

Universitätsklinikum Münster

aus dem Institut für Klinische Radiologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. - W.L. Heindel

**Untersuchungen des Leberstoffwechsels von Patienten mit Leberzirrhose mittels
¹H-NMR-Spektroskopie und Korrelation mit klinischen Parametern**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Rainer Seemann

aus Dorsten

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. B. Pfeleiderer

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Gaubitz

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2003

Universitätsklinikum Münster
aus dem Institut für Klinische Radiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W.L. Heindel-Referent:
Priv.-Doz. Dr. B. Pfeleiderer
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Gaubitz

Zusammenfassung

Untersuchungen des Leberstoffwechsels von Patienten mit Leberzirrhose mittels
¹H-NMR-Spektroskopie und Korrelation mit klinischen Parametern

Rainer Seemann

Die ¹H-MR-Protonenspektroskopie ist ein neues, nichtinvasives Verfahren, mit dem die direkte Erfassung metabolischer Veränderungen im Parenchym der Leber möglich ist, ohne daß eine Leberpunktion durchgeführt werden muß. Mittels dieser Methode wurde ein Kollektiv untersucht, welches sich aus einer Kontrollgruppe (n = 16), Patienten mit alkoholtoxischen Zirrhosen (n = 21), autoimmunen Zirrhosen (n = 9) und viralen Zirrhosen (n = 9) zusammensetzte.

Um die Aussagekraft der spektroskopisch gemessenen Lebermetabolite zu bewerten, wurden diese mit klinischen Standardleberuntersuchungen der Patienten verglichen, die während des Aufenthaltes im Universitätsklinikum Münster zur Beurteilung der Leberfunktion durchgeführt wurden. Die pathologischen Veränderungen in zirrhatischen Lebern unterschiedlicher Genese wurden anhand der Konzentrationen der Lipide, Glykogen, Glucose und Phosphomonoester untersucht.

Bei der Untersuchung des Probandenkollektivs zeigte sich im Trend ein geschlechtsabhängiger Konzentrationsunterschied der spektroskopisch gemessenen Leberlipidkonzentration, die bei den Frauen erniedrigt war. Der Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Zirrhosepatienten zeigte für keinen der Metabolite signifikante Unterschiede. Es ließ sich ebenfalls keine Abhängigkeit der Werte vom Alter der Patienten belegen, so daß das Geschlecht und Alter als Confounder für die weiteren Betrachtungen ausgeschlossen werden konnten.

Die spektroskopisch gemessenen Metabolite der einzelnen Zirrhoseätiologien korrelierten zu unterschiedlichen Serumkonzentrationen der Leberstandardparameter und den Childstadien. Dies erlaubt die Annahme, daß die ¹H-MR-Spektroskopie eine sehr gute Methode zur Beurteilung der Leberfunktion darstellt. Zudem konnte anhand unterschiedlicher Konzentrationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite jede der einzelnen Zirrhoseätiologien von den gesunden Probanden und den anderen Zirrhosearten unterschieden werden.

Der letzte Teil der Arbeit beschreibt die Veränderung der spektroskopisch gemessenen Metabolite vor und nach Anlage eines „Transjugulären-intrahepatischen-portocavalen-Stent-Shunts“ (TIPSS). Die Konzentrationen der spektroskopisch ermittelten Metabolite vor und nach TIPSS- Anlage deuteten vor allem bei den alkoholtoxischen Leberzirrhosen auf eine Verbesserung der Leberfunktion hin. Diese Ergebnisse erweitern veröffentlichte klinische Studien, die nach der TIPSS-Implantation lediglich eine Veränderung der Relation zwischen ungesättigten Fettsäuren und der steigenden Konzentration an gesättigten Fetten beschreiben. Eine Veränderung des Lebermetabolismus durch die Shuntanlage wurde zuvor noch nicht beschrieben. Spektroskopische Messungen vor und nach der TIPSS-Anlage veranschaulichten die höhere Sensitivität dieser Methode im Vergleich zu den üblichen klinischen Untersuchungen.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2003

1. Einleitung

Die Leberzirrhose ist in den westlichen Industrienationen nach Autopsiestudien mit einer Prävalenz von 9,5% eine der häufigsten Erkrankungen. In den Jahren 1950 bis 1980 stieg die Mortalität der Leberzirrhose kontinuierlich an. Ein weiterer Anstieg ist in den darauffolgenden Jahren nicht mehr verzeichnet worden. Ausgehend von den sechziger Jahren bis in die Mitte der Siebziger hat sich die Mortalität in Abhängigkeit des Lebensalters um zehn Jahre vorverlagert. Die Mortalität der Leberzirrhose liegt in der Gruppe der 20- bis 40jährigen über der, die durch ischämische Herzkrankheiten verursacht wird. Nahezu 70% der neudiagnostizierten Zirrhosen sind durch Alkohol bedingt. Die zweithäufigste Vorerkrankung, welche eine Zirrhose induziert, ist die Virushepatitis. In der heutigen Klinik überwiegt das Bild der erworbenen Leberzirrhose. Kongenitale Leberzirrhosen wie die Hämochromatose, Kohlenhydratstoffwechselstörungen oder der Morbus Wilson sind seltener vertreten, die Hämochromatose wird jedoch wahrscheinlich in ihrer Häufigkeit unterschätzt (16,42,54,64). Die Früherkennung und Diagnose des Zirrhosestadiums zur Abwägung der Komplikationsprophylaxe ist problematisch. Daher wird die Entwicklung neuer Verfahren mit möglichst genauer und schneller Auskunft über das Ausmaß und die auslösende Noxe der Lebererkrankung angestrebt.

Die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) ermöglicht als nichtinvasives, chemisch-analytisches Verfahren einen Einblick in den Funktionszustand der Leber und den pathologisch veränderten Metabolismus der Hepatozyten. Spektroskopische in-vivo Untersuchungen am Menschen werden überwiegend mittels der ^1H - und ^{31}P - Kerne durchgeführt. Atomkerne dieser Isotope sind in besonders hoher Konzentration als Molekülbestandteil der menschlichen Zellen nachweisbar. Diese hohe Konzentration erlaubt eine spektroskopische Untersuchung ohne Anreicherung beider Isotope.

Die MR-Spektroskopie findet als neues, nichtinvasives Diagnoseverfahren in den letzten Jahren in der klinischen Forschung zunehmend Verwendung. Mit ihr lassen sich metabolische Veränderungen der zirrhotischen Lebern in-vivo untersuchen. Dieses neue Verfahren, das schon bei neurologischen Erkrankungen des ZNS sowie parenchymalen Veränderungen des Lebergewebes erfolgreich angewendet wurde, könnte in Zukunft potentiell für die Diagnose und zur Abschätzung des Ausmaßes von Lebererkrankungen, wie den zirrhotischen Leberveränderungen, genutzt werden.

1.1. Definition und Ausprägung der Leberzirrhose

Leberzirrhosen sind die irreversiblen Residualzustände ätiologisch unterschiedlichster chronischer Lebererkrankungen. Ihre induzierenden Faktoren sind daher polymorph. Folgende morphologische Kriterien sind für die Erfüllung der Definitionskriterien ausschlaggebend: Parenchymnekrosen, Regeneratknoten und Fibrogenese, die zur Destruktion und Änderung der Leberarchitektur führen. Die klinische Symptomatik dieser pathologischen Veränderungen ist breit gefächert und reicht vom asymptomatischen Zustand bis zur totalen Dekompensation der Leberfunktion mit vital gefährdenden Komplikationen. In der Praxis hat die portale Hypertension den größten Stellenwert.

Als Folgen der portalen Hypertension kommt es zu einer Wiedereröffnung oder Erweiterung vorgebildeter Gefäße. Diese befinden sich in der Submukosa des unteren Ösophagus, des Magenfundus und des Rektums, an der vorderen Bauchwand, im Bereich der Milz und Niere sowie des Zwerchfells und des Retroperitoneums.

Als lebensbedrohliche Folgen der portocavalen Anastomosen können gastrointestinale Blutungen aus Ösophagus- oder Fundusvarizen auftreten. Durch die Umgehung der Leber und die so eingeschränkte Entgiftungsfunktion entstehen zusätzlich noch Hautveränderungen, eine Hypergammaglobulinämie oder ein sekundärer Hyperaldosteronismus (16,42,50,54,107,157). Letzterer führt über eine erhöhte Natriumretention zusammen mit einem Hypoalbuminismus zu einer Aszitesbildung. Zusätzlich ist eine Splenomegalie bei jeder Form der portalen Hypertension obligat.

Lokale Faktoren bestimmen den Flüssigkeitsaustausch zwischen den Kapillaren des Peritoneums und der freien Bauchhöhle. Infolge der portalen Hypertension steigt der hydrostatische Druck in den Kapillaren, der onkotische Druck sinkt jedoch aufgrund der mangelnden Synthese von Albumin in der Leber. Diese Verschiebung der Starlingkräfte begünstigt eine verstärkte Extravasation von Flüssigkeit. Zudem ist der Austritt von Lymphe aus freien Gewebsspalten gesteigert und beschleunigt so zusätzlich die Aszitesbildung (16,42).

Die systemischen Faktoren verursachen eine Natrium- und Flüssigkeitsdysregulation. Ausgehend von einer verminderten Füllung des arteriellen Systems, bedingt durch eine Vasodilatation, die durch nicht hepatisch eliminierte Vasodilatoren hervorgerufen wird, kommt es zu einer Aktivierung der Barorezeptoren. Dies führt zu einer vermehrten Auswurfleistung des Herzens und zur Sekretion von Vasopressin. Das so aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bewirkt eine Natrium- und Wasserretention in der Niere

sowie eine Vasokonstriktion. Bei einer Leberzirrhose kommt es durch die nicht abgebauten Mediatoren zu einer überschießenden Reaktion, so daß eine Normalisierung des Flüssigkeitsvolumens im Vergleich zum Gefäßvolumen nicht möglich ist. Dies führt zu einer ständigen Natrium- und Wasserretention und somit zur Steigerung eines Aszites (16,42,54).

Abzugrenzen von der Zirrhose ist die Fibrose der Leber und die Narbenleber. Im Unterschied zur Zirrhose zerstört die reine Fibrose der Leber weder die Läppchen- noch die Gefäßarchitektur sondern beschränkt sich auf die gesteigerte Einlagerung von Bindegewebe. Die Narbenleber grenzt sich durch den lokalen Charakter der Fibrogenese, die dem Ersatz nekrotischen Gewebes dient, von der generalisierten Zirrhose ab. Struktur und Gefäßversorgung sind außerhalb des Narbengewebes unverändert (16,42,54,64).

1.2. Ätiologie der Lebererkrankungen

Lebererkrankungen sind ein häufiges Erscheinungsbild im klinischen Alltag. Auf die unterschiedlichen auslösenden Noxen wie Alkohol, Fremdstoffe und Sauerstoffmangel reagiert die Leber mit unspezifischen Erkrankungsmustern. Virale und nichtvirale Infektionen, Autoimmunprozesse und hyperergische Reaktionen auf Medikamente und Chemikalien verursachen wenig spezifische und granulomatöse Entzündungen. Hauptursache der Fettleber mit einem Anteil von 30-50% ist der chronische Alkoholabusus, sie kann jedoch auch durch einen Diabetes mellitus, eine Überernährung (Hyperalimentation / metabolisches Syndrom) oder eine Hypoxie verursacht sein (42). Unterschiedliche Noxen, darunter insbesondere Medikamente, können eine intrahepatische Cholestase auslösen. Langfristig können chronische Schädigungen über eine Aktivierung der Fettspeicherzellen eine Ablagerung von Bindegewebsfasern verursachen, welche zu einer Fibrose und letztlich zur Zirrhose führen. Diese Umstrukturierung des Lebergewebes verringert die perfundierten Leberparenchymanteile, die sich hieraus entwickelnde Leberinsuffizienz und portale Hypertension kann zu Komplikationen wie gastroenteralen Blutungen, Aszites und Gerinnungsstörungen führen. Obwohl die Krankheitsbilder sich ähnlich ausprägen, ist die Ätiologie für die Therapie und Prognose von entscheidender Bedeutung (16,42,54,64).

Im Verlauf der Lebererkrankungen, die häufig durch eine Virushepatitis (20-30%), Autoimmunhepatitis (1-3%), oder durch Alkohol (40-50%) ausgelöst werden, bewirken die chronische Entzündung und der Abbau der Parenchymnekrosen eine chemotaktische Einwanderung von Makrophagen sowie eine Aktivierung der Kupfferzellen. Diese induzieren

durch Ausschüttung von Mediatoren der Makrophagen und der Kupfferzellen eine Transformation der Ito-Zellen in Myofibroblasten. Eine Stimulation der Kollagensynthese führt vor allem zu einem Anstieg des Basalmembrankollagens vom Typ IV, ausgehend von einem Bindegewebsanteil von 1-2% steigt dieser über das Stadium der Fibrose im voll ausgeprägten Krankheitsbild der Leberzirrhose auf einen Anteil von bis zu 50% des Leberproteins (16,42,54). Die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs spiegelt die in der Literatur angegebene prozentuale Verteilung der Zirrhoseätiologien wieder (Abb.1.1.).

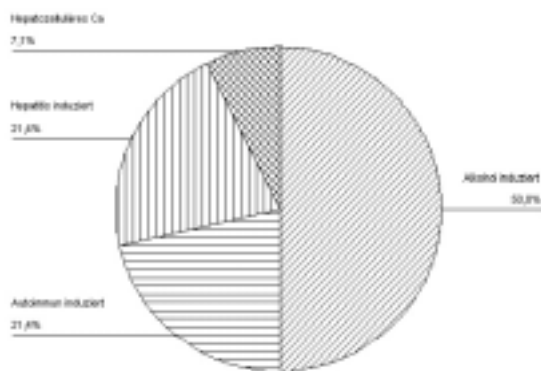


Abb.1.1. Verteilung der Zirrhoseätiologien in Prozent

1.2.1. Alkoholtoxische Leberzirrhosen

In den westlichen Industrieländern ist der chronische Alkoholabusus die häufigste Ursache einer Leberschädigung. Es gilt als gesichert, daß der Alkohol selbst die leberschädigende Noxe ist und die Zirrhose nicht durch eine Mangelernährung des Alkoholikers oder durch Zusätze in alkoholischen Getränken ausgelöst wird. Eine Menge von 60g/Tag beim Mann und 30g/Tag bei der Frau über einen Zeitraum von zehn und mehr Jahren können eine manifeste chronische Leberschädigung auslösen (16).

Etwa 2-10% des oral zugeführten Alkohols werden direkt über Lunge oder Nieren wieder ausgeschieden, für den überwiegenden restlichen Teil stehen in der Leber drei enzymatische Abbauege zur Verfügung. Die Alkoholdehydrogenase kommt überwiegend in der Leber vor und baut 90-95% der Alkoholmenge unter der Bildung reduzierten NAD's ab (16,42,54,156). Die in den Peroxysomen lokalisierte Katalase baut unter Einwirkung von H_2O_2 oxidativ Alkohol ab. Als drittes System metabolisiert das mikrosomale alkoholoxidierende System

(MEOS), ein Oxidationssystem unter Einschluß von Cytochrom P 450, den Alkohol. Im Normalfall ist dieses System von geringer Bedeutung für den Alkoholabbau, bei chronischem Alkoholabusus findet jedoch eine adaptative Steigerung dieses Abbauweges über eine Enzyminduktion statt (16,42,54,64,73,131).

Hauptursache der vielfältigen Stoffwechselferänderungen in der Leber sind drei Effekte. Eine Zunahme reduzierter Äquivalente aufgrund der Verschiebung des Redoxquotienten NADH/NAD^+ als Folge des Abbaus über die Alkoholdehydrogenase sowie der daraus entstehende verminderte Abbau von Azetaldehyd und die Induktion von Cytochrom P450 als Teil des MEOS (42).

Erste Anzeichen der Leberschädigung durch Alkohol sind die Fetteinlagerungen in den Hepatozyten, die auch die leichteste Form der Leberschädigung darstellen. Diese beruhen auf einer verminderten Fettsäureoxidation und gesteigerten Triglycerid- und Fettsäuresynthese. Aufgrund der toxischen Wirkung des Alkohols auf die Mikrotubuli ist die Abgabe der Triglyceride als VLDL gestört. In Folge der Triglyceridanhäufung werden die Zellkerne der Hepatozyten an den Zellrand gedrängt.

Durch Aggregation von geschädigten Mikrofilamenten und Mikrotubuli entstehen Mallory-Körperchen (alkoholisches Hyalin). Welche Mechanismen den Übergang der Zellverfettung zur Zellnekrose einleiten und damit zur Zellnekrose und Leukozyteninfiltration führen, ist unklar. Eine Reaktion auf die hepatozelluläre Schädigung und Nekrosenbildung und die damit verbundene Mediatorenliberation ist die Bildung von Regeneratknoten. Hierbei handelt es sich um eine unkoordinierte Reaktion, die ungeachtet der Läppchenarchitektur und Periportalfelder neue untypische Hepatozyten bildet, die die Mikrozirkulation und den Gallefluß stören. Der Bindegewebsanteil steigt von 1-2% auf bis zu 50% des Gesamtproteins der Leber an. Vor allem das Basalmembrankollagen (Typ IV) wird durch die aktivierten Myofibroblasten gebildet. Die Myofibroblasten sind umgewandelte Itozellen. Diese Umwandlung wurde durch eine Aktivierung der Kupfferzellen und Makrophagen induziert, die durch den Untergang der Hepatozyten chemotaktisch eingewandert sind.

Als Reaktion auf die weiter zunehmende Schädigung der Hepatozyten bilden sich Leberzellnekrosen. Diese lösen eine entzündliche Reaktion aus, die in ihrer akuten Erscheinungsform als alkoholische Hepatitis auftritt. Das Endstadium dieses Prozesses ist die alkoholische Leberzirrhose, auf deren Grundlage sich 2-6mal häufiger ein hepatozelluläres Karzinom bildet als bei Zirrhosen anderer Ätiologie (16,42,54,156). Innerhalb dieser Genese wird der Alkohol als Kokarzinogen gesehen (16,42,54,131).

Das Erscheinungsbild der alkoholischen Leberschädigung ist uneinheitlich und reicht von asymptomatisch bis zu einer fulminanten Hepatitis. Die Patienten leiden unter gastrointestinalen Beschwerden wie Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden und Appetitverlust. Ist das Stadium der Fibrosierung noch nicht erreicht, so ist die Leber vergrößert. Mit zunehmender Fibrosierung entwickeln sich dann die Zeichen der portalen Hypertension mit Ausbildung von Spider naevi, Teleangiektasien, einer Splenomegalie und der vermehrten Bildung von Aszites. Nur etwa 50% der Kranken haben einen Ikterus oder Fieber (16,42,54).

Der zunehmende Verlust der Parenchymstruktur und die Defektheilung durch kollagenes Bindegewebe bewirken eine fortschreitende Zerstörung der Läppchen- und Gefäßarchitektur, die eine Veränderung der Perfusion und somit eine Verminderung des Metabolismus nach sich zieht. Folgen sind ein erhöhter Perfusionsdruck im noch intakten Parenchym, so daß die Stoffwechsellistung der Leber sowohl durch die verringerte Parenchymmenge als auch durch den erhöhten Perfusionsdruck, der die Hepatozyten zusätzlich schädigt, verringert wird. Der erhöhte Perfusionsdruck verursacht eine Rückstauung in die Pfortader, so daß es dort ebenfalls zu einer Hypertension kommt. Diese kann durch die Überlastung der Kollateralkreisläufe Magenfundusblutungen und Ösophagusvarizen mit der Komplikation einer Ruptur der Varizen auslösen.

In diesem Stadium bleibt als Therapieform nur noch eine Verödung oder Ligatur der Varizen und als ultima ratio eine Shunt-Operation. Seit Anfang der 90-er Jahren wird mit zunehmender Häufigkeit eine TIPSS-Anlage vorgenommen, auf die noch genauer eingegangen wird (16,42,54,64,118).

1.2.2. Durch chronische Hepatitiden induzierte Leberzirrhosen

Dem klinischen und histopathologischen Bild der chronischen Hepatitis können unterschiedliche Genesen zugrunde liegen. Den größten Anteil mit 60-80% machen die chronischen Infektionen durch hepatotrope Viren B, D und C aus. Weitere Ursachen sind in 10-20% eine Autoimmunhepatitis und in ebenfalls 10-20% der Fälle kann die Ätiologie nicht eindeutig zugeordnet werden. Abzugrenzen ist die chronische Hepatitis von alkohol- oder arzneimitteltoxischen Leberschäden. Von einer chronischen Hepatitis spricht man, wenn eine Erhöhung der Transaminasen (GOT und GPT) im Serum über mindestens 6 Monate vorliegt (16,42,54,64,118).

Ursache hierfür ist in der Regel die Persistenz der hepatotropen Viren B, D und C. Die Pathogenese ist unklar. Wahrscheinlich wird nur ein Teil der virusinfizierten Zellen durch eine zu geringe Immunabwehr beseitigt und das Virus nur unvollständig eliminiert. Der Verlauf und die Prognose sind sehr variabel und abhängig von der Aktivität der Entzündung. Die klinisch-serologischen Befunde persistieren bei der Mehrzahl der Erkrankten über Jahre, ehe sie sich normalisieren. In 25% der Fälle tritt eine Progression auf, die bei ungünstigem Verlauf bis in das Stadium der chronisch-aggressiven Hepatitis oder der Leberzirrhose fortschreitet.

Bei nur einem Drittel der Fälle ist eine akute Hepatitis anamnestisch nachweisbar. Der Beginn wird überwiegend schleichend mit unspezifischen Beschwerden wie Müdigkeit oder Oberbauchbeschwerden beschrieben. Klinisch zeigen sich im anfänglichen Verlauf bei zwei Dritteln keine weiteren Befunde, nur 20% weisen eine Hepato- oder Hepatosplenomegalie auf. Auch ein Ikterus fehlt häufig. Der Verlauf von einer Hepatitis B oder C Infektion läßt sich klinisch nicht voneinander unterscheiden. Die Hepatitis D hingegen verläuft ausgeprägter und rascher (16,42,54).

1.2.3. Autoimmun verursachte Leberzirrhosen

Die Ätiologie der Autoimmunhepatitis mit der Bildung von Autoantikörpern ist unklar. Es gibt jedoch Hinweise auf eine Induktion der Autoantikörper durch Infektionen, Kontaktstoffe oder eine genetische Disposition. Je nach Art der Autoantikörper können verschiedene Autoimmunhepatitiden differenziert werden, die mit unterschiedlichen anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein können. Die Mechanismen der Zellschädigung sind unklar, dennoch wird den zytotoxischen T-Zellen eine zentrale Bedeutung bei diesem Vorgang zugeordnet. In den Frühstadien der Erkrankung sind Infiltrate zytotoxischer T-Lymphozyten und Plasmazellen in den Periportalfeldern und in enger Nachbarschaft zu den Gallengängen histologisch nachweisbar. Häufig sind die Immunglobuline erhöht, vor allem die der Klasse IgM. Ein erhöhter Umsatz und die Aktivierung des Komplementsystems, antimitochondriale Antikörper sowie eine verminderte T-Suppressorzellfunktion sind nachweisbar. Zudem findet man ein Überwiegen von T-Helfer- und B-Lymphozyten sowie Plasmazellen gegenüber den T-Suppressorzellen. Eine direkte Wirkung der Autoantikörper unter Beteiligung des Komplementsystems wird ebenfalls diskutiert (16,42,54,64,131).

In 70-90% der Fälle erkranken Frauen, überwiegend vor dem dreißigsten oder nach dem fünfzigsten Lebensjahr (16,42,54,156,64,131). Der Krankheitsbeginn setzt relativ abrupt,

unter dem Bild einer akuten Hepatitis, ein. Die Anzeichen äußern sich jedoch schleichend mit uncharakteristischen Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Oberbauchschmerzen und Müdigkeit. Eine Splenomegalie, ein Ikterus sowie Hautzeichen einer chronischen Lebererkrankung sind häufig. Das klinische Erscheinungsbild unterschiedlicher Autoimmunzirrhosen ist nicht selten mit extrahepatischen Manifestationen anderer Autoimmunerkrankungen wie einer Thyreoditis oder dem Sicca-Syndrom assoziiert.

Die Diagnostik der Hepatitiden erfolgt trotz der Fortschritte in der Technik der bildgebenden Verfahren noch immer über die histologische Befundung einer Gewebebiopsie, die bisher die einzig exakte Aussage über den Verlauf und das Krankheitsstadium gibt.

Die Therapie ist darauf ausgerichtet, die Progression und damit die Entstehung einer Leberzirrhose aufzuhalten oder sie zumindest zu verzögern. Zur Therapie der virusinduzierten Hepatitiden dienen Interferone. Immunsuppressiva sowie Kortikosteroide werden bei den Autoimmunhepatitiden eingesetzt (16,42).

1.2.4. Pathogenese der Primär-Hepatozellulären-Karzinome

Die Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms ist ungeklärt, es besteht jedoch hinsichtlich der geographischen Verteilung eine Koinzidenz mit dem Durchseuchungsgrad des Hepatitis B Virus. Das Risiko für Infizierte ist um das 20-300 fache erhöht und in 60-90% der Erkrankungsfälle geht den Tumoren eine viral, toxisch oder metabolisch induzierte Leberzirrhose voraus. Die als Folge der Nekrose gesteigerte Regeneration ist wahrscheinlich eine der Voraussetzungen für die maligne Transformation. Eine so induzierte Desorganisation des Genoms der Leberzelle wird durch die Einschleusung des Hepatitis B Virusgenoms noch zusätzlich gesteigert. Beim hepatozellulären Karzinom führt die Virusintegration zu keiner Replikation und Expression viraler Gene, sondern zu einer Modifikation in Form von Deletionen, Duplikationen oder Inversionen. Eine Inaktivierung eines Tumorsuppressorgens oder die Aktivierung von Onkogenen werden noch ebenso wie exogene und hormonale Faktoren diskutiert (16,42,54,64,83,131).

