
Pfortaderhochdruck

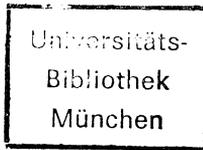
Herausgeber

K.-J. Paquet (Bad Kissingen), *J. Schölmerich* (Regensburg)

195 Abbildungen (28 farbig) und 105 Tabellen, 1994

KARGER

Basel · Freiburg · Paris · London · New York · New Delhi · Bangkok · Singapore · Tokyo · Sydney



Dosierungsangaben von Medikamenten

Autoren und Verlag haben alle Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, daß Auswahl und Dosierungsangaben von Medikamenten im vorliegenden Text mit den aktuellen Vorschriften und der Praxis übereinstimmen. Trotzdem muß der Leser im Hinblick auf den Stand der Forschung, Änderungen staatlicher Gesetzgebungen und den ununterbrochenen Fluß neuer Forschungsergebnisse bezüglich Medikamentenwirkung und Nebenwirkungen darauf aufmerksam gemacht werden, daß unbedingt bei jedem Medikament der Packungsprospekt konsultiert werden muß, um mögliche Änderungen im Hinblick auf Indikation und Dosis nicht zu übersehen. Gleiches gilt für spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen. Ganz besonders gilt dieser Hinweis für empfohlene neue und/oder nur selten gebrauchte Wirkstoffe.

Alle Rechte vorbehalten.

Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikation oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form mit mechanischen oder elektronischen Mitteln (einschließlich Fotokopie, Tonaufnahme und Mikrokopie) reproduziert oder auf einem Datenträger oder einem Computersystem gespeichert werden.

- © Copyright 1994 by S. Karger GmbH, Postfach, D-79095 Freiburg, und
S. Karger AG, Postfach, CH-4009 Basel
Printed in Germany on acid-free paper by Freiburger Graphische Betriebe
ISBN 3-8055-5659-4

Inhalt

Vorwort	IX
---------------	----

Pathologie und Pathophysiologie

Klinge, O. (Kassel): Die pathologische Anatomie der portalen Hypertension	1
Hirner, A.; Decker, D. (Bonn): Arterio-portale Fistelbildungen als Ursache der portalen Hypertension	34
Lebrec, D. (Clichy, Frankreich): Die Hämodynamik der portalen Hypertension	40
Holstege, A. (Regensburg): Ätiologie und Pathogenese der portalen Hypertension ...	57
Henderson, J.M. (Cleveland, OH, USA): Die Rolle der Splenomegalie bei portaler Hypertension	78
Daif, W.; Raible, A.; Jaschonek, K. (Tübingen): Gestörte Gerinnung bei portaler Hypertension	84
Gerbes, A.L. (München): Pathophysiologie des Aszites bei Leberzirrhose	98
Ferenci, P. (Wien, Österreich): Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie...	110
Glaser, J.; Pausch, J. (Kassel): Endokrine Störungen bei chronischen Lebererkrankungen und portaler Hypertension	121

Diagnostik – Hämodynamische und radiologische Untersuchungen

Staritz, M. (Mainz): Einführung	132
Lebrec, D. (Clichy, Frankreich): Der Lebervenenendruck	134
Lackner, K.; Schneider, B. (Bonn): Perkutane transhepatische Portographie	144
Staritz, M.; Meyer zum Büschenfelde, K.-H. (Mainz): Varizendruckmessung durch direkte und indirekte Methoden	151
García-Pagán, J.C.; Feu, F.; Bosch, J. (Barcelona, Spanien): Der Blutfluß in der Vena azygos	162
Haag, K.; Krause, Th. (Freiburg): Nichtinvasive Methoden zur Druck- und Flußmessung (Sonographie, Dopplersonographie, Kernspintomographie, Isotopenstudien)	172

Mildenberger, P.; Thelen, M. (Mainz): Radiologische Methoden	185
Paquet, K.-J. (Bad Kissingen); Zöckler, C. E. (Bad Oeynhausen): Häodynamische Diagnostik in der Selektion zur elektiven Shunt-Operation	202

Klinik

Leser, H.-G. (Regensburg): Intrahepatische portale Hypertension (Leberzirrhose, Leberfibrose, Schistosomiasis, noduläre regeneratoische Hyperplasie, seltene Ursachen)	210
Schweizer, P. (Tübingen): Der prähepatische Pfortaderhochdruck im Kindesalter	218
Henderson, J. M. (Cleveland, OH, USA): Prähepatischer Block im Erwachsenenalter	233
Köllinger, M. (Regensburg): Budd-Chiari-Syndrom	240
Ochs, A. (Freiburg): Klinische Manifestationen der portalen Hypertension	249
Schölmerich, J. (Regensburg): Aszites: Klinik und Diagnostik	267
Rössle, M. (Freiburg): Hepatische Enzephalopathie – Klinik und Diagnostik	276

Ösophagusvarizenblutung – Blutungsquellen

Kitano, S.; Sugimachi, K. (Fukuoka, Japan): Anatomie der Ösophagusvarizen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Blutungsneigung	285
Sauerbruch, T.; Kleber, G. (München): Gastrointestinale Blutung bei portaler Hypertension	290
D'Amico, D. F.; Frego, M.; Bianchera, G. (Padua, Italien): Hypertensive Gastropathie, Mallory-Weiss-Syndrom und andere Blutungsquellen	297

