berger, für die Überlassung des Themas. Er hat als Leiter der Abteilung für Interventionelle Radiologie der Technischen Universität München den Anstoß zu dieser Promotion gegeben und mich bei meiner Arbeit freundlich unterstützt.

Mein Dank gebührt Herrn Privatdozent Dr. Norbert Weigert, ehemals Oberarzt der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München, jetzt Chefarzt der I. Medizinischen Klinik des Klinikums St. Elisabeth in Straubing, der mit wertvollen Ratschlägen, zahlreichen Anregungen und wohlmeinender Kritik wesentlich am Zustandekommen dieser Arbeit mitgewirkt hat.

Ich danke Herrn Dr. Wolfgang Weiss, Oberarzt am Institut für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München, für die überaus engagierte und konstruktive Hilfe und für die geduldige Betreuung. Seine intensive Unterstützung hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich bedanke mich bei Frau Christine Herder, die als medizinisch-technische Assistentin an meiner Arbeit mitgewirkt hat.

Des weiteren sei Frau Dipl.-Math. Raimonde Busch vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die Beratung bei der Datenauswertung gedankt.

Schließlich möchte ich meinen Eltern Margarete und Walter Egelhof Danke sagen für ein von materiellen Sorgen freies Studium. Sie haben mich während meiner Ausbildung mit Kritik, Lob und Anerkennung immer unterstützend begleitet.