Abhängig von der induzierenden Vorerkrankung ist die klinische Symptomatik unklar. Reduzierte Leistungsfähigkeit, Schmerzen und Druckgefühl im Oberbauch sowie Gewichtsabnahme sind die häufigsten Patientenbeschwerden. In der klinischen Untersuchung sind eine Hepato- und Splenomegalie, Ikterus und Aszites, sowie eine Erhöhung der Serumtransaminasen häufig nachweisbar. Das α -Fetoprotein hat in der Diagnostik einen besonderen Stellenwert, Serumspiegel Erwachsener über 500 g/l sind Hinweise auf ein

hepatozelluläres Karzinom. Für die Verlaufskontrolle dient die AFP-Konzentration als Marker. Die definitive Diagnose beruht bisweilen noch auf der Biopsie.

Eine kurative Therapie besteht in der Resektion des Tumors oder einer Lebertransplantation, vorausgesetzt es sind keine Metastasen vorhanden (16,42).

1.3. Einteilung der Zirrhosestadien nach der Child-Klassifikation

Die Child-Klassifikation ist die geläufigste und bekannteste Einteilung, die zur Beurteilung der Prognose und des Ausmaßes einer Leberzirrhose dient. Dazu bezieht sie die Bilirubin- und Albuminwerte, Aszites und neurologische Störungen mit ein. Die Child-Klassifikation wird differenziert in die Child-Turcotte-Klassifikation, die zusätzlich den Ernährungszustand der Patienten mit einbezieht und die Child-Pugh-Klassifikation, die anstelle des Ernährungszustandes den Quick-Wert als Klassifikationskriterium berücksichtigt (16,42,54). Komplikationslose Zirrhosen haben eine wesentlich günstigere Prognose als allgemein angenommen wird und sind häufig nur Zufallsbefunde. Eine bestehende Zirrhose kann ihre Prognose bei Abstinenz der Noxe wieder verbessern. Durch das Auftreten einer Komplikation verschlechtert sich die Prognose jedoch signifikant (50). In der Child-Klassifikation werden all diese Komplikationen zusammengefaßt. Jeder Komplikation wird ein bestimmter Punktwert zugeordnet. Dieser wird mit dem Wert der anderen aufgetretenen Komplikationen addiert. Eine Addition der Punkte, die die Summe fünf oder sechs ergibt, wird dem Stadium A, eine Summe zwischen sieben und neun dem Stadium B und eine Summe \geq zehn dem Stadium C zugeordnet. In der vorliegenden Studie wurden alle Zirrhosen mit weniger als sechs Punkten, die noch keine systemisch pathologischen Auswirkungen zeigten, um die Kriterien der Stadieneinteilung nach Child zu erfüllen, in der Gruppe „kein Child“ zusammengefaßt. Ergänzend zur Child-Klassifikation wurden diese als Gruppe der leichten Leberschädigung aufgeführt.

Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten halbiert sich mit jedem Erreichen des nächst höheren Stadiums der Child-Turcotte-Klassifikation (54,139).

Obwohl die Childstadien überwiegend die Komplikationen der Zirrhosen beschrieben und keine direkte Aussage über die Leberfunktion gaben, wurde die Stadieneinteilung nach Child als Maß für die Schwere der Zirrhose und für die Dekompensation der Leber eingesetzt, da sie mit der Funktion der Leber korreliert. In Abschnitt 4.4. wird die Abhängigkeit der spektroskopisch gemessenen Lebermetabolite von der Syntheseleistung und Funktion der Leber untersucht.

Zu den Komplikationen der Leberzirrhose, die in der Klassifikation Verwendung finden, gehören:

- Erhöhte Bilirubinwerte (über 2,0 mg/dl = 2 Punkte, über 3,0 mg/dl = 3 Punkte)
- Erniedrigte Albuminwerte (unter 3,5 g/dl = 2 Punkte, unter 3,0 g/dl = 3 Punkte)
- Aszites (fehlend = 1, leicht therapierbar = 2, schwer therapierbar = 3 Punkte)
- Neurologische Störungen (fehlend = 1, minimal = 2, Koma = 3 Punkte)
- Ernährungszustand (normal = 1, mäßig reduziert = 2, stark reduziert = 3 Punkte) bei der Child-Turcotte-Klassifikation
- Quick-Werte (> 70 = 1 Punkt, 50-69 = 2 Punkte und < 50 = 3 Punkte) bei der Child-Pugh-Klassifikation

1.4. TIPSS Transjugulärer-intrahepatischer-portocavaler-Stent-Shunt

Die portale Hypertension ist in etwa 90% durch Leberzirrhosen verursacht. Dieser intrahepatische Block wird ausgelöst durch die Fibrosierung der Leber und dem damit folgenden Untergang der sinusoidalen Struktur sowie der Unterbrechung der normalen Gefäßarchitektur.

Die Therapie der Begleiterscheinungen ist, solange z.B. Ösophagusvarizen nicht geblutet haben, rein konservativ-internistisch. Dabei kommen das Vasopressin oder das länger wirkende Triacyl-Vasopressin, die beide über eine Verengung der Splanchnikusgefäße die Durchblutung der Portalgefäße verringern, zum Einsatz. Aufgrund der hohen Letalität der Varizenblutung von 20% und der Rezidivblutung von 50% werden nach diesen Ereignissen endoskopische, chirurgische und radiologische-interventionelle Verfahren angewandt (16,42,54,128,157).

Neben der Notfalltherapie durch eine Ballontamponade mittels Sengstakensonde, einer endoskopischen Sklerosierung der Varizen oder einer Sperroperation gibt es auch langfristige Therapiemöglichkeiten (139).

Die Shuntoperation als ältestes Verfahren kommt bei einer akuten Blutung aufgrund der hohen Operationsletalität nicht in Betracht, die Rezidivblutungen werden jedoch mit hoher Sicherheit verhindert (42).

Ein neueres Verfahren zur Schaffung einer portocavalen Anastomose ist die transjuguläre-intrahepatische-portocavale-Stent-Shunt- (TIPSS) Anlage. Mit einer Spezialsonde, die über eine Jugularvene eingeführt wird, stellt ein Stent eine Verbindung zwischen einem Ast der

Portalvene und einer Lebervene her. Zusätzlich können im gleichen Eingriff die bestehenden Ösophagusvarizen über den Katheder embolisiert werden. Ein weiterer Vorteil gegenüber der konventionellen Shuntoperation liegt darin, daß die extrahepatischen Gefäße nicht tangiert werden und somit eine eventuell folgende Transplantation der Leber nicht erschwert wird. Zudem ist das Risiko des Eingriffs und die Belastung für den Patienten wesentlich geringer (91,106,139). Durch die TIPSS-Anlage verringert sich neben der Aszitesbildung auch der Perfusionsdruck der Leber, so daß die Noxe eines erhöhten Perfusionsdruckes nicht mehr auf die Hepatozyten einwirkt und sich die Leberfunktion zum Teil verbessert (130,155).

Als Komplikation der invasiv geschaffenen Anastomosen kann es jedoch zu einer Ammoniak-Enzephalopathie kommen (4,22,38,121,135,146), die durch den teilweisen Verlust der „first pass“ Elimination entsteht. Die in zirrhotisch veränderten Lebern schon auf 20% abgesunkene Ammoniakreduktion mittels der Glutamin-Synthetase (37) wurde durch die Umgehung der Leber noch weiter verringert. Durch eine zerebrale Adaptation an die veränderte Konzentration neurotoxischer Metabolite kam es teilweise nach etwa 3 Monaten zu einer Verbesserung der Symptome der Ammoniak-Enzephalopathie (106). Während bei den nichtalkoholischen Zirrhosen ein Anstieg der Glutaminkonzentration im Plasma gemessen wurde, konnte dieser im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen nicht nachgewiesen werden (159). Seltener entwickelte sich durch Schädigung der Erythrozyten bei der Durchströmung des Stents eine hämolytische Anämie (36). Reokklusionen des Stents stellen eine häufige Komplikation der TIPSS-Anlage dar, diese können jedoch durch eine direkte portale Venographie oder durch eine nichtinvasive Duplex Sonographie kontrolliert und durch Urokinase behandelt werden (96,97,104,161). Präventiv kann eine Therapie mit Phrenprocoumon eine Stentokklusion in den ersten drei Monaten verhindern (137). Die TIPSS-Anlage verändert nicht nur die Blutflußraten des portalen Systems, sondern auch die anderer Organe. Eine halbe Stunde nach der Stentimplantation steigt das Herzzeitvolumen signifikant an bei sinkendem systemischen Widerstand. Der Druck im rechten Vorhof, der Druck der Pulmonalarterien und der pulmonalarterielle Wedgedruck steigen aufgrund des zunehmenden venösen Rückstromes ebenfalls. Obwohl die Nierenfunktion verbessert wird, verändert sich ihre Perfusion nicht durch die Stent-Anlage (150).

Welchen Einfluß die TIPSS-Anlage auf die NMR-spektroskopisch gemessenen Werte hat, wird im weiteren Verlauf der Dissertation noch eingehend erörtert.

1.5. Methoden zur Sicherung der Diagnose der Leberkrankungen

Im Rahmen der endgültigen Diagnosestellung der Lebererkrankungen geben die Serumparameter, immunologischen und bildgebenden Verfahren keinen konkreten Aufschluß über den Auslöser der zirrhotischen Veränderung. Häufig ist die Diagnose einer fremdstoff-induzierten Leberschädigung eine Ausschlußdiagnose. Mittels der klinisch-chemischen, immunologischen und serologischen Untersuchungen, Sonographie und anderer bildgebender Verfahren erfolgt der Ausschluß anderer Lebererkrankungen. Hämodynamische Veränderungen der Leber können mit der Duplex-Sonographie als Untersuchungsmethode der Wahl erfaßt werden. CT und Ultraschall sind für die Diagnose der Zirrhose nicht erforderlich, dienen aber der Abgrenzung von anderen Oberbaucherkrankungen und dem Nachweis von Komplikationen. Die bisher am Ende der Sequenz stehende Methode zur Sicherung der Diagnose ist eine Punktion der Leber und die anschließende histologische und pathologische Begutachtung des Punktats. Leberpunktionen werden in vielen Fällen blind durchgeführt. Bei Verdacht auf eine Zirrhose oder eine akute Hepatitis wird jedoch eine gezielte Ultraschall- oder CT- gesteuerte Punktion durchgeführt. In einigen Fällen erfolgt sie sogar mittels Laparatomie.

1.6. Bildgebende Verfahren der Leberzirrhosen

Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Überblick über die bildgebenden Verfahren geben, die zur Diagnose und Absicherung der lokalen Befunde bei Leberzirrhose in Differentialdiagnose zu neoplastischen Konglomeraten Anwendung finden.

Sonographie

Am Beginn der bildgebenden Leberdiagnostik steht gewöhnlich die Sonographie, die Informationen über die Form und Größe, parenchymatöse und vaskuläre Strukturen sowie fokale Läsionen der Leber in über 90% der Fälle gibt (157). Die Sonographie zeigt in zirrhotischen Lebern Regeneratknoten und einen fibrotischen Umbau des Leberparenchyms, der mit histologischen Untersuchungen korreliert (154). Limitierend bei diesem bildgebenden Verfahren ist jedoch die Diagnose der Zirrhoseätiologie, die durch die sonographische Darstellung nicht zu differenzieren ist. Der Duplex-Ultraschall ermöglicht zudem die Messung des portalen Blutflusses und die der portocavalen Anastomosen. Eine alleinige

Messung der portalen Durchblutung gibt jedoch keinen Aufschluß über einen zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms (23). Duplex-sonographische Kontrollen der TIPSS-Einlage in 3-monatigen Abständen verringern durch die frühzeitige Erkennung einer Stent-Insuffizienz und deren Therapie durch Dilatation oder Restenting die Rezidivblutungsrate von 10-30% auf 5-15% (42). Das Ergebnis der sonographischen Diagnostik hängt von der Aufmerksamkeit und vom Ausbildungsstand des Untersuchers ab. Nachträglich ist eine weiterführende Interpretation der Dokumente kaum möglich (157).

Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT)

Die Indikation zur CT oder MRT wird überwiegend zur Abklärung der Lokalisation und Spezifizierung sonographischer Befunde der Leber gestellt. CT und MRT zeigen bei zirrhotischen Veränderungen der Leber hypodense bis isodense Strukturen, die mit den Schweregraden der histologischen Befundung korrelieren. Aufgrund der differenzierten Fragestellung reichen Nativuntersuchungen in vielen Fällen nicht aus. Kontrastmitteluntersuchungen in Spiraltechnik gewinnen an entscheidender Bedeutung in der Leberdiagnostik. CT-Befunde während arterieller Portographie und hepatischer Arteriographie korrelieren positiv mit der histologischen Graduierung, wenn Überschneidungen im Auftreten zwischen dysplastischen Nodi und hepatozellulären Karzinomen bestehen (52). Die regenerativen Knoten erscheinen bei der arteriellen Portographie im CT als hyperdens und kontrastmittelanreichernd, umgeben von geringer anreichernden dünnen Septen. Während der hepatischen Arteriographie werden die nicht anreichernden Knoten von anreichernden fibrösen Septen umgeben. Im Vergleich hat die hepatische Arteriographie eine höhere Sensitivität als die arterielle Portographie in Bezug auf die Erkennung regenerativer Knoten (79).

Neben den Vorteilen der CT-Untersuchungen erlaubt die MRT eine multiplanare Darstellung der Leber mit Nachweis kleinster Läsionen mit Hilfe neuer leberspezifischer Kontrastmittel. Mittels neuer MR-angiographischer Techniken wird die Darstellung des portalen Gefäßsystems und des Gallensystems ermöglicht. Die MR-Spektroskopie ist darüber hinaus in der Lage, Informationen über die metabolische Kapazität der Leber und deren pathologische Veränderung, ohne die Verwendung von Kontrastmitteln, zu geben (157).

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie ermöglicht eine Darstellung und quantitative Analyse der Leberfunktion im Basal- und Stimulationszustand. Durch Injektion von $\text{NaH}^{11}\text{CO}_3$ kann mittels PET eine Aussage über die biliäre Bikarbonatsekretion in-vivo gemacht werden. Im Vergleich zu gesunden reagieren die cholestatischen Lebern nicht mit einer adäquaten Antwort auf Sekretin. Diese eingeschränkte Bikarbonataufnahme ins Parenchym nach Sekretingabe wird durch die Gabe von Ursodesoxycholsäure verbessert (120). Die nicht invasive PET ermöglicht zudem Einblicke in den intrazellulären Glukosestoffwechsel, die Speicherung der Glukose als Energieträger, sowie den muskulären Blutfluß als mögliche Einflußgröße auf den Glukosestoffwechsel (99).

Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT)

Die Single-Photon-Emissions-Tomographie ermöglicht eine quantitative Aussage über die perfundierte und damit funktionelle Lebermasse (55). Mittels radioaktiv markierter Metabolite, wie z. B. Galactosyl Serumalbumin (GSA), das an den Asialoglykoproteinrezeptor bindet, kann nicht nur der Blutfluß, sondern auch die funktionelle Reservekapazität der Leber bestimmt werden (42). Anhand der unterschiedlichen Tracersubstanzen, die in der SPECT Anwendung finden, kann die Spezifität für die Erkennung von Lebertumoren erhöht werden (68).

1.7. Klinisch-chemische Befunde

Für die Auswertung wurden folgende Serumparameter aufgrund ihrer Bedeutung für den Lebermetabolismus und seiner Diagnostik ausgewählt und mit den spektroskopischen Metabolitenänderungen korreliert:

Serumtransaminasen

Die Bestimmung der Transaminasen Glutamat-Oxalat-Dehydrogenase (GOT) und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) gehört zu den Basisuntersuchungen in der Diagnostik der Lebererkrankungen und ihrer Verlaufsbeurteilung. Der Name Transaminase beschreibt die Funktion der Enzyme, nämlich die Übertragung der NH_2 -Gruppe auf Ketosäuren, bevorzugt

auf α -Ketoglutarat. Aufgrund der 10mal höheren Konzentration der GPT in der Leber als im Muskel- oder Herzgewebe kann sie, im Gegensatz zur GOT, die zu höheren Anteilen in diesen Geweben vorhanden ist, als leberspezifisch angesehen werden. Da die GPT im Zytoplasma der Leberparenchymzelle gelöst ist, die GOT jedoch zu 70% mitochondrial gebunden und nur zu 30% zytoplasmal gelöst ist, steigen die Transaminasen bei unterschiedlichen Lebererkrankungen und Stadien der fortschreitenden Schädigungen in einem bestimmten Verhältnis zueinander an. Diese Enzymverteilung ermöglicht es über eine Bildung des De Ritis-Quotienten (GOT/GPT), Aussagen über den Schweregrad und der Genese der Lebererkrankung zu treffen. Ein De Ritis-Quotient > 1 ist Ausdruck eines Übertritts der Transaminasen, insbesondere der GOT, ins Plasma und zeigt somit den Untergang von Hepatozyten an (16,42,54,156).

Glutamatdehydrogenase

Differentialdiagnostische Bedeutung hat die Glutamatdehydrogenase (GLDH) in Verbindung mit den Transaminasen durch die Bildung des Schmidt'schen-Quotienten, der sich aus der Formel $(GOT+GPT/GLDH)$ errechnen läßt. Er ermöglicht eine Abgrenzung der Lebererkrankungen zueinander. Aktivitätsanstiege der GLDH im Plasma entstammen ausschließlich der Leber, da ihre Aktivität in der Leber 10- bis 80fach höher ist als in anderen Organen. Die GLDH ist als mitochondriales Enzym Indikator einer Parenchymzellnekrose und immer Zeichen einer schweren Leberzellschädigung. Sie ist in der zentrolobulären Zone in einer 1,8fach höheren Konzentration vorhanden als in der Peripherie des Leberläppchens. Da sich diese Zone am Ende des sinusoidalen Versorgungsweges befindet, ist sie am stärksten durch Hypoxie gefährdet. Als Zeichen dieser Hypoxie erfolgt ein Anstieg der GLDH. Ein Anstieg der GLDH bei einem Verschlúßikterus wird jedoch einem Detergentiendefekt der Hepatozyten, welcher durch Gallensäuren ausgelöst wird, zugeschrieben (16,42,54,156).

Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)

Die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) ist ein Enzym, das vorwiegend auf Zellmembranen von Geweben gefunden wird. Ihre höchste spezifische Aktivität entwickelt sie in der Niere, das Organ mit der größten Enzymmenge ist jedoch die Leber. Aus diesem Grund wird die γ -GT als leberspezifisches Enzym bei einem Serumanstieg gesehen. Die γ -GT ist das Schlüsselenzym des γ -Glutamatzyklus, der die Aufnahme von Aminosäuren aus den

Körperflüssigkeiten regelt. Eine Induktion der Synthese kann in der Leber durch Cholestase, chronischen Alkoholgenuß und Pharmaka ausgelöst werden und abhängig von dieser, nach Art und Ausmaß der Noxe, im Serum gemessen werden. Anstiege der γ -GT auf das Doppelte oder in Kombination mit anderen Leberenzymen weisen auf eine Parenchymschädigung hin (16,42,54,156).

Plasmacholinesterase (PCHE)

Aufgrund des breiten Referenzbereiches ist die Cholinesterase vorwiegend eine Größe zur Verlaufsbeurteilung hepatogener Erkrankungen, insbesondere der Leberzirrhose. Die im Serum meßbare Aktivität der Cholinesterase besteht nahezu ausschließlich aus Pseudocholinesterase, die der Leber entstammt und Ester des Butyryl-, Benzoyl- und Azetylcholins spaltet. Als Indikator einer eingeschränkten funktionellen Lebermasse gelten erniedrigte Cholinesteraseaktivitäten im Serum. Da die Synthese der Cholinesterase an die des Albumins gekoppelt ist, weisen leberbedingte Enzymverschiebungen immer gleichsinnige Veränderungen der Albuminparameter auf (16,42,54,156).

Lactat-Dehydrogenase (LDH)

Die Lactat-Dehydrogenase (LDH) ist ein zytoplasmatisch gelöstes Enzym und kommt in allen Geweben vor. Sie katalysiert die reversible Oxidation von Milchsäure zu Brenztraubensäure. Häufige Ursachen von LDH-Erhöhungen sind Erkrankungen der Leber, für ihre Diagnostik ist die LDH ein relativ sensibler Parameter. Zur organspezifischen Differenzierung jedoch bildet die LDH nur in Verbindung mit der GOT einen aussagekräftigen Quotienten (LDH/GOT) zur Abgrenzung der ikterischen Genese. Das leberspezifische Isoenzym ist die LDH5, die aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit jedoch nur kurzfristig gemessen wird (16,42,54,156).

Blutglukose

Die Regulation der Blutglukose ist nicht nur beim Diabetes mellitus gestört, sie kann auch als Folge einer Leberzirrhose in Form eines hepatogenen Diabetes dekomensieren. Bei Zirrhosen mit ausgedehntem Schwund des Leberparenchyms kann es infolge der verminderten hepatischen Glukoneogenese zu einer Hypoglykämie kommen, die sich durch Einwirkung von Fremdstoffen wie Alkohol verstärkt. Die Glukoneogenese der Nieren kann

den Verlust des Leberparenchyms nicht ausgleichen, da die Nieren nur ein Zehntel der Glukose-6-phosphataseaktivität der Leber haben (16,42,54,156).

Bilirubin

Die gesunde Leber vermag etwa ein Gramm glucuronidiertes Bilirubin auszuschleiden, das in etwa dem 2-5fachen des physiologischen Umsatzes entspricht. Ein Anstieg des Bilirubins wird demnach entweder durch vermehrtes Anfallen oder durch Verminderung der Leberkapazität bewirkt. Das Gesamtbilirubin ist im wesentlichen aus 4 Fraktionen zusammengesetzt: unkonjugiertes Bilirubin, Bilirubinmonoglucuronid, Bilirubindiglucuronid und Delta-Bilirubin. Auslöser einer Bilirubinämie können prähepatische, in Form einer Hämolyse, hepatische oder posthepatische, cholestatische, Ursachen sein. Die hepatische Bilirubinämie kann aufgrund ihres Verlaufs und Bilirubinmusters differenziert werden. Eine akute Virushepatitis geht mit Werten von bis zu 20 mg/dl einher. Die Dauer des Ikterus beträgt 5-6 Wochen, in 50% der Fälle ist der Verlauf jedoch anikterisch. Leberzirrhosen hingegen haben selten ein Gesamtbilirubin über 1,5 mg/dl, wobei der unkonjugierte Anteil meistens überwiegt. Nur eine leichte Erhöhung der Werte findet sich bei der Fettleber, einhergehend mit einem Anstieg der Transaminasen, GLDH und γ -GT. Bei Metastasen steigt das Bilirubin erst im cholestatischen Verlauf (16,42,54,156).

Serumgesamteiweiß

Das Serumgesamteiweiß kann als Indikator der Proteinsynthese der Leber und somit als Verlaufsparemeter und zur Abschätzung der Schwere der Schädigung genutzt werden. In der Leber wird der überwiegende Anteil der Proteine synthetisiert. Hierzu gehören das Albumin α 1-, α 2- und β -Globuline. Lediglich die γ -Globulinfraktion, die Immunglobuline werden von den Plasmazellen gebildet. Eine schwere Leberschädigung mit weitgehendem Verlust des Leberparenchyms kann bei foudroyant verlaufenden Hepatitiden zu einer deutlichen Hypoproteinämie und Albuminämie führen. Dieser Effekt ist bei chronischen Hepatitiden und Leberzirrhosen weniger deutlich ausgeprägt, da die Leber eine dreifache Funktionsreserve für die Albuminsynthese besitzt. Zudem ist durch den zirrhotischen Parenchymverlust nicht nur die Proteinsynthese, sondern auch der Proteinabbau (z.B. durch die Verminderung der Asialoglycoproteinrezeptoren) gestört (16,42,54,154,156).

Quick

Gerinnungsfaktoren sind aufgrund ihrer kurzen Plasmahalbwertszeit und leberspezifischen Synthese im Rahmen der Leberdiagnostik aussagekräftige Parameter. Der Quickwert ist ein geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Proteinsyntheseleistung der Leber, da die durch ihn überprüften Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII und X alle von der Leber gebildet werden. Neben der Antithrombin III-Bestimmung ist er eine der empfindlichsten Meßgrößen zur Verlaufskontrolle eines Leberleidens. Im Anfangsstadium einer Zirrhose ist der Quickwert durch die verminderte Synthese des Faktors VII herabgesetzt, im weiteren Verlauf wird die Bildung des Faktors V die limitierende Einflußgröße (16,42,54,156).

Cholesterin und Triglyceride (CHOL & TRIG)

Cholesterin und Triglyceride werden sowohl über die Nahrung aufgenommen als auch endogen synthetisiert. Aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit im Plasma werden sie an Apolipoproteine gebunden (3,4,5) und somit im Plasma transportiert. Im Gegensatz zu den Triglyceriden kann der Sterolring des Cholesterins nicht abgebaut werden. Daher muß das Cholesterin zur Leber transportiert werden, wo es entweder in Gallensäuren oder unverändert als Emulsionsmittel über die Galle in den Darm ausgeschieden wird. Eine Hypercholesterinämie und eine Hypertriglyceridämie kann sowohl erbliche als auch sekundäre Ursachen haben. Zu den sekundären gehören neben den Nephropathien und Hypothyreosen auch die Hepatopathien und Pankreatitiden. Letztere bewirken den Anstieg der Blutfette durch eine Verschiebung des Energiehaushaltes mit gedrosselter Glukoneogenese, mangelndem Cholesterinumsatz und mangelnder Ausscheidung und gesteigerter Fetteinlagerung (16,42,54,156).

Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase, die im Serum meßbar ist, ist kein einheitliches Enzym, sondern wird aus drei genetisch determinierten Isoenzymgruppen und postgenetischen Formen wie der Gallengangs-AP gebildet. Eine Erhöhung der Gesamt-AP wird in den meisten Fällen durch eine Erkrankung der Leber, der Knochen oder durch ein Krebsleiden verursacht. Lebererkrankungen gehen in 60% der Fälle mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase einher (4,5), die in Relation zu den Transaminasen gesetzt Aufschlüsse über die Art der

Schädigung gibt. Der Enzymaktivitätsanstieg im Falle einer biliären Exkretionsstörung ist nicht durch eine gestörte Ausscheidung bedingt, sondern durch eine verstärkte Synthese mit Ablösung des Enzyms von Zellmembranen- und -organellen. Bei cholestatischen Störungen im Verlauf einer viralen Hepatitis kommt es zu einem Anstieg der Enzyme im Serum auf das 3-5fache der Normkonzentration. Chronische, zirrhotische Leberschädigungen verursachen in der Regel einen mäßigen Anstieg der alkalischen Phosphatase, wobei die Darmphosphatase nur bei Zirrhosepatienten der Blutgruppe B oder Null erhöht ist. Die Enzymaktivitäten der Fettleber korrelieren nicht mit den histologischen Befunden und bewegen sich im Normbereich. Ein Verschlußikterus geht mit einem Anstieg der AP auf das 5-20-Fache einher. Der deutliche Anstieg setzt erst nach 24 Stunden ein (16,42,54,156).

1.8. Kernmagnetische Resonanz (NMR)

Der Kernspin-Resonanz-Effekt wurde erstmals 1948 von F.Bloch und E.M.Purcell unabhängig voneinander entdeckt. Die Nuclear-Magnetic-Resonance ist ein quantenmechanisches Phänomen, das durch den „Spin“ der positiven elektrischen Ladung des rotierenden Proton verursacht wird. Nachweisbar ist dieser Spin, wenn ungepaarte Protonen oder Neutronen vorhanden sind, wie dies bei ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na und ^{31}P der Fall ist, um die wichtigsten und die im menschlichen Körper häufigsten Elemente zu nennen (119,157).

Der Kernspin ist mit einem magnetischen Moment gekoppelt, vereinfachend stellt man sich die Spin tragenden Kerne wie Kompaßnadeln vor, die sich jedoch im Gegensatz zum monopolen Kompaß in einem „Spin up“ oder „Spin down“ Zustand befinden können.

Durch Einstrahlung eines Photons mit der Energie ΔE , die genau der des Energieunterschiedes der beiden möglichen Spinniveaus entspricht, kann ein Übergang von einem in den anderen Energiezustand erreicht werden. Die verwendeten Energien und Frequenzen liegen bei 10^{-7}eV und 10-100MHz. Im Initialzustand, dem thermischen Gleichgewicht, befinden sich etwa 1 auf 10^6 mehr Spins in dem einen als im anderen Zustand. Dieser kleine Effekt läßt sich nur aufgrund der enormen Anzahl von Protonen pro cm^3 messen (119,149,157).

1.8.1. Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanztechnik kann nicht nur für die bildgebende Diagnostik verwendet werden, sie kann zusätzlich auch im Rahmen der Spektroskopie Informationen über biochemische Prozesse geben. Aufgrund unterschiedlicher chemischer Umgebung erfolgt die Resonanz bestimmter Kerne bei unterschiedlichen Larmfrequenzen. Auch bei identischen Isotopen ergeben sich kleinste Abweichungen der Resonanzfrequenzen in Abhängigkeit von der molekularen Bindung und dem Einfluß benachbarter Kerne. Man bezeichnet diese Frequenzunterschiede als „*Chemical Shift*“. Ihr Ausmaß wird in Einheiten von 10^{-6} ppm (*parts per million*) auf der Abszisse graphisch aufgetragen. Die chemische Verschiebung dient als Fingerabdruck zur Identifikation bestimmter Verbindungen. In Tabelle 1.1. sind die chemischen Verschiebungen der Metabolite aufgeführt, die man in der Leber MR-spektroskopisch detektieren kann. Diese Frequenzunterscheide werden im Spektrum als getrennte Resonanzen sichtbar und graphisch in einem sogenannten Spektrum dargestellt. Am Beispiel eines Leberspektrums vor einer TIPSS-Anlage werden diese Peakzuordnungen in tabellarischer und graphischer Form gezeigt (siehe Tab. 1.1. und Abb. 1.2.).

Chemische Verschiebung in parts per million (ppm)	Zuordnung der chemischen Verschiebung	Abkürzungen
0,6 bis 0,8ppm	Methylgruppen der Lipide	(CH ₃)
1,2ppm	Aliphatische Methylengruppen der Lipide	(CH ₂) _n
1,9 bis 2,3ppm	Methylengruppen der Lipide	(CH ₂ =CH-CH ₂)
3 bis 3,2ppm	Phosphomonoester	(PME)
3,4 bis 3,9ppm	Glykogen und Glukose	(Glyk / Gluc)
4,2 bis 4,8ppm	Wasser	(H ₂ O)

Tabelle 1.1.: Zuordnung der Peaks zu ihren Metaboliten mit den verwandten Abkürzungen

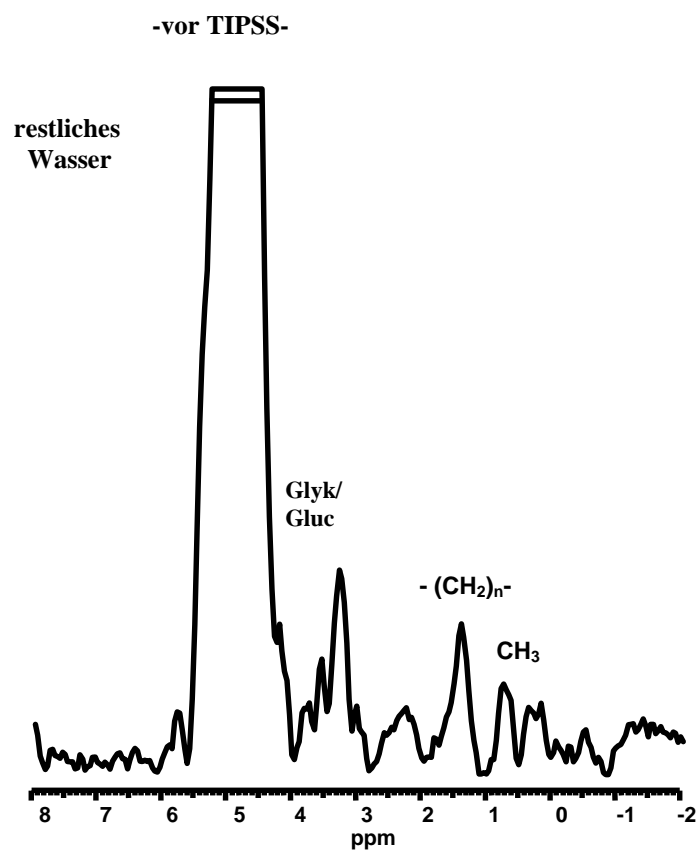


Abb. 1.2. MR-spektroskopisch ermittelte Peaks der Lebermetabolite vor der Anlage eines Portosystemischen Stent Shunts (TIPSS)

Das empfangene MR-Signal entspricht der Antwort des Spinensembles auf die Anregung mittels einer Hochfrequenzspule. Die Flächen der Signale entsprechen der Anzahl der signalauslösenden Protonen. Über Integration wird die relative Signalintensität errechnet, die ein Maß der Konzentration der Teilchen ist. Durch häufige Wiederholungen und Aufsummationen der Datenaquisition wird die Präzision der Messungen gesteigert.

1.8.2. Vorteile der MR-Spektroskopie

Die MR-Spektroskopie ist aufgrund der nichtinvasiven Methode und bisher nicht bekannten Langzeitschäden eine für den Patienten gering belastende Untersuchung, die Stoffwechselfvorgänge am lebenden Objekt untersucht, ohne in diese selber einzugreifen. Elektrokardiographisch ist eine Erhöhung der T-Welle nachweisbar, ebenso wie eine Beeinflussung neuronaler bioelektrischer Eigenschaften. Ein kurzfristiger Aufenthalt in einem statischen Magnetfeld von bis zu zwei Tesla hat keine nachweisbaren, biologisch relevanten Nebenwirkungen (157). Der Patient ist zudem zwei weiteren Magnetfeldern ausgesetzt, einem durch die schnell geschalteten Gradienten hervorgerufenen magnetischen Wechselfeld, sowie den kurzzeitigen Hochfrequenzeinstrahlungen seitens der Hochfrequenz-Sendespule. Es kann durch die zeitlich wechselnden Gradientenmagnetfelder zu Strömen vorwiegend an der Körperoberfläche kommen. Dies kann zu Hautempfindungen, Muskelkontraktionen und kardialen Arrhythmien führen. Die Gradientenanstiegszeiten sind bei den klinisch eingesetzten Geräten so kurz, daß die Effekte subjektiv nicht bemerkt werden und nur zu einer geringen Erwärmung des Gewebes führen.

Im Vergleich zu einer Leberpunktion ist die MR-Spektroskopie unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine den Patienten nicht gefährdende Untersuchung. Sie ist nicht invasiv und nicht schmerzhaft. Die Gefahr einer Nachblutung oder der Perforation anderer Organe besteht nicht. Die Patienten bedürfen keiner untersuchungsbedingten Nachbetreuung, so daß die Untersuchung ambulant durchgeführt werden kann. Das Risiko einer Infektion, peritonealen Reizung, Pankreatitis oder eines Pneumothorax ist durch die spektroskopische Untersuchung nicht erhöht. Ausgeprägter Aszites stellt für die Spektroskopie im Gegensatz zur Feinnadelpunktion keine relative Kontraindikation dar, ebensowenig wie eine Gerinnungsstörung oder subkapsuläre Hämangiome, die das Blutungsrisiko unter der Punktion erhöhen. Eine spektroskopische Untersuchung von Tumoren würde die Gefahr einer eventuellen Verschleppung von Tumorzellen ausschließen und somit die Entstehung iatrogenen Metastasen verhindern. Zudem ist die Kooperation der Patienten für die

Feinnadelpunktion geringer, da Schmerzen oder eine der zuvor genannten Komplikationen befürchtet werden. Neue Meßverfahren, in der mehrere Meßvolumen in der Leber gleichzeitig gemessen werden können (Chemical Shift Imaging **CSI**), erhöhen die Wahrscheinlichkeit, daß der erkrankte Herd erfaßt wird und somit erneute Untersuchungen erspart bleiben, die im Rahmen der Punktionen häufig durchgeführt werden müssen. Die diagnostische Aussagekraft ist jedoch aufgrund der noch wenigen Vergleichswerte und Untersuchungsparameter geringer als die histologische Diagnostik im Rahmen der Punktionsdiagnostik (42,119,157).

1.8.3. Vergleich der Phosphor- und Protonenspektroskopie

Die Phosphorspektroskopie wurde schon früh für biologische und medizinische Zwecke angewandt. Sie erlaubt einen Einblick in den Energiestoffwechsel der Skelett- und der Herzmuskulatur. Untersuchungen wurden bevorzugt an der Unterarm- und Unterschenkelmuskulatur durch Messung der Kreatinphosphat- und ATP-Konzentration durchgeführt. Für Untersuchungen an der Leber hat die Protonenspektroskopie gegenüber der Phosphorspektroskopie den Vorteil der kürzeren Meßzeit und der größeren Empfindlichkeit. Zudem können mehr für den Leberstoffwechsel relevante Metabolite wie Lipide, Glykogen, Glukose, Aminosäuren, Laktat und Nukleinsäuren gemessen werden. Neben diesen beiden Spektroskopiemethoden spielen die Kohlenstoffspektroskopie, aufgrund ihrer geringen Signalintensität, sowie die Fluorspektroskopie, deren in-vivo Konzentration unter der Nachweisgrenze liegt, eine untergeordnete Rolle (157,119).

1.9. Stand der Forschung

MR-spektroskopische in-vitro Messungen an pathologisch verändertem menschlichen Lebergewebe in verschiedenen Krankheitsstadien und -schweregraden wurden überwiegend mit der ³¹P-Spektroskopiemethode durchgeführt. Diese zeigten reproduzierbar eine klare Relation zwischen der Phosphomonoester- (PME) und Phosphodiestermenge (PDE) oder ihres Quotienten mit β -Adenosintriphosphat (ATP), abhängig vom Schweregrad oder der Aktivität der Lebererkrankung. Der im Vergleich zu den Probanden gesenkte PDE-Spiegel wurde auf die Regenerationsaktivität der Leber zurückgeführt. Es wurde vermutet, daß Phosphodiester vor allem bei der Synthese neuer Membranen als Membranphospholipide benötigt wurden (5,6,20,29,46). Dagegen erfolgte ein Anstieg der PME, die als Membranmetabolite oder Precursor der PDE metabolisiert werden. Sie waren sowohl bei

kanzerogenen oder zirrhotischen Prozessen (6) als auch bei einer Leberregeneration signifikant erhöht. Die Höhe des PME- und PDE-Spiegels war nicht nur ein Indikator für das Vorhandensein einer Leberzirrhose, sondern stieg bzw. sank mit dem Schweregrad der Zirrhose (95,100). Ein Trend zeichnete sich bei der Messung des pH-Wertes ab, der bei Zirrhosepatienten erhöht war, aber im fortgeschrittenen Stadium keine Signifikanz erreichte. Unterteilte man die Zirrhosen nach ihrer Ätiologie, zeichnete sich ein betont stärkerer Anstieg des ionisierten nicht organisch gebundenen Phosphors und des (Pi)/ATP-Quotienten für postvirale Zirrhosen sowie bei den alkoholischen ein ausgeprägt niedriger PDE/ATP-Quotient ab (95). Der Pi/ATP-Quotient der primär und sekundär sklerosierenden Cholangitiden hatte im Vergleich zu den Probanden einen signifikant niedrigeren Wert. Die unterschiedliche Aktivität der Zirrhosen wurde für die unterschiedliche Ausprägung des Pi/ATP-Quotienten zwischen viralen und sklerosierenden Zirrhosen verantwortlich gemacht (95). Es wurde diskutiert, daß die unterschiedlichen Ergebnisse, die bei der PDE- und ATP-Konzentration in zirrhotischen Lebern gemessen wurden, durch die unterschiedlichen Krankheitsstadien, Regenerationsvorgänge und Ausprägungen der Zirrhosen zwischen den Kollektiven entstanden sind. H. Farghali et al. verglichen Mäuse nach einer 70%-Leberteilresektion mit scheinoperierten Mäusen. Deren PME-Konzentration war über den gesamten Beobachtungszeitraum höher als die der Kontrollgruppe. ATP-Konzentration und pH-Wert verhielten sich genau in reziproker Relation dazu. Nach einer Teilresektion wurden ebenfalls ein Anstieg der PME-Konzentration und eine absinkende PDE-Konzentration in Mäuselebern beschrieben (29). Vergleichbare Ergebnisse erhielt man bei Untersuchungen von Patienten im akuten Stadium der Hepatitis A Infektion (166). Einem PME-Anstieg und PDE-Abfall folgte eine nach 6 Wochen abgeschlossene Angleichung an das Normalkollektiv. Zudem wurde eine Abhängigkeit der gewonnenen Daten von einigen Serumparametern untersucht, die jedoch keine signifikanten Ergebnisse zeigte.

Andere Studien untersuchten Stoffwechselfvorgänge in der Leber, die sich wechselseitig mit dem Ernährungsverhalten beeinflussten (124) und die PME-Konzentration der Leber unter Einfluß nicht liquorgängiger Zucker. Während der PME-Wert unter der Infusion von 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5 AM) stetig anstieg, die Konzentration an anorganischem Phosphor kontinuierlich abfiel, verringerte sich der ATP-Gehalt der Leber initial, um später wieder den Ausgangswert zu erreichen. Die sinkende ATP-, PDE- und Pi-Konzentration wurde auf einen Verbrauch der Pi-Reserven für die PME-Synthese durch die Phosphorylierung von 2,5 AM zurückgeführt, so daß die Pi-Konzentration für die Synthese von ATP und PDE nicht mehr ausreichte. Unter dem Einfluß einer Infusion mit Glukagon, Somatostatin und Insulin kam es

zu einem Abfall der Glykogenkonzentration der Leber (84) über den Transfusionszeitraum. Eine Verminderung der Pi-Konzentration, die als Anzeichen der vermehrten β -Oxidation gedeutet wurde, konnte nach Infusion einer 10% Intralipidlösung sowohl bei Lebergesunden als auch bei einem Patienten mit Steatosis beobachtet werden (140).

^1H -NMR-Spektroskopien wurden überwiegend in-vitro oder in-vivo am Gehirn bei Zirrhosepatienten mit hepatischer Enzephalopathie durchgeführt. Die in-vitro Studien des Lebergewebes beschrieben einen Laktat- und Alaninanstieg über einen Beobachtungszeitraum von 24 Stunden nach Schockgefrierung des Lebergewebes. Dieser Laktatanstieg konnte durch die Zugabe von Citratlösung verringert werden (81).

Bei Untersuchungen am Gehirn von Patienten mit Leberzirrhose konnte ein Anstieg der Glutamin- und eine erniedrigte Glutamat- und Phosphocholinkonzentration gemessen werden (11). Der erhöhte Glutamat/Glutamin-Quotient ließ sich durch die verringerte Glutaminkonzentration, die bei hepatischer Enzephalopathie histologisch festgestellt wurde, erklären. Einer Störung des Glutamat/Glutamin-Zyklus zwischen den Astrozyten und Neuronen, die in Korrelation zur Erhöhung dieses Quotienten stand, wurde eine wichtige Rolle für die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie zugeschrieben. Die Entstehung der erniedrigten Phosphocholinkonzentration war jedoch unklar.

Ein Anstieg an TMAO, einer aminogenen liquorgängigen Verbindung, die in der Leber metabolisiert wird, wurde bei Zirrhosepatienten 3 Monate nach TIPSS-Anlage beobachtet. Die gleiche ^1H -MRS-Studie des Gehirns (102) zeigte zudem einen Anstieg des Glutamin/Glutamat-Quotienten und eine erniedrigte Myoinositol- und Phosphocholinkonzentration nach TIPSS-Anlage, im Vergleich zu Gesunden und den Meßergebnissen vor der Shunteinlage.

1.10. Fragestellung

Eine Studie wie die im Folgenden beschriebene Studie zu ^1H -spektroskopischen in-vivo Messungen zirrhotischer Lebern wurde zuvor noch nicht in der Literatur veröffentlicht. In den bisherigen Studien wurden weder eine Beeinflussung der Lipidkonzentration der Leber durch das Geschlecht der Probanden noch Korrelationen MR-spektroskopisch gemessener Metabolite zu den klinischen Standardparametern der Leberdiagnostik untersucht. Es konnte weder ein Vergleich der Zirrhoseätiologien innerhalb der Childstadien noch eine Interpretation der spektroskopischen Meßergebnisse vor und nach TIPSS-Anlage in Bezug auf den Nutzen der Intervention in der Literatur gefunden werden. Die vorliegende Studie

beschreibt somit als erste die spektroskopisch meßbaren Auswirkungen einer TIPSS-Anlage auf den Metabolismus der Leber.

Ziel dieser Studie war es, die spektroskopisch gemessenen Konzentrationen der Metabolite zu erklären, ihre Spezifität und Sensitivität für Veränderungen der Leberfunktion zu beweisen und damit zu belegen, daß die Spektroskopie eine sinnvolle Erweiterung der Leberdiagnostik darstellt. Dazu wurden in der vorliegenden Arbeit die Lebern der Probanden und an Zirrhosen unterschiedlicher Genese erkrankten Patienten nach folgenden Aspekten untersucht: Ob

- 1) geschlechtsabhängige Konzentrationsunterschiede für Lebermetabolite in gesunden Lebern nachweisbar sind und ob sie in pathologisch veränderten Organen persistieren.
- 2) spektroskopisch ermittelte Metabolitenkonzentrationen mit den Serumkonzentrationen der laborchemisch gemessenen Leberstandardparameter korrelieren und die veränderte metabolische Funktionsleistung der Leber widerspiegeln.
- 3) die spektroskopisch gemessenen Metabolitenkonzentrationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Zirrhoseätiologien aufweisen, die den spezifischen pathobiochemischen Prozessen des zirrroseauslösenden Agens entsprechen.
- 4) die Konzentrationen der unterschiedlichen Stoffwechselprodukte in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung nach Child-Pugh und damit der Leberdekompensation stehen.
- 5) die Anlage eines Transjugulären-intrahepatischen-portocavalen-Stent-Shunts (TIPSS) einen Einfluß auf die Leberfunktion und ihre Metabolitenkonzentrationen hat.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Das untersuchte Kollektiv umfaßte 42 Patienten, bei denen vor der spektroskopischen Untersuchung eine Leberzirrhose diagnostiziert und histologisch gesichert wurde. Die Gruppe der Patienten mit Leberzirrhosen setzte sich nach Zirrhoseätiologien unterteilt wie folgt zusammen: bei 21 Patienten war die Zirrhose alkoholtoxisch bedingt, 9 Patienten waren chronisch mit einem Hepatitis C oder B Virus infiziert und bei 9 der Patienten wurde die Zirrhose durch autoimmune Prozesse ausgelöst. Im Kollektiv wurden 3 Patienten mit hepatozellulären Karzinomen untersucht, davon waren zwei eine Folgeerkrankung einer alkoholtoxischen Zirrhose, beim Dritten war eine chronische Hepatitis C vorausgegangen.

Einige Patienten kamen zur Anlage eines Transjugulären-intrahepatischen-portocavalen-Stent-Shunts, bei 13 Patienten wurde eine Messung vor und nach der TIPSS-Anlage und in acht Fällen eine Verlaufskontrolle durchgeführt. Acht der Patienten blieben im Verlauf der Studie ohne TIPSS-Anlage.

Alle Patienten wurden laborchemisch, sonographisch und radiologisch-bildgebend im CT oder MRT untersucht. Im Folgenden wurden die MR-spektroskopisch gemessenen Metabolite mit den Leberparametern des Serums korreliert, um die Sensitivität und Spezifität der Leber-Spektroskopie gegenüber Veränderungen der Leberfunktion zu prüfen. Die Parameter GOT, GPT, GLDH, γ -GT, PCHE, LDH, Blutglukose, Bilirubin, Serumgesamteiweiß, Quick, CHOL, TRIG und AP wurden für diese Arbeit aus Krankenakten des Zentralarchivs und des Archivs der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Münster entnommen. Im Mittelpunkt des Interesses standen die Parameter, die Aussagekraft über den Schweregrad der Zerstörung des Leberparenchyms oder die Syntheseleistung der Leber besitzen und die im Zeitraum der spektroskopischen Untersuchung bestimmt wurden.

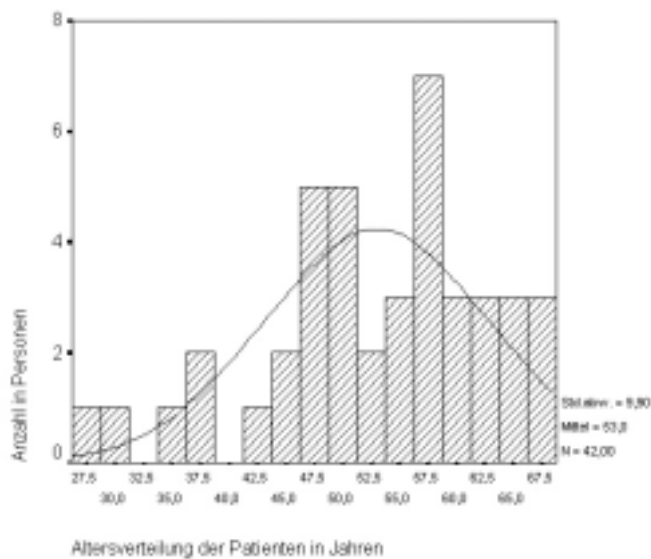


Abb.2.2. Altersverteilung des Patientenkollektivs in Jahren

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt 53,0 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 9,9 Jahren (27-67 Jahre). Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 1.4.1996 bis zum 1.2.1999.

2.2. Probanden

Das Probandenkollektiv umfaßte 16 Personen im Alter von 26,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,9 Jahren (21-37 Jahre).

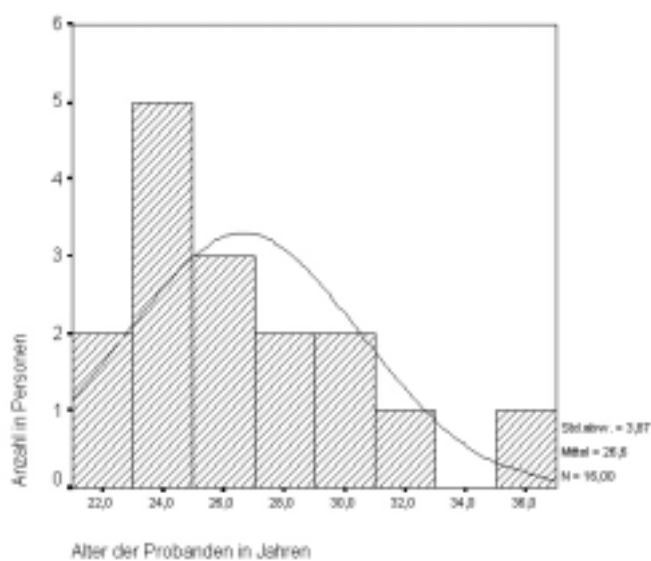


Abb.2.3. Altersangabe der Probanden in Jahren

2.3. MR-Methoden

Die Untersuchungen der Patienten und Probanden wurden an einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-Kernspin-Tomographen Magnetom 63 SP (Firma Siemens AG, Erlangen) mit Spektroskopie-Zusatz durchgeführt.