Therapie der akuten Blutung

Sauerbruch, T. (München): Medikamentöse Behandlung der akuten Varizenblutung ..	309
Fleig, W. E. (Erlangen und Ulm); Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Sklerosierungstherapie von Ösophagusvarizen	315
Lackner, K.; Schneider, B. (Bonn): Therapie der Ösophagusvarizenblutung durch perkutane, transhepatische Embolisation	323
Häring, R.; Karavias, Th.; Germer, Chr. Th. (Berlin-Steglitz): Die portokavale Anastomose als Notoperation bei massiver Ösophagusvarizenblutung	331
Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Die gastroösophageale Diskonnektion und andere Venensperreverfahren als Notoperationen bei der Ösophagus- und Magenvarizenblutung	347
Thuluvath, P. J.; Westaby, D. (London, Großbritannien): Maßnahmen bei akuter Ösophagusvarizenblutung – eine Strategie	355

Primäre Prophylaxe

Paquet, K.-J. (Bad Kissingen); Schölmerich, J. (Regensburg): Begründung der Primärprophylaxe	369
----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Fleig, W. E. (Erlangen): Primäre Prophylaxe: Medikamentöse Therapie	378
Sauerbruch, T. (München): Sklerosierungstherapie zur Prophylaxe der ersten Blutung	386
Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Operative Maßnahmen	390

Rezidivblutungsprophylaxe

Schölmerich, J. (Regensburg); Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Begründung der Rezi- divprophylaxe	393
Lebrec, D. (Clichy, Frankreich): Medikamentöse Therapie	397
Schneider, B. (Bonn): Veränderungen des transhepatisch gemessenen Pfortader- drucks unter Terlipressin, Terlipressin und Glyceroltrinitrat und Somatostatin beim Leberzirrhotiker mit Pfortaderhochdruck und Zustand nach Ösophagusva- rizenblutung	408
Fleig, W. E.; Lotterer, E.; Hahn, E. G. (Erlangen): Sklerotherapie	412
Rössle, M.; Nöldge, G. (Freiburg): Der transkutane intrahepatische Stent-Shunt (TIPSS)	421
Hirner, A. (Bonn); Zöckler, C. E. (Bad Oeynhausen): Operative Therapie – Histori- scher Abriß und heutiger Stand	432
Schölmerich, J. (Regensburg); Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Verfahrenswahl	446

Operative Verfahren

Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Hämodynamik vor und nach Shunt-Operationen bei Leberzirrhotikern mit portaler Hypertension	455
Stegmüller, K. W. (Mainz): Die portokavale Anastomose	467
Esser, G. (Mönchengladbach): Die splenorenale Anastomose nach Linton	480
Henderson, J. M. (Cleveland, OH, USA): Distaler splenorener Shunt	493
Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Englumiger mesokavaler und portokavaler Shunt	503
Paquet, K.-J. (Bad Kissingen); Zöckler, C. E. (Bad Oeynhausen); Denck, H. (Wien, Österreich): Ausweichverfahren bzw. seltene Shuntformen	511
Lerut, J.; Gigot, J. F.; Claeys, N., et al. (Brüssel, Belgien): Langzeitergebnisse einer prospektiven Studie zur Arterialisierung der Pfortader in Verbindung mit einem portokavalen Shunt	524
Johnston, G. W. (Belfast, Nordirland): Ösophageale Transsektion und subdiaphrag- matische Devaskularisierung	535
Futagawa, S.; Nishimura, Y.; Oura, S., et al. (Tokyo, Japan): Die Sugiura-Futagawa- Operation bei Ösophagusvarizen und andere Nicht-Shuntoperationen	543
Orozco, H.; Mercado, M. A. (Mexico City, Mexiko): Die Sugiura-Futagawa-Opera- tion: Erfahrungen aus Mexiko	555
Vons, C.; Franco, D. (Clamart, Frankreich): Mesokavaler und mesoatrialer Shunt bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom	566
Senning, Å. (Zürich, Schweiz): Hepatoatriale Anastomose beim Budd-Chiari-Syn- drom	579

Aszites

Frick, E. (Regensburg): Therapie des Aszites – konservativ	586
Zühlke, H. (Koblenz); Häring, R. (Berlin-Steglitz): Therapie des Aszites – chirurgisch	596

Hepatische Enzephalopathie

Maier, K. P. (Esslingen und Tübingen): Therapie der hepatischen Enzephalopathie ..	608
Schomerus, H. (Rotenburg/Wümme): Therapie der hepatischen portosystemischen Enzephalopathie	618

Sonderthemen

Karavias, Th. (Berlin-Steglitz); Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Ambulante Nachsorge nach Sklerosierungen, Shunt- und Venensperroperationen bei Zirrhosekranken ..	622
Böcker, K. H. W.; Manns, M. P. (Hannover): Portale Hypertension und akutes Leberversagen	634
Zornig, C.; Broelsch, Ch. E. (Hamburg-Eppendorf): Portale Hypertension – Indikationen zur Lebertransplantation	646
Pausch, J. (Kassel): Behandlung der Leberinsuffizienz in der Praxis	654
Zöckler, C. E. (Bad Oeynhausen); Paquet, K.-J. (Bad Kissingen): Ethische Probleme bei der Indikation zu konservativen und chirurgischen Maßnahmen	664
Sachwortverzeichnis	670

Pathophysiologie des Aszites bei Leberzirrhose

Alexander L. Gerbes

Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, Universität München, BRD

Die Vorstellungen zur Regulation des Wasser- und Volumenhaushaltes im allgemeinen und das Verständnis der Pathophysiologie der Volumenregulation und Aszitesbildung bei Leberzirrhose im speziellen sind in zunehmendem Maße komplexer geworden [1–8]. Verschiedene Theorien wurden erarbeitet, um die Aszitesbildung bei Leberzirrhose zu erklären: Die «Underfilling»-, die «Overflow»- und unlängst die «Vasodilatation»-Theorie [9].

Die «Underfilling»-Theorie

Nach der klassischen «Underfilling»-Theorie [10] führt die Bildung von Aszites zu einer Verminderung des zentral effektiven Blutvolumens und dann über neurohumorale Veränderungen zu einer renalen Natriumretention (Abb. 1). Durch die bei Leberzirrhose verminderte Albuminproduktion kommt es zu einer Verminderung des kolloidosmotischen Drucks. Der erhöhte Widerstand in den Lebergefäßen führt zu einer Erhöhung des hydrostatischen Drucks im portalen Kreislauf. Diese Veränderungen der Starlingschen Kräfte induzieren eine Extravasation im splanchnischen Kreislauf. Dies kann zunächst durch eine vermehrte lymphatische Rückresorption kompensiert werden, schließlich kommt es jedoch zu einem Überlaufen proteinreicher Flüssigkeit aus den Lebersinusoïden in den Peritonealraum und zum Auftreten von Aszites [11, 12]. Die Bildung von Aszites wie auch das Auftreten arterio-venöser Shunts [13] und die Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes [14] reduzieren das Plasmavolumen außerhalb der splanchnischen Zirkulation. Diese Verminderung des «effektiven» Blutvolumens (EBV) aktiviert Natrium-reti-

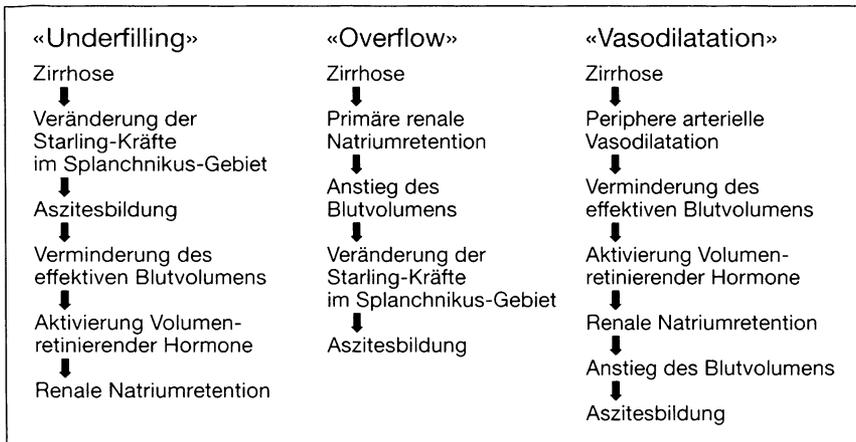


Abb. 1. Konzepte der Aszitesbildung.

nierende Hormonsysteme wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das sympathiko-adrenerge System und führt zu einer renalen Natriumretention. Aufgrund der oben dargelegten pathophysiologischen Veränderungen kann das derart vermehrte Volumen nicht zu einer Wiederauffüllung des EBV beitragen, sondern führt zur Bildung von Aszites im Sinne eines Circulus vitiosus.

Eine Schwierigkeit der «Underfilling»-Theorie besteht in der klaren Definition bzw. der Meßbarkeit des «effektiven» Blutvolumens. Der Begriff des «effektiven» Blutvolumens wurde eingeführt, um den Teil des Blutvolumens zu bezeichnen, der von volumenregulierenden Rezeptoren erfaßt wird [15]. Bislang konnte jedoch noch keine Übereinstimmung erzielt werden, ob Veränderungen dieses «effektiven» Volumens das arterielle Blutvolumen, das zentrale Blutvolumen oder beide betreffen. Das «effektive» Blutvolumen wurde definiert als die Differenz aus totalem Blutvolumen und dem Volumen der portalen Zirkulation [16] oder als das gesamte intrathorakale Blutvolumen [17]. Es konnte gezeigt werden, daß das derart definierte «effektive» Blutvolumen trotz eines um bis zu 30% gesteigerten Gesamtblutvolumens vermindert war [17–20]. Diese Veränderungen waren am ausgeprägtesten bei Patienten mit Aszites und weniger deutlich bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites.

Da Veränderungen des Gesamtblutvolumens vor allem das Niederdrucksystem betreffen [Übersicht siehe 21] scheint eine Rolle atrialer Volumenrezeptoren [22, 23] bei Zirrhose wahrscheinlich. Unlängst wurde

jedoch gezeigt [17, 20], daß bei Zirrhose normale Drücke im Niederdrucksystem aber ein verminderter aortaler Füllungsdruck vorherrschen können. Somit könnte den Barorezeptoren des Hochdrucksystems [24, 25] besondere Bedeutung als Sensoren des verminderten EBV zukommen.