2.3.1 Bildgebung

Vor der eigentlichen spektroskopischen Untersuchung wurde eine bildgebende Sequenz von der zu untersuchenden Leber durchgeführt. Die Bildgebung diente vornehmlich der Platzierung des Volume Of Interest (VOI) in einen Bereich des Leberparenchyms. In der Bildgebung konnten vereinzelt Regeneratknoten entdeckt werden. Eine Aussage über den Verfettungs- oder Fibrosierungsgrad des Parenchyms konnte jedoch nicht in allen Fällen gemacht werden, da die Bildgebung zur Platzierung des VOI und nicht zur eigentlichen Diagnostik durchgeführt wurde (149).

Die Aufnahme der Lokalisationsbilder wurde mit einer FLASH-Sequenz (Fast Low Angle Shot) durchgeführt. Das Field Of View (FOV) betrug 360mm (je 8 Schichten, Schichtdicke 10mm in transversaler, coronarer und sagittaler Ebene). Die Echozeit betrug $TE = 6\text{ms}$ bei einer Repetitionszeit von $TR = 150\text{ms}$ und einem Anregungswinkel von 60° (149). Das gesetzte Ziel der volumenselektiven spektroskopischen Messung war es, Informationen aus einem bestimmten pathologisch veränderten Bereich der Leber sowie Einblicke in den Stoffwechsel und die meßbaren Metabolite zu bekommen. Das Volume Of Interest (VOI) wurde wie in Abbildung 2.1. gezeigt plaziert.

2.3.2. In-vivo Protonen- Spektroskopie der Leber

Ein Problem der Messungen im Abdomen waren die starken Wasser- und Fettsignale, die die Signale der zu bestimmenden Stoffwechselprodukte überlagerten. Die dominierende ^1H -Resonanz des Wassers wurde durch einen frequenzselektiven 90° -Puls (chemical shift selective-pulse, CHESS-Puls), der in alle drei Raumrichtungen geschaltet wurde, supprimiert. Um die Detektion der Metabolite, die ihre Resonanz in der Nähe der Wasserresonanz haben, nicht zu unterdrücken, wurde eine Halbwertsbreite von 100Hz zur Unterdrückung gewählt. Ein wesentlich aufwendigeres Problem verursachte die Lage der Leber im Körper. Ihre räumliche Nähe zum Herzen und zum Zwerchfell, mit denen sie in der Area nuda sogar

verwachsen ist, löst eine puls- und atemabhängige Bewegung des Organs aus. Diese Organbewegung erschwerte die Messung, da sich das zu messende Volumen, genannt Voxel, durch die Puls- und Atemexkursion bei jedem Meßdurchlauf in einem anderen Parenchymabschnitt befand. Gelöst wurde das Meßproblem durch die Anlage eines Dreiband-EKG's und eines Atemgurtes. So konnten die Phasen der Herz- und Atemaktion objektiviert werden. Die Meßimpulse wurden nun durch das EKG und das Atemgating getriggert, so daß nur bei konstant der gleichen Atemexkursion und Herzaktion eine Messung erfolgte. Das zuvor für die Untersuchung positionierte Voxel lag mit diesem Verfahren immer im gleichen Parenchymanteil (119,149,157).

Unsere verwendete MR-spektroskopische Meßsequenz (STEAM) basierte auf stimulierten Echos. Eine räumliche Auflösung erhielt man mit drei schichtselektierten 90° -Pulsen in Gegenwart orthogonaler Magnetfeldgradienten. Das Schnittvolumen der drei angeregten Schichten entsprach dem VOI, in dem das Spektrum gemessen wurde. Die Echozeit (TE) betrug 30ms und die Mischzeit (TM) 15ms. Aufgenommen wurden die Spektren bei einer Repetitionszeit, die größer als 2500ms war, da sie durch die Puls- und Atemtriggerung individuellen und interindividuellen Schwankungen unterlag. Jedes Voxel wurde in 100 Meßdurchläufen untersucht, bei einer Voxelgröße von 27cm^3 ($3 \times 3 \times 3\text{cm}^3$). Das Zielvolumen lag überwiegend im rechten Leberlappen im sechsten oder siebten Segment nach Couinaud (149) (Abb.2.4.).

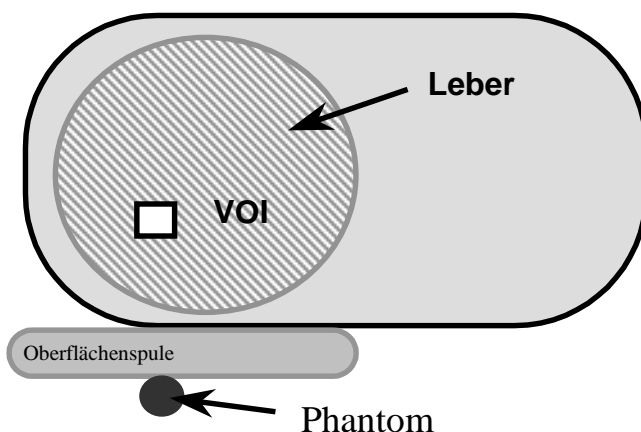


Abb.2.4. Versuchsanordnung während der Messung

Zur Quantifizierung der gemessenen Metabolite wurde ein externer Standard benutzt. Bei diesem handelte es sich um ein mit Pflanzenöl gefülltes Phantom, das an einer festgelegten Stelle der Empfangsspule angebracht war. Da die molare Konzentration der einzelnen Lipide im Pflanzenöl nicht bekannt war, konnte für die Leberlipidkonzentrationen nur eine Quantifizierung in relativen Einheiten gemacht werden. Es wurde für die Gesamtheit der Lipidresonanzen des Phantoms eine Signalintensität von 10 000 RE (relativen Einheiten) festgelegt. Die Messungen am externen Standard wurden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wie die in-vivo-Messung. Der Patient verblieb für diese Messung im Tomographen. Um Messungen in unterschiedlichen Lebersegmenten vergleichen zu können, wurde bei jeder Messung der Positionskorrekturfaktor miteinbezogen. Die Berechnung des Positionskorrekturfaktors erfolgte über ein Programm, das von Dr. Michael Stanka, Mitarbeiter des Institutes für klinische Radiologie des UK Münster, mittels Turbo Pascal geschrieben wurde (149).

Das Programm arbeitet in 4 Schritten:

1. Einlesen der aus den Spektren der Rastermessung berechneten Signalintensitäten und Zuweisung ihrer Ortskoordinaten;
2. Eingabe der Meßposition des Untersuchungsvolumens;
3. Berechnung des Positionskorrekturfaktors für diese Meßparameter, d.h. auch Ermittlung von Faktoren für Untersuchungsvolumina, die zwischen den Meßvolumina der Rastermessung liegen, mittels linearer Interpolation;
4. Ausgabe des Positionskorrekturfaktors.

Die relativen Metaboliteneinheiten, die die Konzentration der gemessenen Parameter wie z.B. PME, Gesamtlipide, Glykogen und Glukose im Meßvolumen widerspiegeln, wurden durch Integration der Peakflächen der ^1H -Spektren mit der „Numaris-Software“ Version 2 der Firma Siemens Erlangen erstellt und im PC nachbearbeitet (149). Die Zuordnung der Resonanzen erfolgte anhand ihrer charakteristischen chemischen Verschiebung (Tab. 1.1.).

2.3.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Inc. 9.0 for Windows. Die abhängigen Korrelationen zwischen den spektroskopisch gemessenen Werten und den Serumparametern wurden über eine lineare Regressionsanalyse untersucht. Bei dem

vorgegebenen Testniveau von 5% konnte bei einem angezeigten Signifikanzniveau von weniger als 0,05 die Nullhypothese als nicht mehr akzeptabel ausgeschlossen werden. Es wurde bei Erfüllung dieser Bedingung als gegeben vorausgesetzt, daß der Determinationskoeffizient R^2 signifikant von Null verschieden war und somit eine lineare Beziehung zwischen der abhängigen und unabhängigen Variablen besteht. Je mehr der Determinationskoeffizient sich an Eins nähert, um so exakter ist die lineare Beziehung.

Die Erklärungsgüte, mit der der Wert der unabhängigen Variablen den Wert der abhängigen Variablen voraussagt, wird durch den Regressionskoeffizienten R angegeben. Vorausgesetzt wurde, daß jedes Residuum einer Wertekombination der unabhängigen Variablen eine Realisation einer normalverteilten Zufallsvariablen ist und sämtliche dieser Zufallsvariablen paarweise voneinander statistisch unabhängig sind sowie ihre Verteilungen alle denselben Mittelwert Null und jeweils die gleiche Varianz besitzen.

Das Gesamtkollektiv wurde in nicht erkrankte Kontrollpersonen, die im weiteren Verlauf Probanden genannt werden, und Patienten geteilt. Die Patienten wurden nochmals nach Zirrhosegruppen, sowie nach der Stadieneinteilung der Child-Pugh-Klassifikation und nach TIPSS-Anlage subspezifiziert. Die so entstandenen Gruppen wurden nun miteinander verglichen und auf Differenzen und Übereinstimmungen geprüft. Mit Hilfe der ANOVA-(Analysis Of VAriance)-Methode wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf Signifikanzen untersucht. Die Nullhypothese wurde nicht mehr akzeptiert, wenn der Quotient von Treatment, in der Teststatistik als „F“ (Fehlervarianz) angegeben, wesentlich größer als 1 war (148).

3. Ergebnisse

Um den Einfluß des Geschlechts auf unsere Ergebnisse zu evaluieren, wurden die Konzentrationen der MR-spektroskopisch gemessenen Metabolite zwischen Männern und Frauen verglichen.

3.1. Unterschiede spektroskopisch gemessener Konzentrationen der Lipide zwischen den Geschlechtern

Eine Analyse der Ergebnisse ergab, daß nur die spektroskopisch gemessenen Lipidstoffwechselfparameter deutliche Unterschiede zwischen den Männern und Frauen des Probandenkollektivs ergaben. Die alkoholischen Zirrhosen wurden aufgrund der asymmetrischen Geschlechtsverteilung im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien von 19 Männern und einer Frau in diesem Kollektiv nicht in die Auswertung miteinbezogen.

3.1.1. Probanden

Gesamtlipidkonzentration

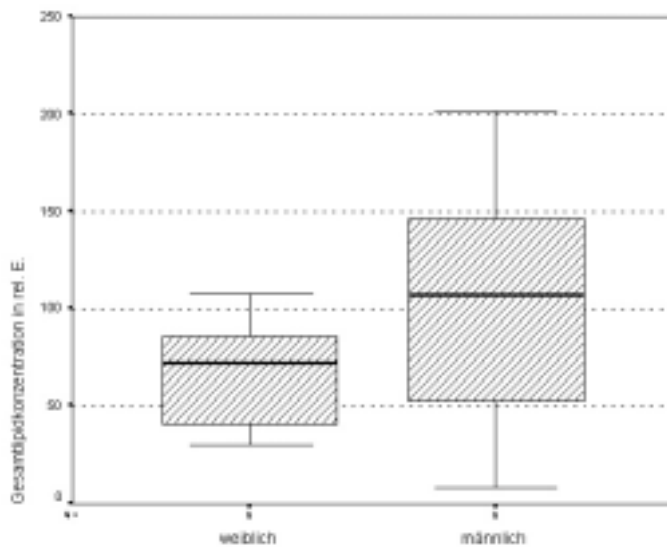


Abb. 3.1.1.1. Hier wurden die Gesamtlipide der Probanden in Abhängigkeit des Geschlechts aufgetragen.

Die weiblichen Probanden hatten eine niedrigere Gesamtlipid-Konzentration in der Leber als die männlichen. Statistisch lag die Fehlervarianz ($F = 2,070$) über der für die Nullhypothese akzeptablen Grenze von 1, die Signifikanz ($S = 0,172$) lag jedoch außerhalb des Konfidenzintervalles von 0,05. So daß eine nachweisbare Varianz zwischen beiden Gruppen bestand, welche jedoch aufgrund der geringen Kollektivgröße keine Signifikanz erreichte.

Konzentration der spektroskopisch gemessenen Methylgruppen der Lipide

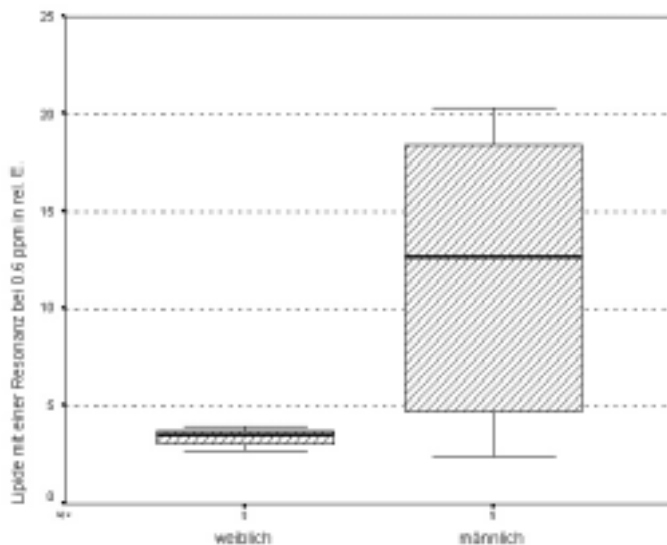


Abb. 3.1.1.2. Hier wurden die Konzentration der Methylgruppen der Lipide in Abhängigkeit des Geschlechts der Probanden aufgetragen.

Der Vergleich der Konzentration der überwiegend aus Methylgruppen bestehenden und damit gesättigten Fettsäuren zwischen den weiblichen und männlichen Probanden wies statistische Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Bei einer Fehlervarianz $F = 3,053$, konnte die Nullhypothese verworfen werden, das Konfidenzintervall von 0,05 wurde bei einer Signifikanz von $S = 0,131$ jedoch nicht erreicht. Die Lipidkonzentration der Frauen lag deutlich unter der, die bei den männlichen Probanden gemessen wurde. Im Kollektiv der Frauen zeigte sich eine wesentlich geregeltere Konzentration der Meßwerte, die minimale und maximale gemessene Konzentration der überwiegend ungesättigten Lipide lagen nur ein bis zwei relative Einheiten auseinander. Eine wesentlich größere Streuung der Konzentration der Lipide wurde im Kollektiv der Männer gemessen. Der geringste Wert wurde bei etwa zwei bis drei relativen Einheiten registriert und lag leicht unterhalb der durchschnittlichen und maximalen Konzentration, die bei den Frauen gefunden wurde.

Konzentration der spektroskopisch bestimmten Methylengruppen der Lipide

Ein ähnlicher Trend zeichnete sich bei den Lipiden mit zahlreichen aliphatischen Methylengruppen ab. Die durchschnittliche Konzentration der gesättigten Fettsäuren, die bei den Frauen gemessen wurde, lag unter der des Männerkollektivs. Erneut wiesen die Meßwerte der Frauen eine geringere Schwankung auf. Aufgrund dieser lag das Minimum über und das Maximum unter der Konzentration, die bei den männlichen Probanden ermittelt wurde.

3.1.3. Virale Zirrhosen

Im Kollektiv der viralen Zirrhosen zeigte sich keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit der Gesamtlipidkonzentration der überwiegend ungesättigten und der gesättigten Lipide. Lediglich bei den endständigen Methylengruppen der Lipide zeigte sich ein Unterschied der Fehlervarianz in der Konzentration zwischen den Frauen und Männern, die an einer viralen Zirrhose erkrankt sind. Aufgrund der geringen Anzahl an Meßergebnissen handelte es sich nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied, sondern nur um einen Trend.

3.1.4. Autoimmune Zirrhosen

Aufgrund der zirrhosebedingten Angleichung der Östrogenkonzentration zwischen den Geschlechtern und der Reduzierung der intakten Effektorzellen durch die Parenchymschäden zeigte sich im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen, ebenso wie im Kollektiv der viralen Zirrhosen, keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit der spektroskopisch gemessenen Werte.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß der bei den Probanden ermittelte Geschlechtsunterschied im Lipidstoffwechsel der Leber bei den Zirrhosepatienten nicht mehr zu finden war. Es zeigte sich ebenfalls keine Korrelation der spektroskopisch gemessenen Werte mit dem Alter der Patienten und Probanden. Geschlecht und Alter können daher als Confounder in unserer Analyse ausgeschlossen werden.

3.2. Korrelationen zwischen den spektroskopisch meßbaren Metaboliten mit den Serumparametern in Abhängigkeit von der jeweiligen Zirrhoseätiologie

In der vorliegenden Arbeit wurden die spektroskopisch gemessenen Konzentrationen der Lebermetabolite mit den laborchemischen Leberstandardparametern der Patienten verglichen, um die Aussagekraft der spektroskopisch gemessenen Lebermetabolite über die Leberfunktion zu prüfen. Die Laborwerte, die zum Vergleich herangezogen wurden, wurden zum gleichen Zeitpunkt bestimmt wie die spektroskopischen Daten. Durch diese Methode konnte die Zeitspanne zwischen den beiden Untersuchungen und somit eine mögliche Fehlerquelle bei dynamischer Veränderung der Leberfunktion vernachlässigbar gering gehalten werden. Die spektroskopisch ermittelten Werte wiesen keine Korrelation mit dem Alter auf, das somit als Confounder ausgeschlossen wurde.

Das Gesamtkollektiv wurde zuerst in fünf Gruppen (Probanden, Zirrhoseätiologie der Patienten und hepatozelluläre Karzinome) aufgeteilt. Von den Probanden gab es keine laborchemischen Analysen des Serums. Aus diesem Grunde wurde der Vergleich der Probanden zu den einzelnen Patientengruppen ausschließlich mit rein MR-spektroskopisch gemessenen Metabolitenkonzentrationen durchgeführt. Die 42 Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt waren, wurden in drei weitere Gruppen unterteilt. Mit 21 Patienten war die Gruppe der alkoholtoxisch induzierten Zirrhosen die größte. Jeweils neun der Patienten waren an einer autoimmunen oder an einer durch ein hepatotropes Virus ausgelösten Zirrhose erkrankt. Die fünfte Gruppe setzte sich aus zwei Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt waren, zusammen. Die induzierende Zirrhose war bei einem der beiden Patienten alkoholtoxischer und beim anderen Patienten viraler Genese. Der Patient, der als Grunderkrankung an einer alkoholtoxischen Zirrhose litt, wurde zweimal MR-spektroskopisch untersucht. Aufgrund der geringen Größe des Kollektivs der hepatozellulären Karzinome wurden ebenfalls keine Korrelationen mit den Serumparametern bestimmt.

3.2.1. Alkoholtoxisch induzierte Zirrhosen

Im Kollektiv der alkoholisch induzierten Zirrhosen korrelierte der MR-spektroskopisch ermittelte Lipid/Glykogen-Quotient mit den Serumparametern Gesamteiweiß, Gesamtbilirubin und Plasmacholinesterase. Dabei korrelierte er positiv mit der Plasmacholinesterase und mit der Gesamteiweißkonzentration des Plasmas, mit der Bilirubinkonzentration negativ.

Korrelation des spektroskopisch gemessenen Lipid/Glykogen-Quotienten

Der spektroskopisch gemessene Lipid/Glykogen-Quotient der alkoholtoxischen Zirrhosen stand mit einem positiv prädiktiven Wert von $R = 70,2\%$ und $R^2 = 49,2\%$ bei einer Signifikanz von $S = 0,08$ in positiver Korrelation mit der Gesamteiweißkonzentration des Serums. (siehe Abb. 3.2.1.1.)

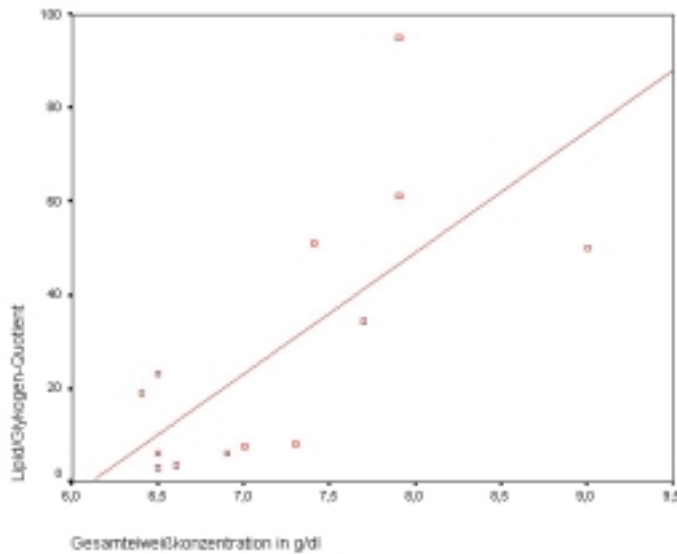


Abb. 3.2.1.1 Korrelation des spektroskopisch gemessenen Lipid/Glykogen-Quotienten mit dem Gesamteiweiß in g/dl

Korrelation des spektroskopisch gemessenen Lipid/Glykogen-Quotienten mit der Gesamtbilirubin-Konzentration

Der spektroskopisch gemessene Lipid/Glykogen-Quotient korrelierte mit einem negativ prädiktiven Wert von $R = 56,4\%$ und $R^2 = 31,8\%$ mit der Gesamtbilirubinkonzentration des Serums. Bei einer Signifikanz von $S = 0,045$ war die Korrelation des spektroskopischen Wertes mit der Serumkonzentration des Bilirubins statistisch signifikant (siehe Abb. 3.2.1.2.).

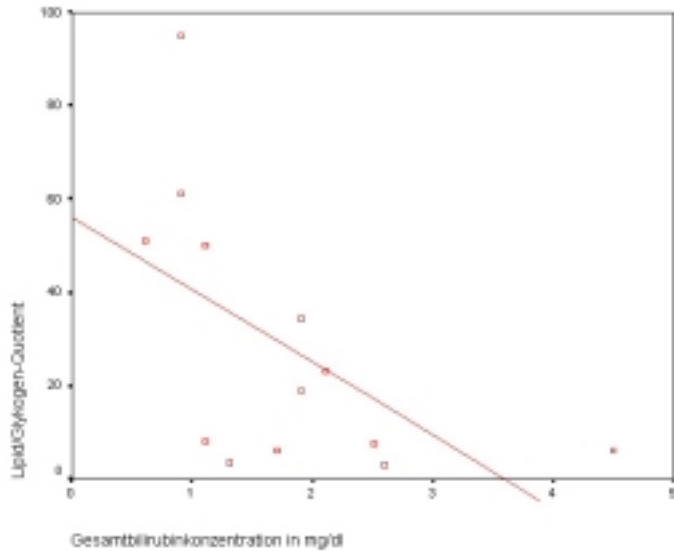


Abb. 3.2.1.2. Korrelation des spektroskopisch gemessenen Lipid/Glykogen-Quotienten mit der Gesamtbilirubin-Konzentration des Serums

Ebenfalls korrelierte die Plasmacholinesterase mit einem positiv prädiktiven Wert von $R = 91,4\%$ und $R^2 = 83,6\%$ bei einer Signifikanz von $S = 0,0001$ mit dem Lipid/Glykogen-Quotienten (siehe Abb. 3.2.1.3.).

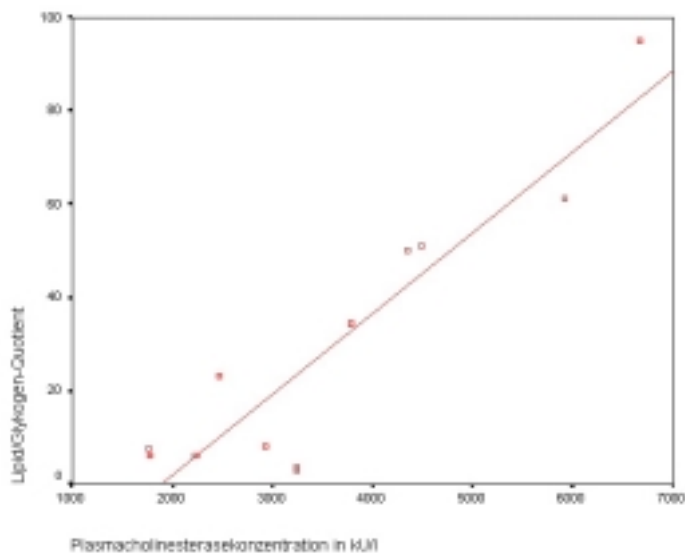


Abb. 3.2.1.3. Korrelation des Lipid/Glykogen-Quotienten mit der Plasmacholinesterase

Korrelation der Phosphomonoesterkonzentration (PME) mit den Serumparametern

Im Kollektiv der alkoholinduzierten Zirrhosen korrelierte die spektroskopisch gemessene PME-Konzentration positiv mit der Höhe des Serumgesamtbilirubins. Der positiv prädiktive Wert der Korrelation lag bei $R = 72,5\%$ und $R^2 = 52,5\%$ mit einer Signifikanz von $S = 0,042$.

Die spektroskopisch gemessene PME-Konzentration korrelierte ebenfalls positiv zur Serumkonzentration der alpha-Amylase mit einem positiv prädiktiven Wert von $R = 99,5\%$ und $R^2 = 99,1\%$ und einer Signifikanz von $S = 0,005$.

Eine weitere Korrelation bestand zwischen der spektroskopisch gemessenen Phosphomonoester- und Glukose-Konzentration der Leber und der Serum-Konzentration der Glukose. Der Grad der linearen Korrelation, der durch die unabhängige Variable erklärt wird, lag bei $R^2 = 84,6\%$, der positiv prädiktive Wert bei $R = 92\%$ bei einer Signifikanz von $S = 0,009$.

Die Konzentrationen der spektroskopisch bestimmten Glukose und der Serumglukose korrelierten im Kollektiv der alkoholisch induzierten Leberzirrhosen nicht miteinander ($p=0,724$).