Verschiedene hämodynamische und hormonale Veränderungen bei Zirrhose sind mit der «Underfilling»-Theorie vereinbar: 1. *Systemische Hämodynamik*: Patienten mit Aszites und in geringerem Maße auch Patienten ohne Aszites weisen im Vergleich zu Kontrollpersonen verminderten Blutdruck, erhöhte Pulsfrequenz und vermehrtes Herzminutenvolumen auf. Wie bereits erwähnt, ist das «effektive» Blutvolumen trotz eines Anstiegs des Gesamtblutvolumens vermindert. Der periphere Gefäßwiderstand ist reduziert [17, 26–29]. 2. *Splanchnische Hämodynamik*: Der portalvenöse Druck, der Blutfluß im Splanchnikusgebiet wie auch in der Vena azygos sind bei Zirrhose und insbesondere bei Patienten mit Aszites vermehrt, wohingegen der Blutfluß in den Lebervenen vermindert ist [17, 26–29]. 3. *Renale Hämodynamik*: Die Durchblutung der Nieren wie auch der Perfusionsdruck und die glomeruläre Filtrationsrate sind häufig vermindert, und es bestehen vermehrt renale arterio-venöse Shunts [30–31]. 4. *Neuro-humorale Veränderungen*: Mit zunehmender Dekompensation kommt es bei Leberzirrhose zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [28, 32, 33] und des sympathiko-adrenergen Systems, gemessen an der NoradrenalinKonzentration im Plasma [33, 34]. Die Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems könnte auf verschiedene Weise zur renalen Natriumretention beitragen: durch vermehrte Durchblutung iuxtamedullärer und verminderte Durchblutung kortikaler Nephrone [35], durch direkte Wirkungen am tubulären Epithel [36] und durch Stimulierung der renalen Reninsekretion [37]. 5. *Natriuretische Hormone*: Bereits vor Jahrzehnten wurde die Existenz eines «dritten Faktors» postuliert [38, 39]. Diese Substanz, vermutlich ein Peptid mit immunologischer Kreuzreaktivität zu Digoxin [40], ist jedoch bislang nicht hinreichend charakterisiert und quantifiziert worden. Daher konnte bisher die Theorie nicht bestätigt werden, wonach bei Leberzirrhose ein Mangel dieses natriuretischen Hormons besteht [41]. Unlängst wurden sogar erhöhte Konzentrationen von digoxinähnlichen immunoreaktiven Substanzen im Plasma und Urin von Patienten mit Lebererkrankungen gefunden [42]. Die Plasmakonzentrationen des ersten gut definierten natriuretischen Hormons, des atrialen natriuretischen Faktors (ANF), sind bei Leberzirrhose nicht vermindert [Übersicht bei 2]. Relativ zur Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration jedoch

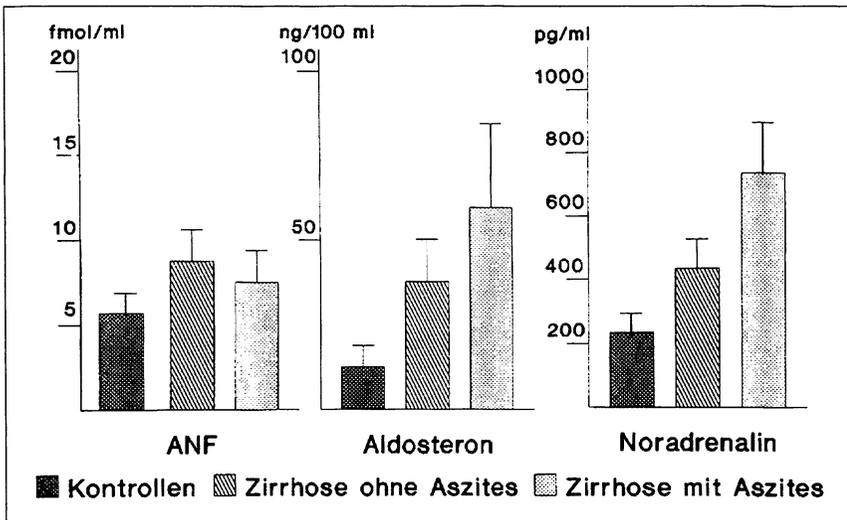


Abb. 2. Basale Plasmakonzentrationen von ANF, Aldosteron und Noradrenalin bei 25 gesunden Kontrollpersonen, 11 Patienten mit Zirrhose ohne und 10 mit Aszites (keine Diuretika). [Nach 32.]

sind die ANF-Konzentrationen vermindert (Abb. 2), und die Freisetzung des ANF nach Volumenstimulation scheint abgeschwächt bei Patienten mit Aszites [32]. Das renale Ansprechen auf endogen zirkulierenden ANF [32] wie auch auf intravenös zugeführten ANF [43,44] ist vermindert bei Patienten mit Aszites, möglicherweise aufgrund von Veränderungen des renalen ANF-Rezeptorstatus [45] (Abb. 3).

Die Wasserretention bei Zirrhose könnte durch eine nichtosmotische Stimulation von Vasopressin mitverursacht sein [46]. Die Einschätzung der Bedeutung von Vasopressin in diesem Zusammenhang wird jedoch durch methodologische Probleme erschwert: So waren die Plasmakonzentrationen von Kontrollpersonen wie auch von Patienten mit Zirrhose nach oraler Wasserbelastung in verschiedenen Berichten unterhalb des Sensitivitätslimits des Radioimmunoassays [46]. Sensitivere Verfahren können hier möglicherweise Aufschlüsse ermöglichen [47]. Verschiedene Beobachtungen sprechen jedoch gegen eine bedeutende Rolle des Vasopressins bei der Volumenretention der Leberzirrhose:

Basale Plasmakonzentrationen bei Zirrhose waren nicht erhöht [46,47]; bei Patienten mit Zirrhose ohne Aszites war die Wasserausscheidung trotz normaler Vasopressinkonzentration vermindert [48]; nach ei-

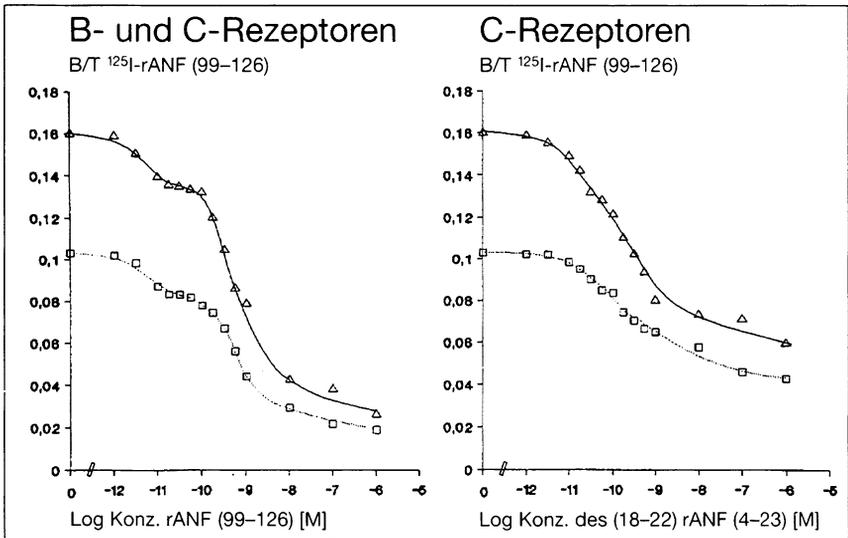


Abb. 3. Verdrängungsbindungskurven von ANF an glomerulären Membranen von Kontroll-Ratten (\square) und Tieren mit Zirrhose (\triangle). Nicht markiertes ANF verdrängt radioaktiv markiertes ANF von den beiden ANF-Rezeptortypen: dem B-Rezeptor, der die biologische Aktivität vermittelt und dem C-Rezeptor (Clearance). Ein ANF-Analog bindet nur an C-Rezeptoren, so daß radioaktiv markiertes ANF nicht aus der Bindung an die B-Rezeptoren verdrängt wird. Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß die zirrhotischen Tiere eine höhere glomeruläre Gesamtrezeptorzahl (B/T) aufweisen; die Berechnung zeigt, daß dies auf einer Verdopplung der Clearancerezeptoren beruht. [Nach 45.]

ner Vermehrung des zentralen Blutvolumens durch Wasserimmersion [46, 47] oder peritoneo-venösen Shunt [49] kam es zu einer deutlichen Diurese trotz unveränderter oder nur minimal verminderter Plasma-Vasopressinkonzentrationen.

Die «Underfilling»-Theorie postuliert, daß die Aszitesbildung der renalen Natriumretention vorausgeht. Die oben erwähnten hormonalen und hämodynamischen Veränderungen ebenso wie das Auftreten einer Natriumretention bei Patienten mit Zirrhose ohne Aszites sind mit diesem Konzept nicht vereinbar und führten zur Suche nach alternativen Theorien.

Die «Overflow»-Theorie

Liebermann beschrieb bei Patienten mit Zirrhose und Aszites ein normales oder gesteigertes Gesamtblutvolumen [16]. Er postulierte daher

die «Overflow»-Theorie der Aszitesbildung [50]. In diesem Konzept führt eine initiale renale Salz- und Wasserretention bei Zirrhose zu einem Anstieg des Plasmavolumens. Aufgrund der veränderten Starlingkräfte in der portalen Zirkulation kommt es dann durch «Overflow» aus dem intravasalen Volumen zur Bildung von Aszites (Abb. 1).

Dieses Konzept der Aszitesbildung schien gestützt durch die Beobachtung, daß in einem Hundemodell der Zirrhose die Natriumretention der Aszitesbildung voranging [51, 52]. Aufgrund der möglichen Nephrotoxizität von Nitrosamin, das als zirrhotisches Agens verwandt wurde, des kurzen zeitlichen Abstandes zwischen Natriumretention und Aszitesbildung und des nur geringen Ausmaßes der Natriumretention wurde die Bedeutung dieser Daten in Frage gestellt [53]. Andere Beobachtungen jedoch unterstützten die Vorstellung einer primär renalen Störung bei Zirrhose, wie etwa die Aszitesbildung bei Patienten mit Zirrhose nach Gabe von Mineralokortikoiden, also das Fehlen des Mineralokortikoid-«Escape»-Phänomens [54]. Dieser Befund wäre jedoch auch vereinbar mit einer erhöhten renal-tubulären Ansprechbarkeit auf Mineralokortikoide, einer verminderten Freisetzung natriuretischer Faktoren oder einer verminderten Sensitivität für diese Faktoren bei Zirrhose oder auch einer vermehrten Gefäßdilataion.

Des weiteren konnte bislang kein Auslöser für die postulierte initiale Natriumretention bei Lebererkrankung gefunden werden. Da das Blutvolumen im Splanchnikusgebiet bei Zirrhose vermehrt ist, wurde ein hepatorener Reflex postuliert, bislang jedoch nicht eindeutig belegt. Bei gesunden Ratten wurden unlängst nach Glutamin-Infusion Hinweise auf einen hepato-renalen Reflex gefunden [54a].

Verschiedene Beobachtungen sind schwerlich mit der «Overflow»-Theorie vereinbar: So wurden bei Patienten mit Zirrhose ohne Aszites ein verminderter Blutdruck, eine erhöhte Pulsfrequenz und eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron wie auch des sympathiko-adrenergen Systems beschrieben [32–34].