Korrelation der spektroskopisch gemessenen Methylgruppen der Lipide

Die Konzentration der Lipide mit einer Resonanz bei 0,6ppm korrelierte im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen positiv mit der Konzentration der Plasmacholinesterase. Bei einer Signifikanz von $S = 0,006$ ließen sich $R^2 = 73,8\%$ der Plasmacholinesterasewerte durch die Lipide erklären. Der positiv prädiktive Wert, anhand dessen mittels der Lipidkonzentrationen die Plasmacholinesterasespiegel vorhergesagt werden konnten, lag bei $R=85,9\%$ (siehe Abb. 3.2.1.4.).

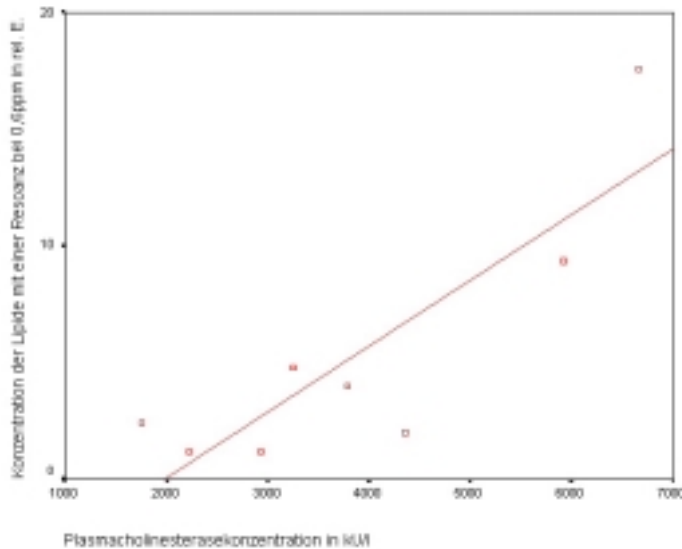


Abb. 3.2.1.4. Zeigt die Korrelation der spektroskopisch gemessenen Methylgruppen der Lipide mit der Konzentration der Plasmacholinesterase

Zwischen den spektroskopisch gemessenen Metaboliten und den Serumparametern gab es im Kollektiv der alkoholtoxisch induzierten Zirrhosen keine weiteren Zusammenhänge.

3.2.2. Zirrhosen, die durch chronische Viruspersistenz ausgelöst wurden

Im Kollektiv der viralen Zirrhosen bestand eine Korrelation der Methylgruppen der Lipide zur Plasmacholinesterasekonzentration. Weitere Korrelationen spektroskopisch bestimmter Konzentrationen zu den laborchemisch gemessenen Parametern bestanden nur noch in Verbindung mit dem Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen.

Korrelation der spektroskopisch gemessenen Methylgruppen der Lipide

Die spektroskopisch ermittelte Konzentration der Methylgruppen der Lipide korrelierte positiv mit der Plasmacholinesterasekonzentration der viralen Zirrhosen. Anhand der Lipidkonzentration ließen sich bei $R = 96,1\%$ der Plasmacholinesterasewerte vorhersagen und $R^2 = 84,4\%$ der Werte durch die Lipidkonzentrationen erklären. Das Konfidenzintervall wurde bei $S = 0,178$ allerdings nicht erreicht.

3.2.3. Autoimmune Zirrhosen

Korrelationen der spektroskopisch bestimmten Konzentrationen mit den laborchemisch gemessenen Parametern im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen

Das Kollektiv der autoimmun induzierten Zirrhosen hatte aufgrund spezifischer pathogenetischer Vorgänge andere Korrelationen spektroskopisch gemessener Parameter zu den laborchemisch bestimmten Serumkonzentrationen. Nach dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson war die spektroskopisch gemessene Konzentration des Glykogen/Glukose-Quotienten zur Plasmacholinesterase signifikant. Der Lipid/Glykogen-Quotient korrelierte statistisch signifikant negativ mit der Konzentration des Serum-Gesamteiweißes.

Korrelation der Glykogen- und Glukosekonzentration

Im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen korrelierte die spektroskopisch gemessene Glykogen- und Glukosekonzentration mit einer Signifikanz von $S = 0,017$ und einem positiv prädiktivem Wert von $R = 89,3\%$ bei $R^2 = 79,7\%$ (siehe Abb. 3.2.3.1.).

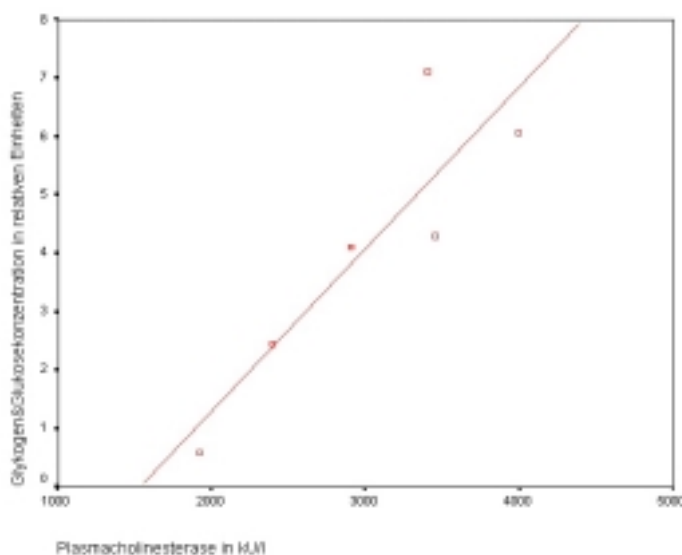


Abb. 3.2.3.1. Korrelation der spektroskopisch bestimmten Glykogen- und Glukosekonzentration mit der Konzentration der Plasmacholinesterase in kU/l

Korrelation des spektroskopisch bestimmten Lipid/Glykogen-Quotienten

Der spektroskopisch gemessene Lipid/Glykogen-Quotient korrelierte mit dem Serumgesamtweiß mit einem positiv prädiktivem Wert von $R = 83,2\%$ und $R^2 = 69,2\%$ bei einer Signifikanz von $S = 0,040$ (siehe Abb. 3.2.3.2.).

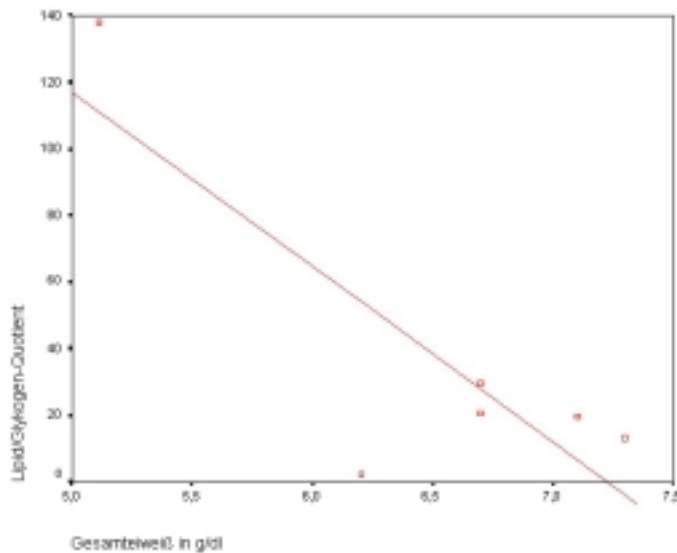


Abb. 3.2.3.2. Korrelation des spektroskopisch bestimmten Lipid/Glykogen-Quotienten; mit der Serumkonzentration des Gesamteiweißes

Korrelation der spektroskopisch gemessenen Lipide

Die spektroskopisch gemessene Konzentration der Methylgruppen der Lipide korrelierte im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen positiv mit der Konzentration der Plasmacholinesterase. Der positiv prädiktive Wert, über den sich mittels der Lipidkonzentration die Plasmacholinesterasekonzentrationen vorhersagen lassen, lag bei $R = 85,3\%$. Die Werte waren bei $R^2 = 72,8\%$ durch die spektroskopischen Ergebnisse ableitbar. Aufgrund der geringen Anzahl an Meßergebnissen erreichte $S = 0,147$ nicht das vorausgesetzte Konfidenzintervall, so daß keine statistische Signifikanz vorlag.

Die Konzentration der endständigen Methylengruppen der Lipide korrelierte negativ zum laborchemisch gemessenen Serumcholesterinspiegel. Zwischen den beiden Konzentrationen bestand ein negativ prädiktiver Wert von $R = 75,5\%$ und $R^2 = 57\%$, die Cholesterinkonzentrationen ließen sich durch die spektroskopischen Meßergebnisse ableiten.

Aufgrund der geringen Anzahl an Messungen wurde das vorausgesetzte Konfidenzintervall bei $S = 0,140$ nicht erreicht.

Im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen gab es keine weiteren Korrelationen spektroskopisch gemessener Metabolite mit den Serumparametern.

3.3. Vergleich der spektroskopisch meßbaren Metabolite unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Zirrhoseätiologien

Der Vergleich (ANOVA) zwischen den einzelnen Zirrhoseätiologien und den Probanden wies mit Ausnahme der viralen Zirrhosen relativ geringe Unterschiede auf. Zusammengefaßt waren die Differenzen zwischen den unterschiedlichen Zirrhoseätiologien und den Probanden, mit Ausnahme der viralen Zirrhosen, nicht signifikant.

Lipidstoffwechsel

Gesamtlipidkonzentration

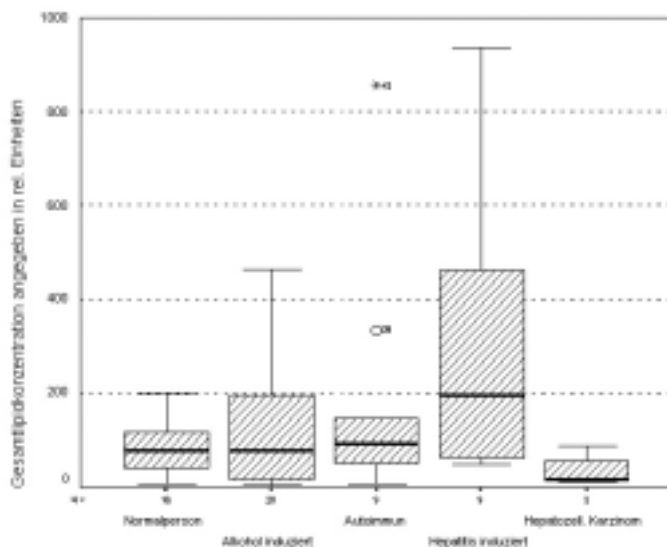


Abb. 3.3.1. Hier wird die spektroskopisch gemessene Gesamtlipidkonzentration der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen verglichen. o38 und *45 sind Extremwerte des Kollektivs der autoimmunen Zirrhosen, die stark von den anderen Meßergebnissen innerhalb dieser Gruppe abweichen.

Die Gesamtlipidkonzentration der viralen Zirrhosen unterschied sich laut ANOVA mit $F = 5,491$ und $S = 0,023$ signifikant von denen der anderen Zirrhoseätiologien und des Probandenkollektivs. Virusinduzierte Zirrhosen hatten eine signifikant höhere Lipidkonzentration der Leber als die autoimmunen oder alkoholischen Zirrhosen. Ihre durchschnittliche Lipidkonzentration lag auf dem Niveau der Probandenlipidkonzentration. Eine niedrigere Lipidkonzentration wurde in den Lebern mit hepatozellulärem Karzinom gemessen. Die Gesamtlipidkonzentration zeigte jedoch nicht zwischen allen Zirrhoseätiologien und den Probanden signifikante Unterschiede. Mit einer Fehlervarianz von $F = 2,317$ konnte die Nullhypothese nicht mehr akzeptiert werden, jedoch wurde mit $S = 0,069$ das angestrebte Konfidenzintervall nicht erreicht.

Gesättigte und ungesättigte Lipide

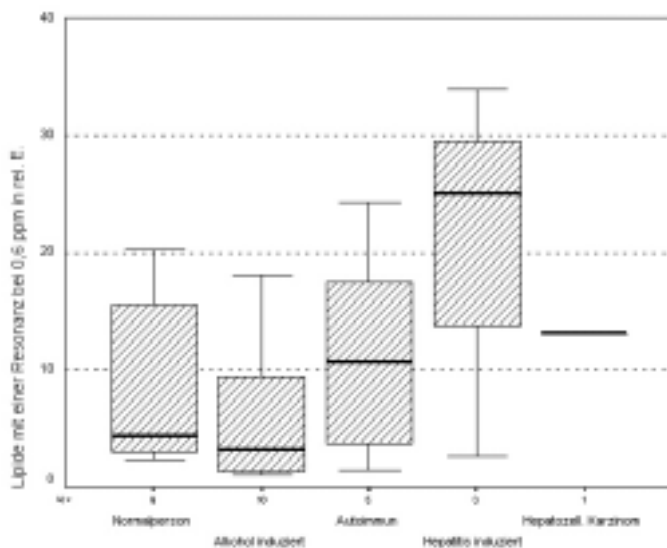


Abb. 3.3.2. Hier wird die spektroskopisch gemessene Konzentration der Methylgruppen der Lipide, als Maß für gesättigte Fettsäuren, der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen gezeigt.

Die Konzentration der überwiegend gesättigten Lipide der viralen Zirrhosen war, ebenso wie die schon beschriebene Gesamtlipidkonzentration im Vergleich zu den Probanden und anderen Zirrhoseätiologien, signifikant erhöht $F = 5,237$ bei $S = 0,031$, siehe Abb. 3.3.2.. Die alkoholischen Zirrhosen wiesen die niedrigste durchschnittliche Konzentration an überwiegend gesättigten Lipiden auf, der Konzentrationsunterschied zu den Probanden war nicht signifikant.

Die durchschnittliche Konzentration der überwiegend ungesättigten Lipide wies in den Kollektiven der Probanden, alkoholtoxischen und autoimmunen Zirrhosen ein einheitliches Niveau auf. Wie zuvor war die Konzentration im Kollektiv der viralen Zirrhosen signifikant erhöht $F = 4,962$ bei einer Signifikanz von $S = 0,030$ und bei den Hepatozellulären Karzinomen erniedrigt.

Konzentration der Methylgruppen multipliziert mit der Konzentration der endständigen Methylengruppen der Lipide

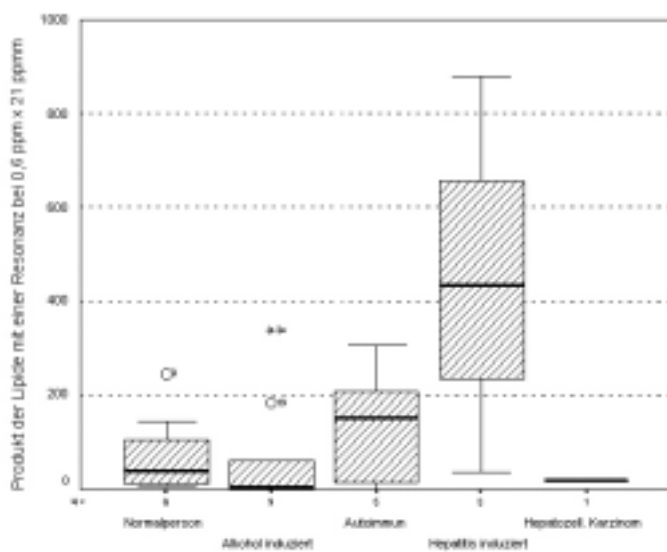


Abb. 3.3.3. Hier wird die spektroskopisch gemessene Konzentration der Methylgruppen der Lipide multipliziert mit der Konzentration der Methylengruppen der Lipide der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen gezeigt.

Das Produkt der spektroskopisch gemessenen Konzentrationen der Methyl- und endständigen Methylengruppen der Lipide (Resonanz bei 0,6ppm und 2,1ppm) zeigte in Abhängigkeit der Befunde signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen allen Zirrhoseätiologien (Abb. 3.3.3.). Nach der ANOVA lag die Fehlervarianz bei $F = 3,437$ mit einer Signifikanz von $S = 0,026$. Im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen wurden signifikant niedrigere Werte gemessen als im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen. Die signifikant höchsten Produktwerte wurden im Kollektiv der viralen Zirrhosen gemessen. Wurden die Probanden mit den Zirrhoseätiologien verglichen, zeigten sich statistisch signifikant höhere Werte des Produktes aus den spektroskopisch gemessenen Lipidkonzentrationen in den Kollektiven der

autoimmunen und viralen Zirrhosen. Die alkoholtoxischen Zirrhosen konnten nicht vom Normalkollektiv abgegrenzt werden.

Kohlenhydratstoffwechsel

Glykogen- und Glukosekonzentration

Die autoimmunen Zirrhosen wiesen im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien und den Probanden die höchste durchschnittliche Glykogenkonzentration auf. Es zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede der einzelnen Zirrhoseätiologien.

Die Probanden hatten dagegen im Vergleich zu den Erkrankten die höchste Leberglukosekonzentration. Aufgrund der geringen Anzahl an Meßergebnissen waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant, sie standen jedoch im Einklang mit den biochemischen Untersuchungen, die eine verringerte Glykogenolyse zur Produktion von Glukose in zirrhotischen Lebern beschrieben.

Membranstoffwechsel

Phosphomonoesterkonzentration

Der Vergleich der Phosphomonoesterkonzentrationen der einzelnen Zirrhoseätiologien und der Probanden zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Die Phosphomonoesterkonzentration der viralen Zirrhosen unterlag im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien und den Probanden stärkeren Schwankungen.

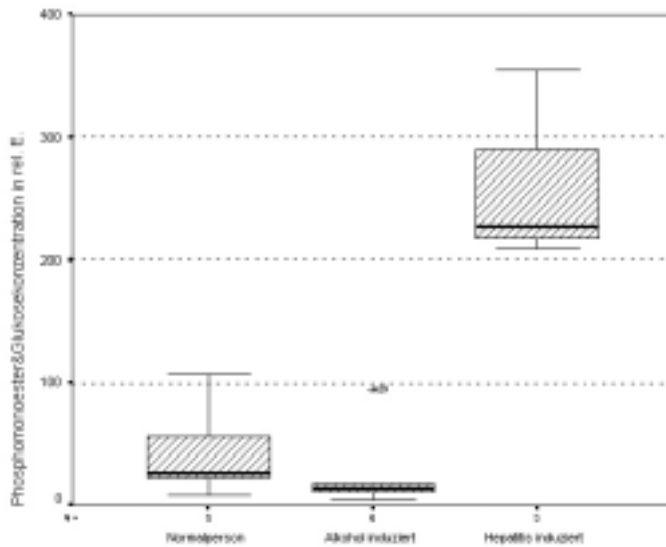
Summe der Phosphomonoester- und Glukosekonzentration

Abb. 3.3.4. Hier wird die spektroskopisch gemessene Summe der Phosphomonoester- und Glukosekonzentration der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen aufgetragen.

Die spektroskopisch bestimmten Phosphomonoester- und Glukosekonzentrationen zeigten in Abhängigkeit des Befundes nach der ANOVA mit $F = 13,111$ und $S = 0,001$ signifikante Unterschiede (Abb. 3.3.4.). Im Vergleich zu den Normalpersonen war die spektroskopisch gemessene Konzentration im Kollektiv der viralen Zirrhosen erhöht und bei den alkoholtoxischen Zirrhosen erniedrigt.

Die Summe der Phosphomonoester- und Glukosekonzentration war somit potentiell als diagnostisches Hilfsmittel zur Differenzierung der Zirrhoseätiologie und zur Abgrenzung pathologisch veränderter und intakter Lebern geeignet.

Lipid/Glykogen-Quotient

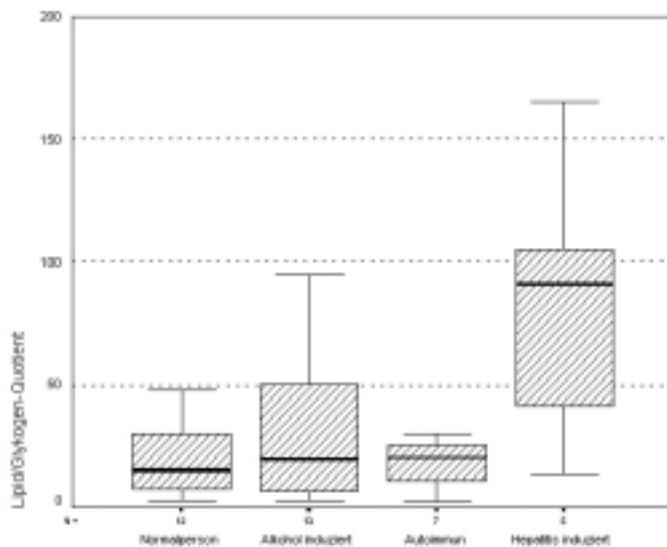


Abb. 3.3.5. Hier wird der spektroskopisch gemessene Lipid/Glykogen-Quotient der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen aufgetragen.

Im Kollektiv der viralen Zirrhosen war der Lipid/Glykogen-Quotient nach der ANOVA $F = 7,569$ und $S = 0,009$ signifikant erhöht. Der niedrigste Wert des Quotienten wurde in einer Leber mit hepatozellulärem Karzinom gemessen, jedoch ohne statistische Signifikanz, da die Anzahl der Meßwerte zu gering war.

Zwischen den übrigen Zirrhoseätiologien und den Normalpersonen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Lipid/Phosphomonoester-Quotient

Für den Lipid/Phosphomonoester-Quotienten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen viralen Zirrhosen und Normalpersonen sowie zu den übrigen Zirrhoseätiologien $F = 5,953$, $S = 0,026$. Ein statistischer Unterschied zwischen den übrigen Gruppen bestand nicht.

Konzentration des Lipid/Plasmacholinesterase-Produktes

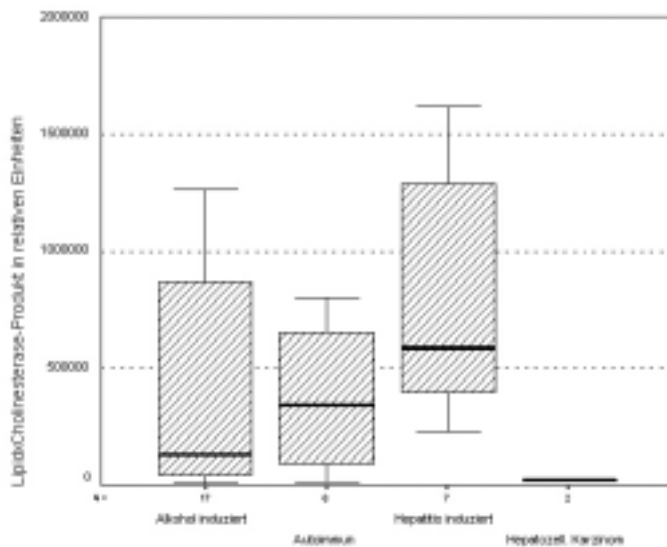


Abb. 3.3.6. Hier wird das spektroskopisch gemessene Lipid/Plasmacholinesterase-Produkt der Zirrhoseätiologien aufgetragen.

Die Höhe des aus der spektroskopisch gemessenen Leberlipidkonzentration und der Plasmacholinesterasekonzentration gebildeten Produktes zeigte in Abhängigkeit der Zirrhoseätiologie statistisch signifikante Unterschiede ($F = 3,196$, $S = 0,038$).

3.4. Analyse der spektroskopischen Werte in Abhängigkeit von den Stadien der Child-Klassifikation

Im folgenden Abschnitt werden die spektroskopisch ermittelten Metabolitenkonzentrationen der Leber unter Berücksichtigung der Childstadien und der Zirrhoseätiologie dargestellt.

3.4.1. Gesamtkollektiv

Die Bewertung der Metaboliten- und Quotientenverläufe innerhalb der Childstadien in Bezug auf das Gesamtkollektiv waren nur schwer zu deuten. Jeder Zirrhosenauslöser veränderte den Lebermetabolismus und die Enzymsysteme in unterschiedlicher Art und Weise. Für jede Zirrhoseätiologie ergab sich somit eine spezifische Konzentrationsentwicklung der spektroskopisch gemessenen Stoffwechselfparameter. Faßte man alle Zirrhoseätiologien in einem Gesamtkollektiv zusammen, wurden entgegengesetzte Trends der Zirrhoseätiologien vermischt. Die maximalen und minimalen Konzentrationen der einzelnen Zirrhoseätiologie

wurden durch die Werte der anderen Zirrhoseauslöser, wenn diese einem entgegengesetzten Trend folgten, kuptiert oder gar durch ein Überwiegen der anderen Trends in einen konträren Verlauf gebracht. Deshalb wurden die spektroskopisch ermittelten Metabolitenkonzentrationen zuerst nach ihren Ätiologien unterteilt. Danach wurden die Konzentrationen der Metabolite unter Berücksichtigung der Childstadien für die einzelnen Zirrhoseätiologien dargestellt.