Da weder die «Underfilling»- noch die «Overflow»-Theorie hinreichend die Aszitesbildung bei Zirrhose erklären konnte, wurde unlängst ein neues Konzept vorgestellt, die «Vasodilatation»-Theorie [9].

Die «periphere arterielle Vasodilatation»-Theorie

Die «Vasodilatation»-Theorie basiert auf der «Underfilling»-Theorie, postuliert jedoch eine periphere arterielle Vasodilatation als initiale pathophysiologische Veränderung (Abb. 1) [1,9]:

Durch periphere arterielle Vasodilatation kommt es zu einer geringen Verminderung des «effektiven» Blutvolumens und in der Folge zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens. Kompensatorisch erfolgt dann ein Anstieg der Plasmakonzentration von Renin, Aldosteron, Noradrenalin und Vasopressin, der zu einer renalen Vasokonstriktion mit Retention von Salz und Wasser führt. Der hierdurch verursachte Anstieg des Plasmavolumens führt zu einer Normalisierung der zuvor erhöhten Konzentrationen der Natrium retinierenden Hormonsysteme. Hierdurch könnte erklärt werden, warum die Plasmakonzentration von Renin, Aldosteron, Noradrenalin und Vasopressin bei Patienten mit Zirrhose ohne Aszites in verschiedenen Untersuchungen im Normalbereich lagen [54–56]. Mit zunehmendem Schweregrad der Zirrhose kommt es zu einer Steigerung der peripheren Vasodilatation und weiteren Verminderung des effektiven Blutvolumens, so daß schließlich selbst eine ausgeprägte Aktivierung der Natrium- und Volumen-retinierenden Hormonsysteme nicht mehr eine Wiederauffüllung des verminderten EBV erreichen kann. Diese pathophysiologischen Veränderungen, in Gegenwart eines durch Hypalbuminämie verminderten kolloidosmotischen Drucks, induzieren die Bildung von Aszites.

Diese «Vasodilatation»-Theorie erscheint vereinbar mit den meisten Beobachtungen renaler, hämodynamischer und hormonaler Veränderungen bei Zirrhose und wurde unlängst durch einige Studien bestätigt [34, 57–60]. So konnte bei hyponatriämischen Patienten mit Zirrhose und Aszites durch Wasserimmersion, also durch eine Steigerung des zentralen Blutvolumens, eine signifikante Steigerung der Wasserausscheidung erzielt werden [58]. Bei denselben Patienten wurde nach Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Noradrenalininfusion eine vergleichbare Diurese ausgelöst. Durch die Kombination von Wasserimmersion und Noradrenalininfusion kam es zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks wie auch des renalen Perfusionsdrucks und des peripheren Gefäßwiderstandes und zu einer Normalisierung von Natriurese und Diurese.

Bei Ratten mit Leberzirrhose konnte eine enge zeitliche Beziehung zwischen der Verminderung des Blutdrucks und dem Auftreten von Hyperaldosteronismus und Natriumretention bei der Entwicklung der Le-

berzirrhose gezeigt werden [59], ein weiterer Befund, der die «Vasodilatation»-Theorie unterstützt.

Bei Patienten mit stark reduzierter Nierenfunktion, erhöhtem renalem und vermindertem peripherem Gefäßwiderstand, die auf der Intensivstation versorgt wurden, konnte während der Infusion des Vasopressin-Analogs Ornipressin eine Verbesserung der Hämodynamik erzielt werden (Abb. 4). Dies war begleitet von einer partiellen Normalisierung der erhöhten Aktivität Natrium-retinierender Hormone, einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate und Natriumausscheidung [60].

Verschiedene Faktoren könnten die Vasodilatation bei Zirrhose auslösen: Arterio-venöse Shunts im splanchnischen Kreislauf, Haut und Lunge könnten zu einem arteriellen «Underfilling» und nachfolgender Natriumretention beitragen. Verschiedene endogene Substanzen wurden im Zusammenhang mit der peripheren arteriellen und splanchnischen Vasodilatation und der renalen Vasokonstriktion bei Zirrhose diskutiert [Übersicht bei 5, 61]: Endotoxine und Platelet Activating Factor, Kinine, endogene Opioide, falsche Neurotransmitter, Leukotriene, Prostaglandine, Substanz P und das vasoaktive intestinale Peptid. Des Weiteren könnten gesteigerte Plasmakonzentrationen von Noradrenalin zu einer verminderten Dichte β -adrenerger Rezeptoren führen und somit zu einem verminderten Ansprechen auf sympathikoadrenerge Aktivierung.

Einige Aspekte der «Vasodilatation»-Theorie bedürfen weiterer Untersuchungen, so etwa die postulierte Normalisierung des aktivierten

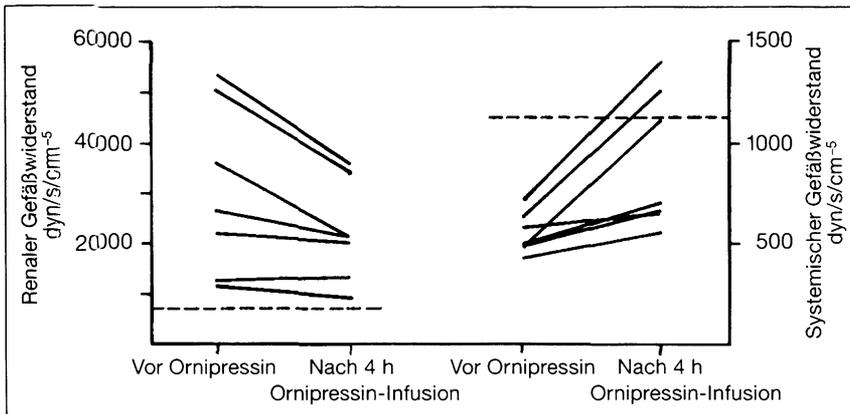


Abb. 4. Nach Ornipressin-Infusion über 4 h steigt der periphere Gefäßwiderstand bei Patientennit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Zirrhose und Aszites an, der renale Gefäßwiderstand sinkt. Die gestrichelten Linien geben den Normalbereich an [nach 60].

Renin-Aldosteron- und sympathiko-adrenergen Systems in den frühen Stadien der Zirrhose wie auch die genaue zeitliche Beziehung hämodynamischer und hormonaler Veränderungen zur Natriumretention und Aszitesbildung. Longitudinale Studien könnten diesen bislang am wenigsten untersuchten Aspekt der «Vasodilatation»-Theorie weiter abklären.

Dank

Die Untersuchungen des Autors wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt [Ge 576/2–2]. Herrn Prof. Dr. Schölmerich bin ich für zahlreiche anregende Diskussionen dankbar. Ich danke Florian Ringel und Jürgen Nagl für die Abfassung des Manuskripts.

Literatur

- 1 Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy (First of two parts). *N Engl J Med* 1988;319:1065–1072.
- 2 Gerbes AL, Arendt RM, Paumgartner G: Editorial review. Atrial natriuretic factor – possible implications in liver disease. *J Hepatol* 1987;5:123–132.
- 3 Ring-Larsen H, Henriksen JH: Pathogenesis of ascites formation and hepatorenal syndrome: Humoral and hemo-dynamic factors. *Semin Liver Dis* 1986;6:341–352.
- 4 Rocco VK, Ware AD: Cirrhotic ascites. Pathophysiology, diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1986;105:573–585.
- 5 Gentilini P, Laffi G: Renal functional impairment and sodium retention in liver cirrhosis. *Digestion* 1989;43:1–32.
- 6 Epstein M: The sodium retention of cirrhosis: A reappraisal. *Hepatology* 1986;6:312–315.
- 7 Rodes J: Introduction; in Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Schrier RW, Rodes J: Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis. *J Hepatol* 1988;6:239–257.
- 8 Schölmerich J: *Aszites*. Berlin, Springer, 1991.
- 9 Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–1157.
- 10 Sherlock S, Shaldon S: The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: A review. *Gut* 1963;4:95–105.
- 11 Henriksen JH, Winkler K: Transvascular escape rate of albumin in liver cirrhosis and its possible role in formation of ascites. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:877–884.
- 12 Witte CL, Witte MH, Dumont AE: Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:1059–1066.
- 13 Levy M: Sodium retention in dogs with cirrhosis and ascites: Efferent mechanism. *Am J Physiol* 1977;233:F586–F592.

- 14 Tristani FE, Cohn JN: Systemic and renal hemo-dynamics in oliguric hepatic failure: Effect of volume expansion. *J Clin Invest* 1967;46:1894–1906.
- 15 Peters JP: The role of sodium in the production of edema. *N Engl J Med* 1948;239: 353–362.
- 16 Liebermann FL, Ito S, Reynolds TB: Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR) and a fall in GFR during drug induced diuresis. *J Clin Invest* 1969;48:975–981.
- 17 Henriksen JH, Schütten HJ, Bendtsen F, Warberg J: Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis. *Liver* 1986;6:361–368.
- 18 Bernardi M, Trevisani F, Santini C, De Palma R, Gasparrini G: Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during the early phase of ascites formation. *Gut* 1983;24:761–766.
- 19 Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, Gracia-Plaza A, Leal J: Systemic and regional hemodynamics of patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 1304–1312.
- 20 Rector WG, Hossack KF: Pathogenesis of sodium retention complicating cirrhosis: Is there room for diminished «effective» arterial blood volume? *Gastroenterology* 1988: 95:1658–1663.
- 21 Riecker G: Niere und Volumenregulation des Kreislaufs. *Verh Deutsch Ges Kreislauf-forsch* 1967;33:30–47.
- 22 Gauer OH, Henry JP: Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol Rev* 1963; 43: 423–481.
- 23 Henry JP, Gauer O, Reeves IL: Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956;4:85–92.
- 24 Brennan LA., Malvin RL, Joachim KE, Roberts DE: Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin. *Am J Physiol* 1971;221:273–278.
- 25 Skorecki KC, Brenner BM: Body fluid homeostasis in congestive heart failure and cirrhosis with ascites. *Am J Med* 1982;72:323–338.
- 26 Bosch J, Arroyo V, Betriv A, Mas A, Rivera F, Navarro-Lopez F, Rodes J: Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:92–99.
- 27 Groszmann RJ: Pathophysiology of cirrhotic portal hypertension, in Boyer JL, Bianchi L (eds): *Liver Cirrhosis*. Lancaster, MTP Press, 1987;pp279–291.
- 28 Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ: Circulating noradrenaline and central haemodynamics in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:1185–1190.
- 29 Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H: Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989;97:1506–1513.
- 30 Merkel C, Gatta A, Milani L, Amodio P, Zuin R: Intrarenal blood flow, circulation time and cortical vascular volume in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:775–780.
- 31 Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Perez-Ayusa RM, Rivera F, Rodes J: Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983;13:271–278.