3.4.2. Alkoholtoxische Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien

Lipidstoffwechsel

Gesamtlipidkonzentration

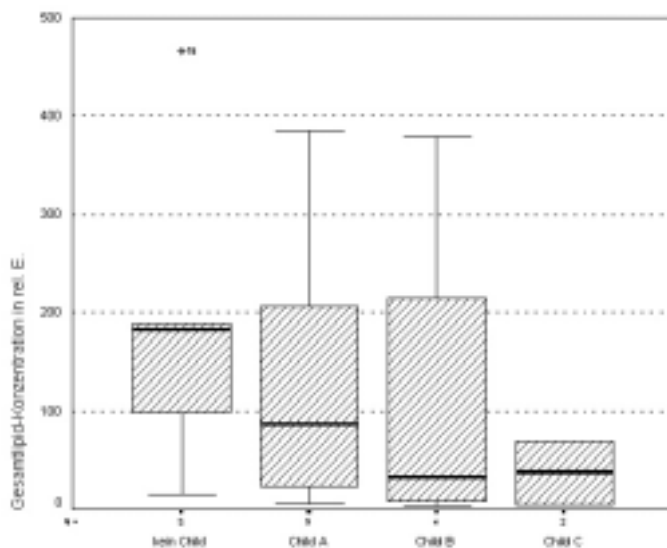


Abb. 3.4.2.1. Hier wird die Gesamtlipidkonzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen, angegeben in relativen Einheiten, in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

Es ist in Abb. 3.4.2.1. eine deutliche Abhängigkeit der Gesamtlipidkonzentration von den Childstadien zu sehen. Der höchste Lipidgehalt alkoholtoxisch geschädigter Lebern war bei einsetzender Leberschädigung im Stadium der Steatosis, noch vor dem Erreichen der Childstadien, meßbar. Durch fortlaufende Fibrosierung und Ersatz des Leberparenchyms durch kollagenes Bindegewebe nahm der Lipidanteil, von einer leichten Schädigung ausgehend mit zunehmender Destruktion der Leber bis zum Erreichen des Stadiums C nach Child sukzessive ab. Im Childstadium C war das Minimum der Lipidkonzentration erreicht. Die stark geschädigten Lebern hatten einen deutlich niedrigeren Lipidanteil als die gesunden Lebern der Probanden.

Methylgruppen der Leberlipide

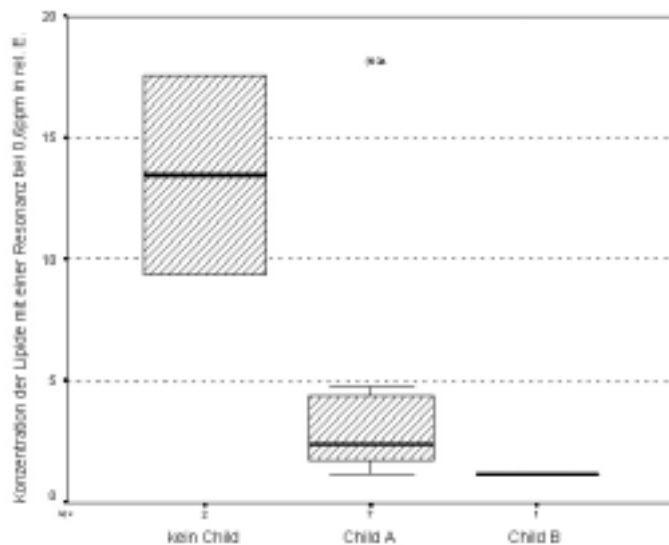


Abb. 3.4.2.2. Hier wird die Konzentration der Methylgruppen der Lipide, als Maß für die gesättigten Lipide, in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

Wie schon zuvor für die Gesamtlipide beschrieben, zeigte sich bei der Konzentration der vorwiegend gesättigten Lipide eine starke Abhängigkeit vom Childstadium (Abb. 3.4.2.2.). Die Konzentration korrelierte negativ mit der fortschreitenden Dekompensation der Leber. Im Stadium der beginnenden Leberschädigung war diese Konzentration um ein vielfaches höher als im Stadium B der Child-Klassifikation. Werte des Childstadium C lagen nicht vor.

Aliphatische Methylengruppen der Lipide

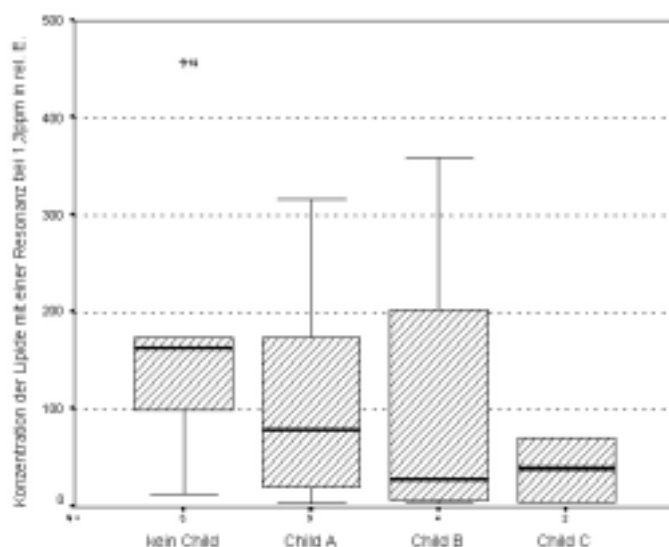


Abb. 3.4.2.3. Hier wird die Konzentration der Methylengruppen, als Maß für vorwiegend ungesättigte Lipide, in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

Die Konzentration der überwiegend ungesättigten Fettsäuren nahm im Kollektiv der ethanolinduzierten Zirrhosen mit fortschreitender Schädigung der Leber ab (Abb. 3.4.2.3.). Die toxischen Wirkungen des Alkohols bewirkten nur im anfänglichen Stadium der Zirrhose über eine Veränderung der Insulin- und Glukagonsensitivität der Hepatozyten eine Steigerung der Lipidkonzentration im Vergleich zu den lebergesunden Probanden. Durch Untergang des Leberparenchyms bei fortschreitender Zirrhose kam es zu einer negativen Korrelation der Lipidkonzentration und dem Ausmaß der Leberschädigung. In Analogie zu den anderen Lipiden zeigte sich für die Konzentration der endständigen Methylengruppen der Lipide eine gleichsinnige Abhängigkeit von den Childstadien. Das Produkt aus den Konzentrationen der Methyl- und der endständigen Methylengruppen der Lipide korrelierte negativ zur Progression der Leberdekomensation, ebenso wie die zuvor beschriebenen Lipide.

Kohlenhydratstoffwechsel

Glykogenkonzentration

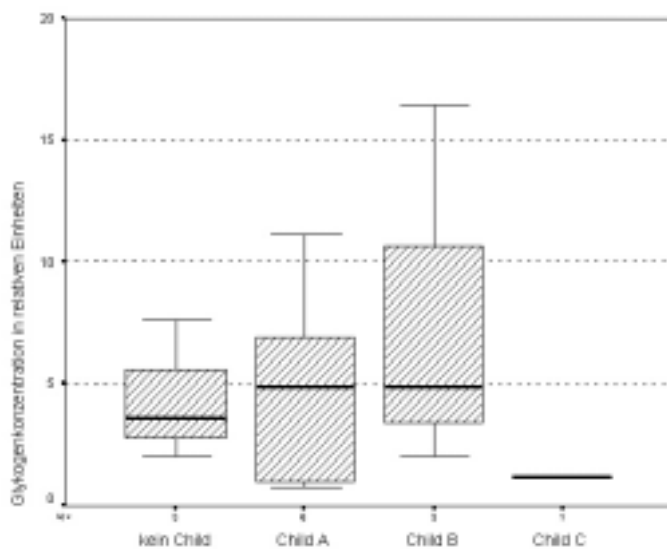


Abb. 3.4.2.4. Hier wird die Glykogenkonzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

Ebenso wie die Lipidkonzentration veränderte sich die spektroskopisch gemessene Glykogenkonzentration in Abhängigkeit von den Childstadien (Abb. 3.4.2.4.). Die

Glykogenkonzentration der Leber stieg jedoch ausgehend von der leichten Leberschädigung im Stadium der Steatosis über das Stadium A bis zum Stadium B der Child-Turcotte-Einteilung an. Erst im Childstadium C fiel die Glykogenkonzentration der Leber auf ein Minimum, das unter dem Niveau der lebergesunden Probanden lag.

Glukosekonzentration

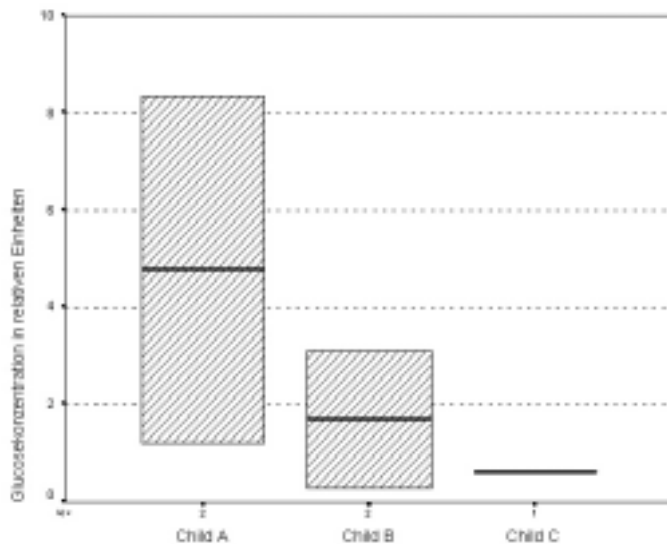


Abb. 3.4.2.5. Hier wird die Glukosekonzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

Der MR-spektroskopisch gemessene Glukosekonzentration fiel in Abhängigkeit von der fortlaufenden Schädigung der Leber ab (Abb.3.4.2.5.). Das Maximum des Quotienten war im Stadium A der Klassifikation nach Child-Turcotte erreicht. Es waren keine Meßdaten im Initialstadium der Zirrhosen vorhanden. Der Meßwert der im Childstadium C befindlichen Zirrhose bestätigte den Trend, der sich schon in Stadien geringerer Schädigung abzeichnete. Aufgrund der geringen Anzahl an Meßdaten konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Summe der Glykogen- und Glukosekonzentration

Die Glykogen- und Glukosekonzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen stieg bis in das Stadium B der Child-Klassifikation an. Erst im terminalen Stadium der Leberdekomensation sank die Konzentration auf ein Minimum unterhalb des Ausgangswertes ab. Es zeigte sich ein ähnlicher Verlauf wie zuvor bei der separat bestimmten Glykogenkonzentration.

Gesamtlipid/Glykogen-Quotient

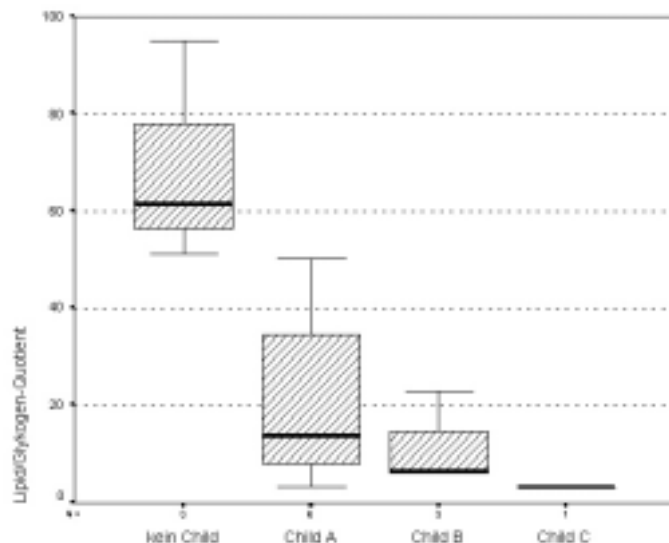


Abb. 3.4.2.6. Hier wird der Gesamtlipid/Glykogen-Quotient der alkoholinduzierten Zirrhosen abhängig von den Childstadien aufgetragen.

Der aus den spektroskopisch gemessenen Gesamtlipid- und Glykogenkonzentrationen gebildete Quotient zeigte eine sehr starke Abhängigkeit von den Childstadien (Abb. 3.4.2.6.) ($F = 6,955$, $S = 0,010$). Im Stadium der Steatosis erreichte der Quotient seinen höchsten Wert, da in diesem die höchste Lipidkonzentration in den Lebern gemessen wurde und die Glykogenspiegel noch nicht gestiegen waren. Mit fortschreitender Dekompensation der Zirrhose fiel die Lipid- und stieg die Glykogenkonzentration der Leber an, so daß ein hoher Quotient bei beginnender Leberschädigung und ein sehr niedriger bei schwersten zirrhotischen Veränderungen gemessen wurde.

Gesamtlipid/Bilirubin-Quotient

Der aus der spektroskopisch gemessenen Gesamtlipidkonzentration und serologisch bestimmten Bilirubinkonzentration gebildete Quotient zeigte statistisch signifikante Größenunterschiede in Abhängigkeit von den Childstadien (Abb.3.4.2.7.) ($F = 5,597$, $S = 0,008$). In negativer Korrelation zur steigenden Dekompensation der Leber fiel der Quotient stetig ab. Im Übergang vom Stadium der Steatosis zum Childstadium A war ein starker Abfall des Quotienten erkennbar, der durch den Einfluß der Bilirubinwerte als Klassifikationsgröße für die Childstadieneinteilung und durch die einsetzende Nekrotisierung und Fibrosierung des Leberparenchyms bedingt war.

Lipid/Bilirubin-Quotient

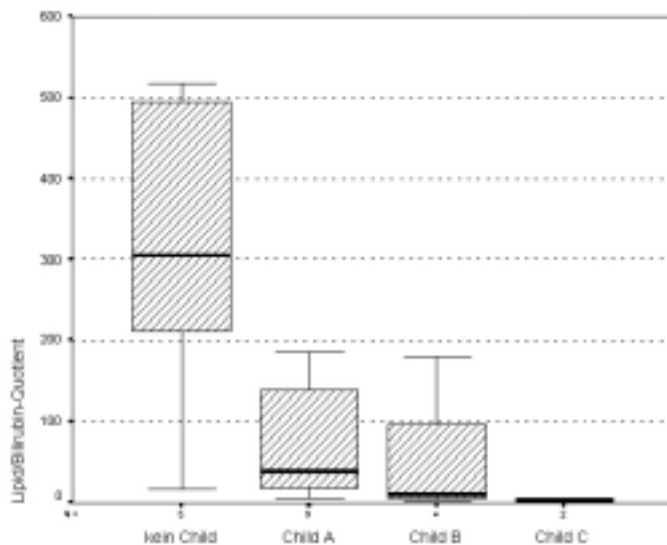


Abb. 3.4.2.7. Hier wird der Lipid/Bilirubin-Quotient alkoholinduzierter Zirrhosen abhängig von den Childstadien aufgetragen.

Gesamtlipid/Lipase-Produkt und Gesamtlipid/De Ritis-Quotient

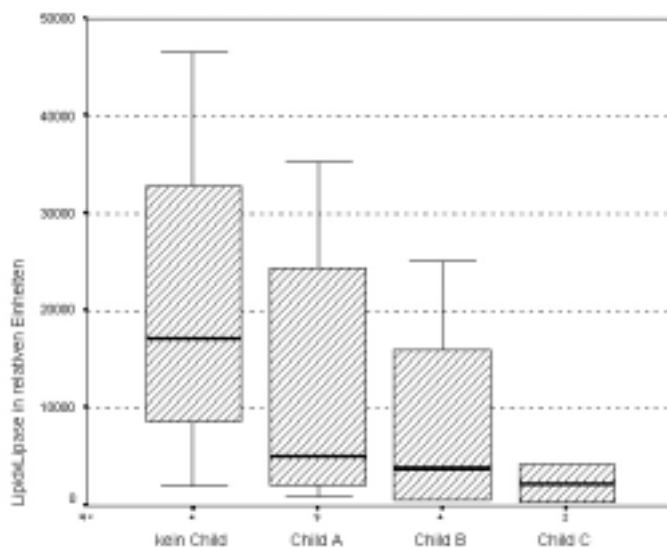


Abb. 3.4.2.8. Hier wird das Gesamtlipid/Lipase-Produkt der alkoholinduzierten Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

Die Konzentration des Gesamtlipid/Lipase-Produktes sank stetig in Korrelation zur fortschreitenden Leberdekomensation (Abb. 3.4.2.8.). Im Stadium der kompensierten Leberschädigung vor dem Erreichen des Childstadiums A hatte das Produkt seine höchste Konzentration, da die Synthesefähigkeit der Hepatozyten nur gering beeinträchtigt war. Mit

der fortschreitenden Destruktion des Parenchyms in den weiteren Childstadien verminderte sich die Synthesefähigkeit der Leber und damit auch das als Indikator der Leberfunktion dienende Produkt aus der Serumlipase und der Lipidkonzentration der Leber.

In Analogie zu den übrigen Quotienten zeigte der Lipid/De Ritis-Quotient eine negative Korrelation zur fortschreitenden Schädigung der Leber. Ebenso wie die anderen Quotienten fiel sein Wert mit zunehmendem Untergang des Leberparenchyms ab.

Gesamtlipid/Plasmacholinesterase-Produkt

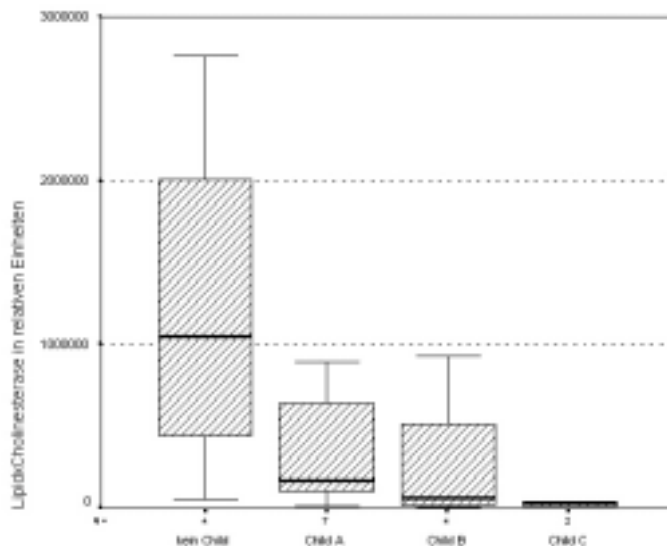


Abb. 3.4.2.9. Hier wird das Gesamtlipid/Plasmacholinesterase-Produkt alkoholinduzierter Zirrhosen abhängig von den Childstadien aufgetragen.

Das Produkt aus der spektroskopisch gemessenen Lipidkonzentration der Leber und der PCHE-Konzentration sank stetig in Abhängigkeit von der Schädigung der Hepatozyten (Abb.3.4.2.9.) ($F = 2,350$, $S = 0,120$). Auch wenn eine Signifikanz noch nicht erreicht werden konnte, kann das Produkt als ein Indikator für die Syntheseleistung und Fähigkeit der Leber, energiereiche Stoffwechselprodukte zu speichern, gesehen werden.

Zusammenfassung der alkoholinduzierten Zirrhosen

Aufgrund der spezifischen pathologischen Einflüsse des Alkohols auf den Lebermetabolismus zeigte sich im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen eine individuelle Metabolitenkonstellation in Abhängigkeit von der Leberfunktion. Nach einem initialen Anstieg der Lipidkonzentrationen im Stadium der Steatosis kam es zu einem kontinuierlichen Konzentrationsabfall der Lipide in Korrelation zur fortschreitenden Leberdekompensation. Die aus den Lipiden gebildeten Quotienten und Produkte waren ebenfalls gute Indikatoren der Leberfunktion, da sie in gleicher Weise, teilweise sogar noch ausgeprägter mit der Leberdekompensation korrelierten. Im Childstadium C, der terminalen Leberzirrhose, waren die Lipidkonzentrationen kaum noch meßbar.

Die Glykogenkonzentration der alkoholischen Zirrhosen wies dagegen einen ansteigenden Verlauf bis in die höheren Childstadien auf. Das Maximum war erst im Stadium B der Child-Turcotte-Klassifikation erreicht, sank jedoch rapide im Stadium C auf ein Minimum ab.

Ausgehend von der höchsten Glukosekonzentration, die bei den lebergesunden Probanden gemessen wurde, sanken die Leberglukosespiegel mit progredienter alkoholtoxischer Schädigung der Leber kontinuierlich ab.

Alleine aus diesen drei Metaboliten konnte eine exakte Aussage über das Ausmaß der Leberschädigung gemacht werden, die auch geringfügige Veränderungen der Leberfunktion erkannte.

Im Stadium der geringen Leberschädigung durch Alkohol wurden hohe Lipid- und Glukosekonzentrationen in Kombination mit niedrigen Glykogenspiegeln des Leberparenchyms gemessen. Mit progredienter Destruktion des Organs verringerten sich die Konzentrationen der Glukose und der Lipide bei ansteigenden Glykogenwerten. Das Stadium der terminalen Leberinsuffizienz wies niedrige Konzentrationen aller drei Metabolite auf, die gegen Null tendierten.

Der Quotient aus den Konzentrationen der Gesamtlipide und des Glykogens korrelierte zur progredienten Dekompensation der Leber und ermöglichte so, Aussagen über die Funktion des Leberparenchyms zu machen. Ein hoher Quotient deutete auf eine noch intakte Leberfunktion, niedrige Werte standen für den Ausfall eines Großteils der Leber. Die übrigen Produkte und Quotienten, die aus den Lipiden gebildet wurden, wiesen die gleiche Korrelation zur Leberdestruktion auf.

3.4.3. Zirrhosen, die durch hepatotrophe Viren oder autoimmune Prozesse induziert wurden, unter Berücksichtigung der Stadieneinteilung nach Child

Die geringe Anzahl an Meßergebnissen, sowohl im Kollektiv der viralen als auch der autoimmunen Zirrhosen, erschwerte die statistische Auswertung bei weiterer Unterteilung dieser Gruppen nach Childstadien. Aufgrund analoger Verläufe der beiden Zirrhoseätiologien wurden diese zusammengefaßt. Die so vergrößerte Fallzahl ermöglichte eine genauere statistische Auswertung der Abhängigkeit spektroskopisch meßbarer Metabolite von den Childstadien.

Lipidstoffwechsel

Lipidkonzentration autoimmuner und viraler Zirrhosen

Die Gesamtlipidkonzentration der autoimmun oder viral induzierten Zirrhosen zeigte einen ähnlichen Verlauf innerhalb der Childstadien wie die alkoholtoxischen Zirrhosen. Es konnte keine signifikante Differenz der Gesamtlipidkonzentration innerhalb der unterschiedlichen Childstadien gemessen werden ($F = 0,630$, $S = 0,546$). Das Maximum der Lipideinlagerung der Leber war jedoch erst im Childstadium A erreicht und nicht schon bei einsetzender Leberschädigung, wie es bei den ethanoltoxischen Zirrhosen der Fall war. Ein adäquates Stadium der alkoholischen Steatosis ist bei den autoimmunen und viralen Zirrhosen nicht vorhanden. Es zeigte sich bei den autoimmunen Zirrhosen sogar ein Anstieg der Lipidkonzentration bis in das Stadium B der Child-Klassifikation.

Konzentration der endständigen Methylengruppen der Lipide als Maß für gesättigte Fettsäuren

Die Konzentration der spektroskopisch gemessenen endständigen Methylengruppen der Lipide stieg in Korrelation zur Leberdekompensation bis in das Stadium B der Child-Klassifikation ohne statistisch signifikante Konzentrationsunterschiede (Abb. 3.4.3.1.). Im Gegensatz zu den Lipidkonzentrationen der ethanoltoxischen Zirrhosen zeigte sich keine Verringerung der Konzentration in den initialen Zirrhosestadien. Die gesteigerte Lipideinlagerung bis in die fortgeschrittenen Childstadien deutete auf einen differentiellen Pathomechanismus der Lipidstoffwechselstörung, der potentieller Auslöser für die makronoduläre Form der autoimmunen und viralen Zirrhosen war.

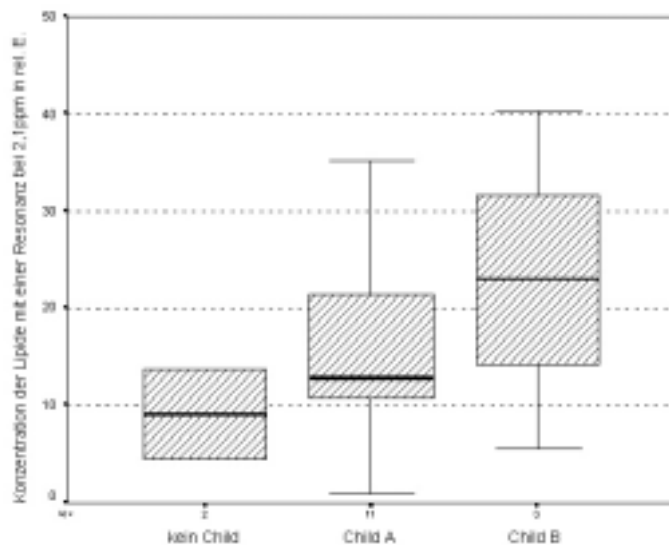


Abb. 3.4.3.1. Hier wird die Konzentration der endständigen Methylengruppen der Lipide autoimmuner oder viraler Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

Kohlenhydratstoffwechsel

Glykogenkonzentration

Die Glykogenkonzentration im Kollektiv der autoimmunen und viralen Zirrhosen stieg von der leichten Leberschädigung ausgehend zum Stadium A nach Child an. Mit fortschreitender Dekompensation und Fibrosierung sowie durch die erhöhten Lipidkonzentrationen der Leber sank die initial gesteigerte Glykogenkonzentration auf Werte unter das Niveau der leichten Leberschädigung, erreichte aber keine Signifikanz.

Glukosekonzentration

Die Glukosekonzentration autoimmuner und viraler Zirrhosen in Abhängigkeit des Childstadiums war aufgrund mangelnder Daten nicht auswertbar. Es standen nur zwei Meßergebnisse zur Verfügung, wovon das im fortgeschrittenen Childstadium niedriger war als jenes, das im Initialstadium der Zirrhose gemessen wurde.

Lipid/Glykogen-Quotient

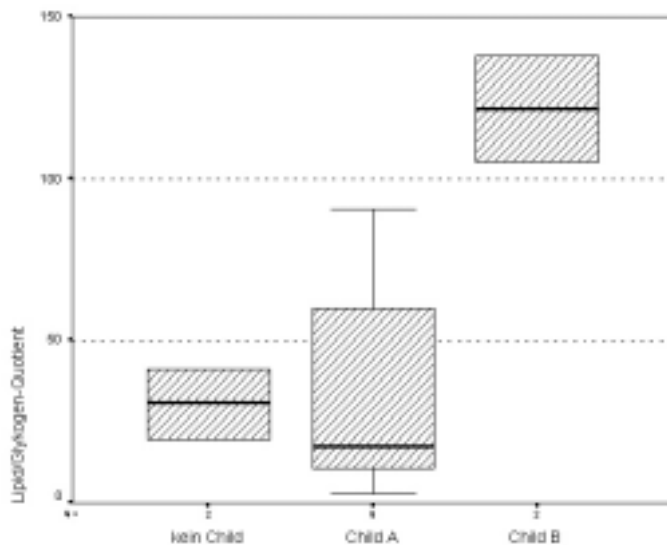


Abb. 3.4.3.2. Hier wird der Lipid/Glykogen-Quotient in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.

In Abhängigkeit vom Childstadium zeigte der Lipid/Glykogen-Quotient einen uneinheitlichen Verlauf (Abb. 3.4.3.2.). Ausgehend von einer leichten Leberschädigung fiel der Quotient im Stadium A nach Child auf ein Minimum und stieg im Stadium B auf den höchsten Wert. Mit einer Fehlervarianz von $F = 2,154$ wurde ein Unterschied der Höhe des Quotienten in Abhängigkeit von den Childstadien berechnet, dieser lag bei einer Signifikanz von $S = 0,120$ außerhalb des Konfidenzintervalles und war somit nicht statistisch signifikant. Das Childstadium B zeigte jedoch signifikant höhere Quotienten als die leichteren Leberschädigungen, die noch keinem Childstadium angehörten ($F = 21,765$, $S = 0,043$).

Lipid/Bilirubin-Quotient

Der durchschnittliche Wert des Lipid/Bilirubin-Quotienten fiel im Verlauf der Dekompensation der autoimmunen und viralen Zirrhosen von der leichten Leberschädigung ausgehend zum Childstadium B hin ab, statistisch zeigte sich keine Signifikanz für diesen Trend. Eine negative Korrelation der Höhe des Quotienten zum Stadium der Leberdekomensation wie bei den alkoholtoxischen Zirrhosen ließ sich nicht beweisen. Werte aus dem Stadium C lagen nicht vor.

Gesamtlipid/Lipase-Produkt

Das Produkt aus der spektroskopisch gemessenen Lipidkonzentration der Leber und der Serumlipase hatte sein Maximum im Stadium A der Child-Klassifikation. Im Gegensatz zu den alkoholtoxischen Zirrhosen zeigte sich keine Korrelation zum Schweregrad der Zirrhose und kein signifikanter Konzentrationsunterschied. Aufgrund nicht differenter Werte, die bei leichter Leberschädigung und im Stadium B nach Child gemessen wurden, gab die separate Betrachtung des Quotienten keine Auskunft über das Ausmaß der Leberschädigung. Analoge Verläufe zeigten sich bei dem Produkt aus der spektroskopisch gemessenen Gesamtlipid- und Plasmacholinesterasekonzentration.

Lipid/De Ritis-Quotient

Der Lipid/De Ritis-Quotient korrelierte im Kollektiv der autoimmunen und viralen Zirrhosen im Gegensatz zu den alkoholtoxischen Zirrhosen nicht mit der Dekompensation der Leber. Das Maximum des Quotienten im Stadium A nach Child war durch die maximale Lipidkonzentration in diesem Stadium bei noch überwiegend auf das Zytosol und die Membran der Hepatozyten beschränkter Schädigung bedingt. Mit forcierter mitochondrialer Destruktion und sinkender Lipidkonzentration im Stadium B nach Child verringerte sich auch der Wert des Quotienten. Die separate Betrachtung des Quotienten gab keine genaue Auskunft über den Schädigungsgrad der Leber.

Zusammenfassung der nichtalkoholtoxischen Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien

Im Gegensatz zu den alkoholtoxischen wiesen die nichtalkoholisch induzierten Zirrhosen nur wenige Parameter auf, deren spektroskopisch bestimmte Konzentrationsverläufe in Korrelation zur Leberschädigung verliefen. Mit Ausnahme der endständigen Methylengruppen der Lipide stand kein Parameter in direkt stetiger Abhängigkeit zur Dekompensation der Leber. Dieser Parameter korrelierte im Kollektiv der nichtalkoholischen Zirrhosen positiv mit der progredienten Dekompensation der hepatischen Funktion. Somit stand er in reziproker Korrelation seines Konzentrationsverlaufes im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen. Die anderen Metabolite stiegen bis in das Stadium A der Child-Turcotte-Klassifikation an und verringerten sich bei weiterer Destruktion der Leber erneut.

Mit Ausnahme des Lipid/Glykogen-Quotienten hatte kein Parameter signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den Childstadien. Eine einzelne Messung dieser Parameter konnte somit keine Aussage über die Funktion und den Zustand der Leber machen, sondern nur im Kontext mit Voruntersuchungen das Ausmaß und Stadium der Leberzerstörung verdeutlichen. Für eine Beurteilung der hepatischen Funktion anhand der spektroskopischen Werte waren die Konzentrationen der endständigen Methylengruppen der Lipide und des Lipid/Glykogen-Quotienten am besten geeignet.

3.5. Signifikante Unterschiede der Konzentration spektroskopisch gemessener Parameter in Abhängigkeit von einer TIPSS-Anlage

Um den Einfluß der TIPSS-Anlagen auf die Leberfunktion und ihrer Metabolite zu beurteilen, wurde das Kollektiv in drei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe „vor TIPSS“ wurden die Meßergebnisse der Patienten zusammengefaßt, die vor der Anlage des Stents gewonnen wurden. Die zweite Gruppe „nach TIPSS“ wurde aus den Meßergebnissen gebildet, die innerhalb der ersten 14 Tage nach der Stentimplantation erhoben wurden. Gruppe drei „TIPSS-Verlauf“ setzt sich aus den Meßwerten zusammen, die in einem zeitlichen Abstand von mindestens fünf Monaten nach der Anlage des TIPSS gemessen wurden.

Einen signifikanten Anstieg in der Konzentration im Vergleich vor und nach einer TIPSS-Anlage zeigten nur die Gesamtlipide. Die anderen spektroskopisch gemessenen Parameter zeigten Trends, jedoch ohne statistische Signifikanz.

3.5.1. Alkoholtoxische Zirrhosen in Abhängigkeit von einer TIPSS-Anlage

Lipidstoffwechsel

Lipid-Konzentration alkoholtoxischer Zirrhosen

Die spektroskopisch bestimmte Gesamtlipidkonzentration stieg bei den ethanoltoxisch induzierten Zirrhosen nach einer TIPSS-Anlage stärker an als bei den autoimmunen und viralen Zirrhosen (Abb. 3.5.1.1.). Ein halbes Jahr nach Stentanlage war die durchschnittliche Lipidkonzentration auf das Zehnfache angestiegen. Der Anstieg der Lipidkonzentration war bei den alkoholtoxischen Zirrhosen um den Faktor vier intensiver als bei den autoimmunen und viralen Zirrhosen (Abb. 3.5.2.1.). Die Steigerung der Lipidkonzentration war somit ein Indikator für eine funktionierende Shuntfunktion. Die statistische Auswertung mittels

ANOVA ergab für die Konzentration der Gesamtlipide mit einer Fehlervarianz von $F = 5,191$ bei einer Signifikanz von $S = 0,019$ signifikante Unterschiede in Abhängigkeit einer TIPSS-Anlage. Für die Konzentration der Methylgruppen der Lipide ergab sich ein analoger Verlauf.

Gesamtlipid-Konzentration

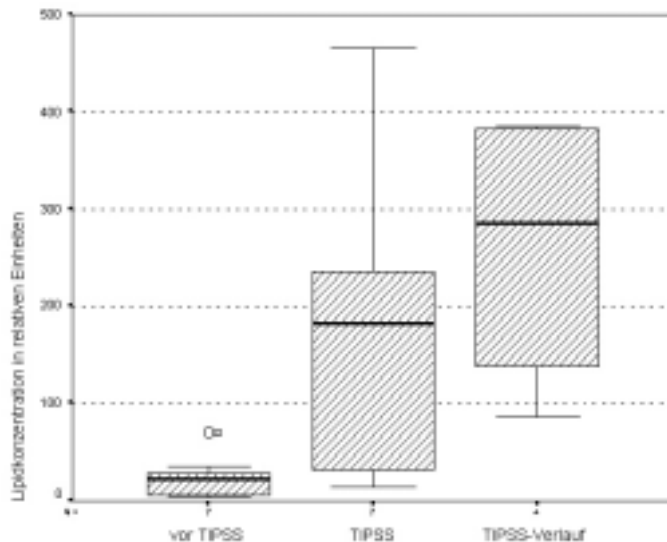


Abb. 3.5.1.1. Hier wird die Gesamtlipid-Konzentration alkoholtoxischer Zirrhosen vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (022 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.)

Aliphatische Methylengruppen der Lipide

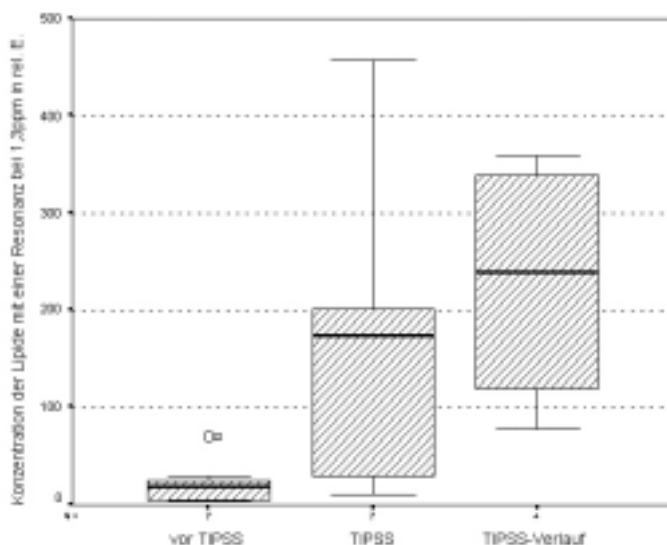


Abb. 3.5.1.2. Hier wird die Konzentration der überwiegend ungesättigten Fettsäuren vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (022 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.)

Die überwiegend ungesättigten Lipide verhielten sich in ihrem Konzentrationsverlauf analog zu den zuvor beschriebenen Lipiden ($F = 4,574$, $S = 0,028$). Das gleiche Ergebnis ergab sich auch für die gesättigten Fettsäuren (Methylgruppen und endständige Methylengruppen).

Glykogenkonzentration alkoholtoxischer Zirrhosen

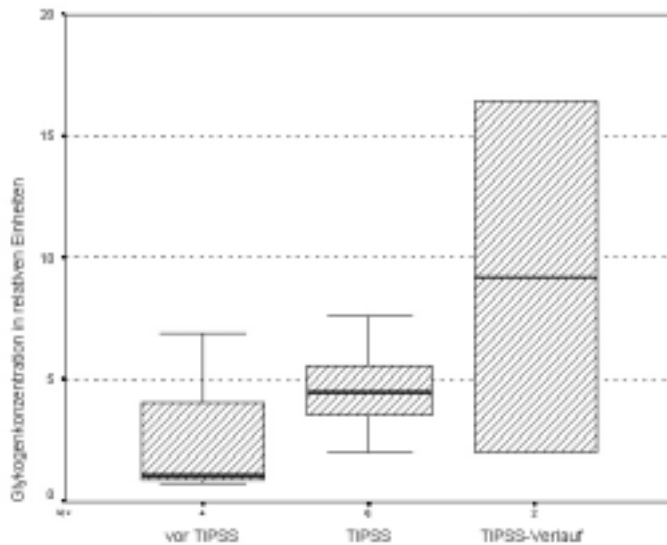


Abb. 3.5.1.3. Hier wurde die Glykogenkonzentration vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.

Die Glykogenkonzentrationen der alkoholischen Zirrhosen stieg kontinuierlich nach der Implantation des Stents an (Abb. 3.5.1.3.). Im Gegensatz zu den anderen Zirrhoseätiologien fiel die Glykogenkonzentration trotz Implantation nicht ab. In Analogie zur Glykogenkonzentration stieg die Glukosekonzentration der Leber ebenfalls nach der Implantation einer TIPSS-Anlage an, erreichte aber keine statistische Signifikanz ($F = 0,549$, $S = 0,661$). Dennoch deutet auch dieser Befund auf eine verbesserte Leberfunktion nach Stentanlage hin.

Lipid/Glykogen-Quotient

Der Quotient, der aus den spektroskopisch bestimmten Konzentrationen der Leberlipide und Leberglykogene berechnet wurde, zeigte nach der Anlage eines Leberstents einen stetigen Anstieg mit statistisch signifikanten Konzentrationsunterschieden ($F = 6,955$, $S = 0,010$). Je

länger die TIPSS-Anlage bestand, desto größer waren die berechneten Quotientenwerte. Die während der Verlaufskontrolle gemessenen Werte waren doppelt so groß wie die Werte des Gesamtkollektivs.

Lipid/Bilirubin-Quotient

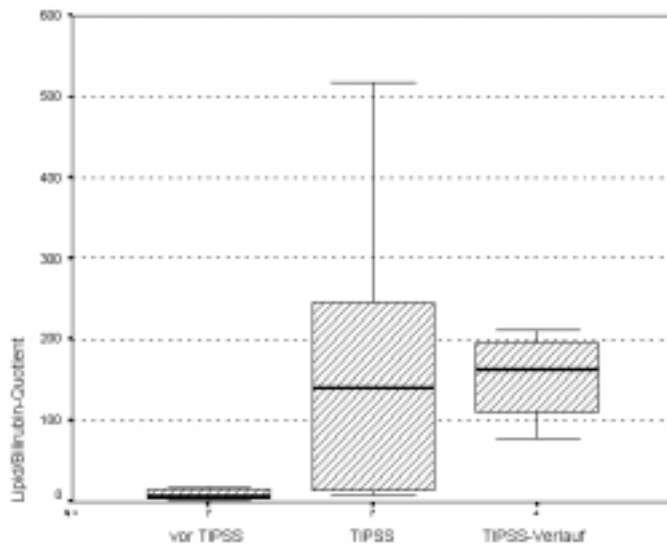


Abb. 3.5.1.4. Hier wird der Lipid/Bilirubin-Quotient vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.

Der aus der spektroskopisch bestimmten Lipidkonzentration und der laborchemisch gemessenen Serumbilirubinkonzentration gebildete Quotient stieg nach der Stentimplantation kontinuierlich an ($F = 3,411$, $S = 0,060$) (Abb. 3.5.1.4). Im Zeitraum direkt nach der Implantation unterlag der Quotient größeren Schwankungen, nach einem halben Jahr stabilisierte er sich auf einem höheren Niveau.

Lipid/Lipase-Produkt

Das aus spektroskopischen und laborchemischen Werten errechnete Produkt stieg nach der TIPSS-Anlage, ebenso wie der zuvor beschriebene Lipid/Bilirubin-Quotient, kontinuierlich an (Abb. 3.5.1.5.). Mit einer Fehlervarianz von $F = 3,511$ unterschieden sich die Produkte in Abhängigkeit vom Zeitraum seit TIPSS-Anlage, die Signifikanz $S = 0,056$ lag jedoch außerhalb des Konfidenzintervalls von 0,05. Die Unterschiede zwischen den Patienten vor, während und nach TIPSS-Anlage waren statistisch nicht relevant, aber dennoch

wahrscheinlich. Für das Erreichen der Signifikanz wäre ein größeres Kollektiv notwendig gewesen.

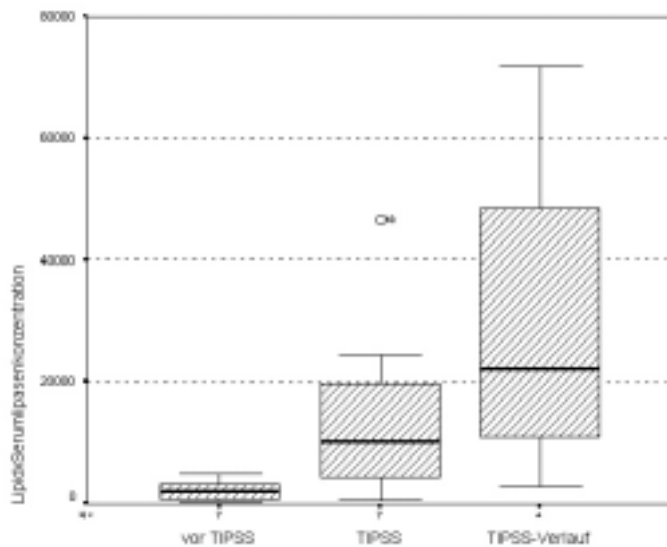


Abb. 3.5.1.5. Hier wird das Produkt aus der Konzentration der Gesamtlipid/Serumlipase vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (o49 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.)

Lipid/De Ritis-Quotient

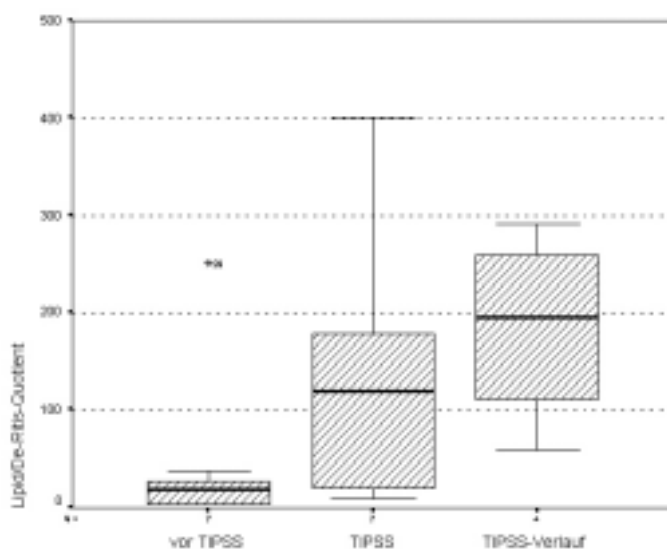


Abb. 3.5.1.6. Hier wird der Lipid/De Ritis-Quotient vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (o28 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.)

Der Lipid/De Ritis-Quotient, der ebenfalls aus spektroskopischen und laborchemischen Werten berechnet wurde, zeigte wie die zuvor beschriebenen Quotienten nach der Stentimplantation einen kontinuierlichen Konzentrationsanstieg (siehe Abb. 3.5.1.6.). Dieser stieg mit der Länge des Zeitintervalls nach der TIPSS-Anlage, jedoch ohne statistisch signifikante Konzentrationsunterschiede ($F = 0,847$, $S = 0,488$).

Lipid/Plasmacholinesteraseprodukt

Im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen korrelierte das aus Spektroskopie- und Serumwerten gebildete Produkt ebenfalls mit der Länge des Zeitraums nach TIPSS-Anlage. Ein halbes Jahr nach der Shunt-Anlage ist der durchschnittliche Wert des Quotienten auf mehr als das Zehnfache des Ausgangswertes gestiegen, er unterlag jedoch größeren Schwankungen als zuvor. Die Unterschiede der Quotientenwerte hatten eine Fehlervarianz von $F = 2,441$ bei einer Signifikanz von $S = 0,126$, die außerhalb des Konfidenzintervalls lag. Somit waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

3.5.2. Durch Viren und Autoimmunprozesse induzierte Zirrhosen in Abhängigkeit von einer TIPSS-Anlage

Aufgrund der geringen Anzahl an Meßergebnissen wurden die viralen und autoimmunen Zirrhosen in einer Gruppe zusammengefaßt. Die Konzentrationen spektroskopisch gemessener Metabolite veränderten sich durch die Anlage eines portosystemischen Stent-Shunts bei beiden Zirrhosearten in Richtung und Ausmaß gleichsinnig. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse des zusammengefaßten Kollektivs war somit möglich. Aufgrund der höheren Anzahl an untersuchten Fällen unterlag diese Gruppe somit geringeren Zufallsschwankungen und ermöglichte eine exaktere statistische Auswertung.

Lipidstoffwechsel

Gesamtlipidkonzentration

Die Gesamtlipidkonzentration der autoimmun- und virusinduzierten Zirrhosen sank initial nach der Stentimplantation ohne statistische Signifikanz (Abb. 3.5.2.1.). Die Lipidkonzentration der autoimmunen und viralen Zirrhosen war vor der TIPSS-Anlage signifikant höher als die der alkoholischen Zirrhosen vor dem Eingriff. Während die

Lipidkonzentration der alkoholischen Zirrhosen ausgehend von einem niedrigen Wert nach Stentimplantation stetig anstieg, fiel sie bei den autoimmunen und viralen Zirrhosen initial ab, stieg aber innerhalb der ersten Monate bei durchgängigem Shunt auf einen Wert oberhalb des Ausgangsniveaus an. In den Kontrolluntersuchungen nach sechs Monaten hatten die alkoholischen, die autoimmun- und virusinduzierten Zirrhosen eine durchschnittliche Lipidkonzentration auf gleichem Niveau. Ein halbes Jahr nach der Stentimplantation wurde der Fettstoffwechsel unabhängig von der Zirrhoseätiologie in der Weise verändert, daß Lipide in höherer Konzentration in der Leber gespeichert wurden. Die durchschnittliche Lipidkonzentration lag für alle untersuchten Zirrhoseätiologien bei etwa 280-300 relativen Einheiten.

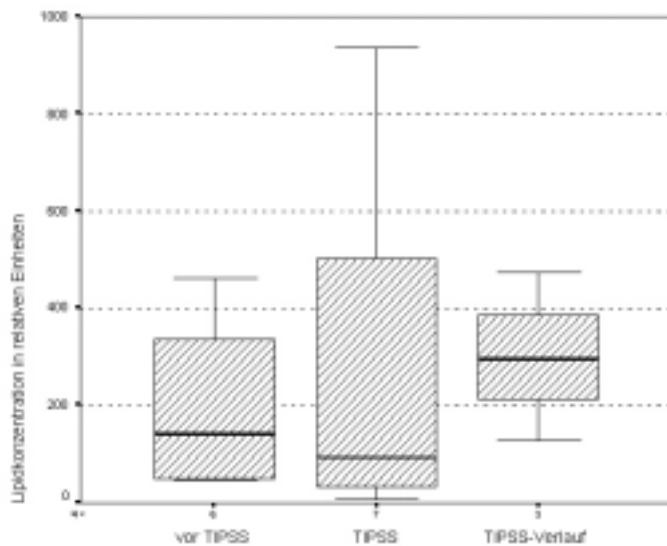


Abb. 3.5.2.1. Hier wird die Gesamtlipidkonzentration vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.

Methylgruppen der Lipide

Im Gegensatz zu der Gesamtlipidkonzentration stieg die Konzentration der überwiegend gesättigten Lipide nach Stentimplantation stetig an (Abb. 3.5.2.2.). Es zeigte sich ein ähnlicher Verlauf wie zuvor bei den alkoholischen Zirrhosen. Die Fehlervarianz für die Unterschiede vor, 14 Tage nach und in einem Abstand von sechs Monaten nach TIPSS-Anlage ($F = 5,064$) ließ eine Abhängigkeit der Methylgruppenkonzentration von der Shunt-Anlage wahrscheinlich erscheinen. Die Signifikanz $S = 0,109$ lag aber außerhalb des vorausgesetzten Konfidenzintervalls, was wahrscheinlich durch die geringe Anzahl an Messungen des Patientenkollektivs bedingt war.

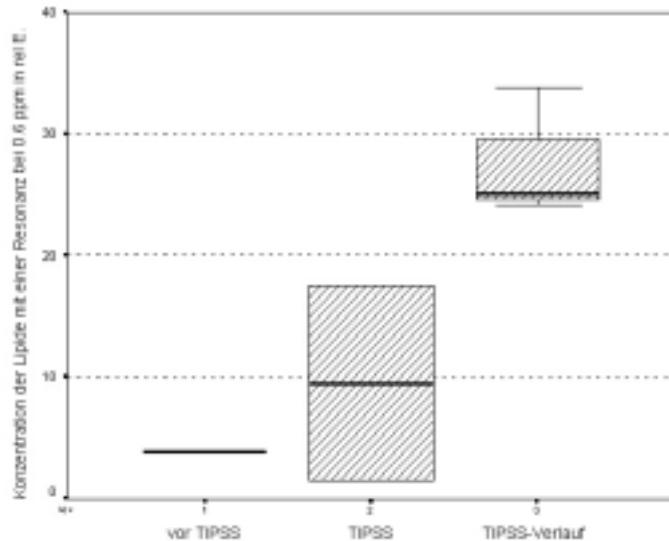


Abb. 3.5.2.2. Hier wird die Konzentration der Methylgruppen der Lipide vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.

Aliphatische Methylengruppen der Lipide

Die Konzentration der überwiegend ungesättigten Lipide fiel bei den Autoimmun- und Virus-Zirrhosen initial und zeigte zunächst einen entgegengesetzten Verlauf zu den ethanoltoxischen Zirrhosen. In den Verlaufskontrollen nach einem halben Jahr wurden wieder höhere Konzentrationen gemessen, die mit den Konzentrationen der Kontrollmessungen der ethanoltoxischen Zirrhosen vergleichbar waren.

Produkt der Methyl- und endständigen Methylengruppen der Lipide

Die Konzentration des Produktes aus den Methyl- und endständigen Methylengruppen der Lipide stieg nach der Stentimplantation an. Aufgrund der geringen Anzahl von Meßergebnissen waren die Unterschiede vor, 14 Tage und sechs Monate nach Stentimplantation nicht signifikant.