- 32 Gerbes AL, Wernze H, Arendt RM, Riedel A, Sauerbruch T, Paumgartner G: Atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in volume regulation of patients with cirrhosis. *Hepatology* 1989;8:417-422.
- 33 Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW: Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhotic patients. *N Engl J Med* 1982;307:1552-1557.
- 34 Gerbes AL, Wernze H, Pilz A, Jüngst D, Arendt RM: Effects of spironolactone and head-out water immersion on cirrhotic patients with and without ascites: Evidence for the vasodilation hypothesis (abstract). *Gastroenterology* 1990;98:A588.
- 35 DiBona GF: The functions of renal nerves. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982; 94:75-181.
- 36 Bello-Ruess E: Effect of catecholamines in fluid reabsorption by the isolated proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 1980;238:F347-F352.
- 37 DiBona GF: Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol* 1977:F73-F81.
- 38 DeWardener HE, Clarkson EM: Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 1985;65: 658-759.
- 39 Krück F: Biologischer Nachweis eines humoralen natriuretischen Prinzip im Urin gesunder Menschen. *Klin Wochenschr* 1967;45:30-34.
- 40 Buckalew VM, Gruber KA: Natriuretic hormone, in Epstein M (ed): *The Kidney in Liver Disease*. New York, Elsevier, 1983;pp479-499.
- 41 Kramer HJ: Natriuretic hormone - its possible role in fluid and electrolyte disturbances in chronic liver disease. *Postgrad Med J* 1975;51:532-540.
- 42 Yang S, Korula J, Sundheimer JE, Keyser AJ: Digoxinlike immunoreactive substances in chronic liver disease. *Hepatology* 1989;9:363-366.
- 43 Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Cappozza L, Marinardi L: Renal response to atrial natriuretic peptide in patients with advanced liver cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:21-26.
- 44 Laffi G, Pinzani M, Meacci E, La Villa G, Renzi D, Baldi E, Cominelli F, Marra F, Gentilini P: Renal hemodynamic and natriuretic effects of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1989;96:167-177.
- 45 Gerbes AL, Kollenda MC, Vollmar AM, Reichen J, Vakil N, Scarborough RM: Density of two subtypes of glomerular ANF receptors is altered in BDL rats with ascites. *Hepatology* 1991;13:562-566.
- 46 Epstein M: Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985;89:1415-1425.
- 47 Gerbes AL, Witthaut R, Samson WR, Schnizer W, Vollmar AM: Determination of arginine-vasopressin (AVP) in extracted plasma of normally hydrated subjects by a highly sensitive radioimmunoassay (RIA). *Am J Hypertens* 1990;3:29A.
- 48 Madsen M, Pedersen EB, Danielsen H, Jensen LS, Sorensen SS: Impaired renal water excretion in early hepatic cirrhosis. Lack of relationship between renal water excretion and plasma levels of arginine vasopressin, angiotensin II, and aldosterone after water loading. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:749-755.
- 49 Reznik RK, Langer B, Taylor BR, Seif S, Blendis LM: Hyponatremia and arginine vasopressin secretion in patients with refractory hepatic ascites undergoing portocaval shunting. *Gastroenterology* 1983;84:713-718.

- 50 Liebermann FL, Denison EK, Reynolds TB: The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: The overflow theory of ascites formation. *Ann NY Acad Sci* 1970;170:202–212.
- 51 Levy M: Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis. *Am J Physiol* 1977;233:F572–F585.
- 52 Levy M, Allotey JBK: Temporal relationship between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1978;92:560–569.
- 53 Better OS, Schrier RW: Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver. *Kidney Int* 1983;23:303–311.
- 54 Wilkinson SP, Smith IK, Moodie H, Poston L, Williams R: Studies on mineralcorticoid «escape» in cirrhosis. *Clin Sci* 1979;56:401–406.
- 54a Lang F, Tschernko E, Schulze E, Öttl I, Ritter M, Völkl H, Hallbrucker C, Häusinger D: Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology* 1991;14:590–594.
- 55 Wernze H, Spech HI, Müller G: Studies on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in Patients with cirrhosis of the liver. *Klin Wochenschr* 1978;36:389–397.
- 56 Epstein M, Larios O, Johnson G: Effects of water immersion on plasma catecholamines in decompensated cirrhosis. *Miner Electrolyte Metab* 1985;11:25–34.
- 57 Nicholls KM, Shapiro MD, Groves BS, Schrier RW: Factors determining renal response to water immersion in non excretor cirrhotic patients. *Kidney Int* 1986;30:417–421.
- 58 Shapiro MD, Nicholls KM, Groves BS, Kluge R, Chung HM, Bichet DG, Schrier RW: Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. *Kidney Int* 1985;28:206–211.
- 59 Lopez C, Jimenez W, Claria J, La Villa G, Asbert M, Gaya J, Rivera F, Arroyo V, Rodes J: Temporal relationship between the decrease in arterial pressure and the onset of sodium retention in hypertensive rats with carbontetrachloride induced cirrhosis. *J Hepatol* 1989;9(suppl1):56.
- 60 Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, Leggner A, Grimm G, Gerbes AL: Ornipressin in the treatment of functional renal failure in compensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1060–1067.
- 61 Gerbes AL: Pathophysiology of ascites formation in cirrhosis of the liver. *Hepatogastroenterology* 1991;38:360–364.

PD Dr. Alexander L. Gerbes
Medizinische Klinik II
Klinikum Großhadern
Universität München
Marchioninistraße 15
D-81377 München (BRD)