Kohlenhydratstoffwechsel

Glykogen- und Glukosekonzentration

Es zeigte sich keine positive Korrelation der Glykogenkonzentration zur Dauer der Stentfunktion. Ebenfalls wies die Konzentration der Kohlenhydrate der autoimmunen und

viralen Zirrhosen kaum eine Veränderung nach der TIPSS-Implantation auf. Post implantationem zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Senkung der durchschnittlichen Konzentration. Nach sechs Monaten glich sich die Kohlenhydratkonzentration wieder dem Ausgangswert an. In Analogie zur Glykogen- und Glukosekonzentration zeigte der Lipid/Glykogen-Quotient, ausgehend von einem hohen Wert nach Shuntanlage eine Verminderung. Das Niveau des Wertes vor TIPSS-Anlage wurde erst bei längerem Bestehen des Shunts annähernd wieder erreicht.

Lipid/Bilirubin-Quotient

Der Lipid/Bilirubin Quotient der autoimmunen und viralen Zirrhosen sank initial nach der Stentimplantation ab. Im weiteren Verlauf stieg er nach sechs Monaten auf ein Maximum an, das den dreifachen Wert des Quotienten vor der Shuntanlage hatte, jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Meßergebnissen statistisch nicht signifikant unterschiedlich war.

Lipid/Lipase-Produkt und Lipid/De Ritis-Quotient

Das Produkt der spektroskopisch gemessenen Lipidkonzentration der Leber und der laborchemisch bestimmten Serumlipasekonzentration nahm nach der Stentimplantation kontinuierlich zu. Je länger der Stent implantiert war, desto größer wurde das Produkt beider Parameter. Obwohl die Lipidkonzentration initial nach der Implantation abfiel und erst in den Kontrolluntersuchungen anstieg, vergrößerte sich der Wert des Produktes aufgrund der höheren Lipasekonzentration schon zu Beginn. Der Lipid/De Ritis-Quotient zeigte einen analogen Verlauf. Statistische Signifikanzen wurden bei beiden Quotienten nicht erreicht.

Lipid/Plasmacholinesterasekonzentration

Im Kollektiv der autoimmunen und viralen Zirrhosen korrelierte auch dieses Produkt nicht mit der Dauer der TIPSS-Anlage. Der Ausgangswert war in diesem Kollektiv fünfmal größer als der, der bei den alkoholtoxischen Zirrhosen gemessen wurde. Die Implantation des Stents verursachte einen initialen Abfall des Quotienten, erst bei den Kontrolluntersuchungen wurde erneut ein höherer Wert gemessen. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht.

4. Diskussion

Mit Hilfe der MR-Spektroskopie der Leber wurde versucht, Störungen und pathologische Veränderungen des Lebermetabolismus und Parenchyms bei Patienten, die an einer chronischen Lebererkrankung leiden, zu dokumentieren und damit frühzeitig zu erkennen. Die ¹H-MR-Spektroskopie der Leber kann Lipide und ihre Methyl- sowie aliphatische Methylengruppen, Glutamat und Glutamin, Phosphatidylcholin/-kreatin und Phosphatidyletholamin, die als Phosphomonoester (PME) zusammengefaßt wurden, Glykogen und Glukose sowie Ringproteine der Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin sowie Nukleotide erfassen (149). In der Studie wurden hauptsächlich die Lipide, Glykogen, Glukose und die Phosphomonoester sowie ihre Quotienten bei Patienten in den fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose gemessen und auf signifikante Veränderungen und Korrelationen zu den klinischen Standardleberparametern hin untersucht.

Die Auswertung der MR-spektroskopischen Meßwerte des Leberstoffwechsels von 16 Probanden und 42 Patienten führte zu einer Vielzahl von Daten, die im Ergebnisteil veranschaulicht wurden. Besonders interessant war der Vergleich der einzelnen Gruppen, die entweder nach Zirrhoseätiologie oder Schweregrad der Zirrhose unterteilt waren.

Ziel dieser Studie war es, die spektroskopisch gemessenen Konzentrationen der Metabolite zu erklären, ihre Spezifität und Sensitivität für Veränderungen der Leberfunktion zu beweisen und damit zu belegen, daß die Spektroskopie eine sinnvolle Erweiterung der Leberdiagnostik darstellt.

Aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten in den Gruppen wurde auf eine weitere Aufteilung der Kollektive nach dem Geschlecht verzichtet, da sich lediglich im Kollektiv der Lebergesunden eine Abhängigkeit der Lipidkonzentrationen vom Geschlecht andeutete. Keiner der spektroskopisch ermittelten Metabolite zeigte Veränderungen seiner Konzentration in Korrelation zum Alter. Es konnte somit auf eine Unterteilung des Kollektivs nach Alter verzichtet werden. Die Altersunabhängigkeit ermöglichte erst den Vergleich zwischen erkrankten und gesunden Probanden, da der Altersdurchschnitt der Lebergesunden (Mittelwert 26,6 Jahre) im Mittel 26,4 Jahre unter dem der an einer Zirrhose erkrankten Probanden (Mittelwert 53,0 Jahre) lag und einen objektiven Vergleich dieser Gruppen über einen systematischen Fehler „Alter“ unmöglich gemacht hätte.

Aufgrund des kleinen Kollektivs konnten viele Unterschiede der Zirrhoseätiologien untereinander und zu den Lebergesunden statistisch nicht immer eindeutig belegt werden. In weiteren Studien mit größeren Kollektiven könnten zahlreiche Trends, die sich in dieser Studie aufgrund der Fehlervarianzen, die deutlich > 1 waren, lediglich andeuteten, mit hoher

Wahrscheinlichkeit validiert werden. Über das Ziel dieser Studie hinaus ist es möglich, mit einer größeren Anzahl an Patienten den Einsatz der MR-Spektroskopie und deren Möglichkeiten zu bewerten.

4.1. Ursachen der geschlechtsabhängigen Lipidkonzentrationen in der Leber

Im nachfolgenden Abschnitt werden in Bezug auf die Abbildungen 3.1.1.1. und 3.1.1.2., die eine geringere Konzentration der spektroskopisch gemessenen Lipidkonzentration im Kollektiv der Probandinnen zeigen, die Ergebnisse der spektroskopischen Messungen anhand von physiologischen und biochemischen Studien des Lebermetabolismus diskutiert.

Die spektroskopisch gemessenen geringeren Lipid-Konzentrationen der weiblichen Probanden korrelierten mit den klinisch vielfach beschriebenen niedrigeren Cholesterin-Spiegeln der Frauen.

Während der Zeit der Geschlechtsreife beeinflusst der hohe Östrogenspiegel die Verteilung der Lipide. Östradiol senkt die für die Genese eines Herzinfarktes ungünstigen Lipide wie Cholesterin, Low-density-Lipoprotein (LDL) und Apoprotein B. Die kardioprotektiven Lipide High-density-Lipoproteine (HDL), HDL₂ und Apoprotein A₁ sind durch die Wirkung des Östradiols höher konzentriert als bei den Männern. Die Östrogene bewirken eine Verminderung der Aktivität der Lipoproteinlipase, die die Triglyceride aus den Chylomikronen und VLDL (very low density lipoprotein) spaltet (3,101,131). Die Zellmembran der Hepatozyten verändert die Bindungskapazität der VLDL-Rezeptoren auf das Fünf-bis-Achtfache der Norm. Dazu steigt der mRNA-Spiegel der Cholesterinrezeptoren unter dem Einfluß von Östrogen (47,87,136). Die Cholesterine werden vermehrt über die Galle ausgeschieden ohne adäquate Erhöhung der Gallensäurenabsonderung. Dieser Mechanismus ist eine der Ursachen für das erhöhte Cholezystolithiasis- und Cholestase-Risiko der Frauen (1).

Die spektroskopisch gemessenen höheren Gesamtlipidkonzentrationen der männlichen Probanden (Abb. 3.1.1.1.) lassen sich ebenfalls durch die Geschlechtshormoneinflüsse auf den Lipidmetabolismus der Leber erklären. Androgene bewirken eine Erhöhung der Lipoproteinlipaseaktivität mit diversen Effekten auf den Lipidstoffwechsel. Die Aktivitätssteigerung der Lipoproteinlipase und der hepatischen Triglyceridlipase führt zu erhöhten Triglycerid- und erniedrigten High-density-Lipoproteinspiegeln. Die Verstoffwechslung und Aufnahme der LDL aus dem Plasma in die Leber wird verringert

(76). Aufgrund des reduzierten Östrogenabbaus in zirrhotischen Lebern läßt sich für die unterschiedlichen Zirrhoseätiologien innerhalb des Gesamtkollektivs kein einheitlicher geschlechtsspezifischer Unterschied in Bezug auf die Lipidkonzentration feststellen.

4.1.2. Zirrhotische Lebern

Bei Männern mit Leberzirrhose sind Symptome einer Feminisierung häufig. Dies ist zum einen begründet durch eine Schädigung des Keimepithels der Testes, die niedrige Testosteronspiegel bedingt. Diese führen normalerweise zu einer konsekutiv gesteigerten GnRH- Ausschüttung der Hypophyse, die bei den Zirrhotikern aber ausbleibt. Die Östrogenproduktion wird durch die Zirrhose jedoch nicht eingeschränkt. In peripheren Geweben wird die Umwandlung anderer Geschlechtshormone und der ihrer Vorstufen in Östrogene durch die Zirrhose noch beschleunigt. Die durch die Zirrhose verursachte Einschränkung des Östrogenabbaus bewirkt eine weitere Angleichung der Östrogenspiegel zwischen den Geschlechtern (16,42,54).

4.2. Korrelationen spektroskopisch gemessener Lebermetabolite mit den laborchemisch bestimmten Serumkonzentrationen

Die Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Lebermetabolite zu den laborchemisch bestimmten Leberstandardwerten der Patienten, innerhalb jeder Zirrhoseätiologie, bestätigen die Hypothese, daß die Spektroskopie Aussagen über die Funktion und den Zustand erkrankter Lebern ermöglichen kann. Im nachfolgenden Abschnitt wird die Bedeutung der einzelnen Korrelationen der spektroskopisch und laborchemisch ermittelten Werte diskutiert.

4.2.1. Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite im Kollektiv der alkoholtoxisch induzierten Zirrhosen

Lipid/Glykogen-Quotient

Der in Abbildung 3.2.1.1. dargestellte spektroskopisch gemessene Lipid/Glykogen-Quotient korrelierte im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen positiv mit der Gesamteiweißkonzentration des Serums.

Veränderungen des Gesamteiweißes im Serum beruhen entweder auf einer Abnahme des Albumins oder Zu- bzw. Abnahme der Immunglobuline, die wiederum in Abhängigkeit von der Syntheseleistung der Leber stehen. Die Globuline und das Albumin werden von den Parenchymzellen der Leber gebildet. Bei zunehmender Fibrosierung der Leber sinkt der Parenchymanteil und somit die Kapazität der Eiweißsynthese, die mit dem Lipid/Glykogen-Quotienten korrelierte. Diese Korrelation gestattet die Hypothese, daß der Lipid/Glykogen-Quotient abhängig von der Syntheseleistung der Leber ist (16,42,54,64,156). Die Korrelation des Lipid/Glykogen- Quotienten zur Bilirubin- und Plasmacholinesterasekonzentration des Serums wurden in Abbildung 3.2.1.2. und 3.2.1.3. dargestellt. Die im Serum meßbare Plasmacholinesterase (PCHE) bestand nahezu ausschließlich aus Pseudocholinesterase, die in der Leber synthetisiert wurde. Erniedrigte Werte der PCHE gelten als ein Indikator der eingeschränkten funktionellen Lebermasse. Hinsichtlich der Prognose der Verlaufsbeurteilung einer Hepatitis oder Leberzirrhose kommt der Cholinesterase eine große Bedeutung zu (156). Bei alkoholtoxischen Leberschädigungen kann es aufgrund der Enzyminduktion zu erhöhten PCHE-Konzentrationen kommen. Als ein Maß des funktionsfähigen Leberparenchyms und damit der Proteinsynthese sind hohe PCHE-Konzentrationen Ausdruck einer intakten Leber und niedrige Werte Anzeichen eines Parenchymschadens. Aufgrund der positiven Korrelation des Lipid/Glykogen-Quotienten zur PCHE-Konzentration kann dieser ebenfalls als ein Indikator der Leberfunktion angesehen werden, da eine Abhängigkeit des Quotienten von der funktionsfähigen Lebermasse besteht. Infektiöse oder toxische Schädigungen des Leberparenchyms erhöhten die Serumkonzentration des Bilirubins. Die Ausschleusung des Bilirubins aus den Hepatozyten in die Gallenkapillaren ist energieabhängig und der langsamste Prozeß im Bilirubinmetabolismus. Gesunde Lebern können täglich etwa 1g glucuronidiertes Bilirubin ausscheiden, dies entspricht der 2-5fachen Menge des physiologischen Anfalls (42). Durch Parenchymverlust und fibrotische Verlegung der Gallengänge sowie eine autoimmune Abwehrreaktion gegen das Gallengangsepithel kommt es zu einer Verminderung der Ausscheidungskapazität und zu einem Anstieg der gesamten Serumbilirubinkonzentration. Aufgrund der negativen Korrelation des Lipid/Glykogen-Quotienten zur Bilirubinkonzentration und den zuvor diskutierten positiven Korrelationen zur PCHE- und Gesamteiweißkonzentration läßt sich ebenfalls eine Abhängigkeit des spektroskopisch gemessenen Quotienten von der Leberdestruktion ableiten. Ein erniedrigter Lipid/Glykogen-Quotient deutet demnach auf einen Verlust an metabolisch intaktem Leberparenchym hin (16,42,54,64,156).

Methylgruppen der Lipide

In Abbildung 3.2.1.4. wurde die Korrelation der überwiegend gesättigten Fettsäuren zur Plasmacholinesterasekonzentration gezeigt. Wie zuvor schon diskutiert können niedrige Plasmacholinesterasekonzentrationen als Zeichen eines Leberschadens mit negativer Prognose für den Verlauf der Zirrhose gedeutet werden. Die negative Korrelation der spektroskopisch gemessenen Konzentration der Methylgruppen der Lipide zur Plasmacholinesterase verdeutlicht, daß mittels Spektroskopie Aussagen über den Zustand und die Prognose der Leber gemacht werden konnten. Die Konzentration der überwiegend gesättigten Lipide im Kollektiv der ethanoltoxischen Zirrhosen korrelierte negativ mit der fortschreitenden Dekompensation der Leber analog zum Lipid/Glykogen-Quotienten. Im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen waren niedrige Methylgruppenanteile der Lipide ein sensibler Indikator für eine Schädigung des Leberparenchyms. Durch Alkohol wurde die Proliferation der Fibroblasten direkt induziert. Schon in physiologischer Konzentration bewirkt Ethanol die Bildung von Fibrosin, TGF-beta, IL-6 und TNF-alpha (122). Fibrosin ist ein Zytokin, welches bisher nicht in gesunden Lebern gefunden wurde. Es wurde diskutiert, daß Fibrosin in entzündlich veränderten Zellen gebildet wird und die Fibrose alkoholtoxisch geschädigter Lebern auslöst (16,42,54,64,122,157).

Im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen gab es keine weiteren statistisch signifikanten Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite zu den Leberparametern des Serums.

4.2.2. Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite zu Serumparametern im Kollektiv viraler Zirrhosen

Methylgruppen der Lipide

Im Kollektiv der viralen Zirrhosen korrelierte die Konzentration der spektroskopisch gemessenen Methylgruppen der Lipide, ebenso wie zuvor für das Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen beschrieben, positiv zur Plasmacholinesterasekonzentration. Bei chronisch aktiven Hepatitiden war die PCHE ein Indikator für ein funktionsfähiges Leberparenchym, durch Nekrosen traten niedrigere Werte auf. In Korrelation zur Progression der Leberdekomensation wurde eine Hemmung der Mg^{2+} ATPase in den Membranen der Erythrozyten von Patienten mit chronischen C Hepatitiden beobachtet (65). Die Aktivität der

Acetylcholinesterase der Erythrozyten korrelierte in gleicher Weise mit der Progression der Leberschädigung (65). Aus der Korrelation der Methylgruppenkonzentration der Lipide zur PCHE, wie zuvor im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen beschrieben, läßt sich eine Abhängigkeit des Methylanteils von der Synthesefähigkeit der viral geschädigten Lebern folgern. Die Konzentration der Methylgruppen als Maß für gesättigte Lipide kann demnach als ein Indikator der Leberfunktion viraler Zirrhosen gesehen werden (16,42,54,64,156).

Im Kollektiv der viralen Zirrhosen gab es keine weiteren Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite zu den klinischen Standardparametern der Leberfunktion, die statistisch signifikant waren.

4.2.3. Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite zu Serumparametern im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen

Die Plasmacholinesterase- und Gesamteiweiß-Konzentration waren, wie bereits erläutert, beide Indikatoren für die Syntheseleistung der Leber. Es bestand eine positive Korrelation der Gesamteiweißkonzentration zur PCHE-Konzentration. Beide Parameter korrelierten zu den 1,5-anhydro-D-glucitol-Spiegeln, einem Marker der intakten glykämischen Kontrolle (165). Erniedrigten Serumkonzentrationen dieser Parameter liegen häufig Synthesestörungen der Leber zugrunde.

Glykogen- und Glukosekonzentration

Abbildung 3.2.3.1. zeigte die positive Korrelation der Plasmacholinesterasekonzentration zur Glykogen- und Glukosekonzentration der Leber. Eine hohe Glykogen- und Glukosekonzentration deutet somit auf eine intakte Synthesefähigkeit der Leber hin (16,42,54). Die Glukosekonzentration der zirrhotischen Lebern nahm mit fortschreitender Dekompensation der Leber kontinuierlich ab. Deshalb gilt sie als ein Indikator für die intakte Regulation der Serumglukose in der Leber. Im initialen Stadium der Zirrhosen stieg die Glykogenkonzentration der erkrankten Lebern aufgrund der unterdrückten Glykogenolyse durch erhöhte Insulinspiegel an, fiel jedoch im Verlauf der Erkrankung wieder ab (siehe Unterschiede der Zirrhoseätiologien). Die gesamte Kohlenhydratkonzentration der Leber, die sich aus der Leberglukose und dem Leberglykogen zusammensetzte, sank jedoch mit fortschreitender Leberdekompensation.

Lipide und ihre Quotienten

Wie schon zuvor für die alkoholtoxischen Zirrhosen beschrieben, gelten niedrige Gesamteiweißkonzentrationen auch bei autoimmunen Zirrhosen als Indikator einer reduzierten Synthesefunktion der Leber. Aufgrund der in Abbildung 3.2.3.2. dargestellten negativen Korrelation des Lipid/Glykogen-Quotienten zum Serumgesamteiweiß können hohe Werte des Quotienten als Zeichen einer reduzierten Syntheseleistung der durch autoimmune Prozesse geschädigten Leber gedeutet werden.

Die Konzentration der Methylgruppen der Lipide, als Maß für gesättigte Fettsäuren, korrelierte wie zuvor für die alkoholtoxischen Zirrhosen auch im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen mit der Plasmacholinesterase. Hohe Konzentrationen der überwiegend gesättigten Fettsäuren wurden bei intakter Leberfunktion gemessen. Daraus läßt sich die Hypothese ableiten, daß hohe Konzentrationen überwiegend gesättigter Fettsäuren als Indikator eines intakten Lebermetabolismus gesehen werden können.

Im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen korrelierte ebenfalls die Konzentration der endständigen Methylgruppen der Lipide negativ zu den Serumcholesterinspiegeln. Mit fortschreitender Dekompensation der Leber stieg die Konzentration der endständigen Methylgruppen der Lipide. Reziprok hierzu sank der Cholesteringehalt des Serums mit zunehmender Leberdekomensation und Fibrosierung in zirrhatischen Lebern. Die in primär biliären Zirrhosen existierende biliäre Lipidmalabsorption bedingte eine konsekutive Aktivitätsverminderung der Choleserylester-Transferprotein-Synthese um 25%, die zu einer verlangsamten Equilibration der Neuralfette der Plasmalipoproteine führte (59). Durch die Aktivitätsverminderung der LCAT-Synthetase kam es zu einem Absinken der HDL- und zu einem Anstieg der LDL-Konzentration mit einem leichten Nettoanstieg des Gesamtcholesterins. Bei hohen Konzentrationen an endständigen Methylgruppen der Lipide, die ebenfalls ein Maß für gesättigte Fettsäuren sind, sank die Konzentration des Serumcholesterins, das überwiegend in den Low-Density-Lipoproteins (LDL) transportiert wurde. Der restliche Anteil wurde in den High-Density-Lipoproteins (HDL) und Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL) gebunden. Nur 25-40% lagen als freies unverestertes Cholesterin im Plasma vor, ein Großteil wurde mit ungesättigten Fettsäuren verestert.

Im vorliegenden Kollektiv war die Cholesterinkonzentration im Plasma der autoimmunen Zirrhosen (PBC) tendenziell niedriger als die der anderen Zirrhoseätiologien, und sie fiel mit zunehmender Schwere der Leberschädigung parallel zu den übrigen Zirrhosen. Somit war die Auswertung und Deutung der negativen Korrelation der endständigen Methylgruppen der

Lipide zum Serumcholesterinspiegel nur begrenzt möglich. Sowohl der Anstieg der Methylengruppen der Lipide als auch die fallenden Cholesterinspiegel waren Ergebnis pathologischer Veränderungen des Lipidmetabolismus im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen in Abhängigkeit von der Leberdestruktion.

Stieg der Anteil an überwiegend gesättigten Fettsäuren der Leberlipide, nahm die LDL- und Gesamtcholesterinkonzentration des Serums ab. Die in der Literatur beschriebenen leicht erhöhten LDL- und Gesamtcholesterinkonzentrationen der primär biliären Zirrhosen waren im vorliegenden Kollektiv nicht verifizierbar (14,59,168). Im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen waren die Cholesterinkonzentrationen leicht erniedrigt und sanken mit Verschlechterung der Leberfunktion analog zu den übrigen Zirrhosen ab.

4.3. Spektroskopisch meßbare Metabolite unter Berücksichtigung der Zirrhoseätiologien im Vergleich zu den Normalpersonen

Die in einigen Studien beschriebenen Unterschiede der Kontrollgruppen zu den Zirrhosen bezogen sich überwiegend auf Zirrhosen im Initialstadium bis zum Stadium A nach Child oder auf Zirrhosen im Endstadium ab dem Stadium B der Childklassifikation (5,6,20,81,82,85, 118,146). Aufgrund dieser sehr unterschiedlichen Stadienverteilung der Zirrhosen kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen, da die Zirrhosen initial eine Konzentrationssteigerung des Glykogens und der Lipide in der Leber bewirkten. In den fortgeschrittenen Zirrhosestadien nach Child kommt es jedoch zu einer Reduktion der Glykogen- und Lipidspeicher der Leber auf ein Minimum weit unterhalb der Konzentrationen, die in den Kontrollgruppen gemessen wurden.

4.3.1. Alkoholtoxische Zirrhosen im Vergleich zu anderen Zirrhoseätiologien und Probanden

Wie in Abbildung 3.3.2. gezeigt, ließ sich das Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen durch die spektroskopisch ermittelte Konzentration der Methylgruppen der Lipide von den nichtalkoholtoxischen Zirrhoseätiologien abgrenzen. Im Vergleich zu den Zirrhosen nichtalkoholischer Genese wurde in den Lebern, die durch eine Alkoholnoxe geschädigt waren, statistisch signifikant niedrigere Konzentrationen der Methylgruppen der Lipide gemessen. Eine Abgrenzung der alkoholischen Zirrhosen zu den Probanden anhand der Methylgruppen war jedoch statistisch nicht nachweisbar.

In alkoholtoxischen Lebern wurde ein höherer Gehalt an Triacylglycerol im Vergleich zu normalen Lebern oder zu Zirrhosen anderer Ätiologien beschrieben (25). Diese Akkumulation an Triacylglycerol wurde durch eine Inhibition der Komplex-1-Aktivität oder verringerte Ubichinonreserven ausgelöst. Eine Hemmung der mitochondrialen 3-Hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase verursachte die Lipideinlagerung mit einer relativen Anhäufung von Methylgruppen der Lipide (138).

Aufgrund erniedrigter Peroxidase-Indices in alkoholtoxisch geschädigten Lebern sank der Anteil an ungesättigten und stieg der an gesättigten Fettsäuren (21). Im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen war das Produkt der Methylgruppen (CH₃) der Lipide mit den endständigen Methylengruppen (CH₂=CH-CH₂), dargestellt in Abbildung 3.3.3., statistisch signifikant niedriger als in den Kollektiven der anderen Zirrhoseätiologien. Im Vergleich der alkoholtoxischen Zirrhosen zu den Probanden wurde kein signifikanter Unterschied gemessen. Sowohl die autoimmunen Zirrhosen, als auch die viraler Genese hatten statistisch signifikant höhere Werte des Produktes beider Lipidgruppen als die Probanden. Die Methylgruppen, die auf der Abbildung 3.3.2. gezeigt werden, und die endständigen Methylengruppen der Lipide, als Maß für gesättigte Fettsäuren, waren bei den alkoholtoxischen Zirrhosen niedriger als bei den Zirrhosen anderer Ätiologie.

Das Produkt der beiden spektroskopisch gemessenen Lipidkonzentrationen ermöglichte eine Differenzierung der Zirrhoseätiologie. In alkoholtoxisch geschädigten Lebern war die Konzentration der ungesättigten Lipide niedriger als in den Zirrhosen anderer Ätiologien.

Eine Abgrenzung der alkoholtoxischen Zirrhosen zu den Probanden war nur durch die Phosphomonoester- und Glukosekonzentration möglich. Abbildung 3.3.4. verdeutlicht, daß im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen signifikant niedrigere Konzentrationen der Phosphomonoester- und Glukose gemessen wurden als bei den Probandenlebern und den viralen Zirrhosen. Diese Beobachtungen zeigten, daß die Phosphomonoester- und Glukosekonzentration als diagnostisches Hilfsmittel zur Differenzierung der Zirrhoseätiologie und zur Abgrenzung pathologisch veränderter und intakter Lebern geeignet ist.

Aufgrund der direkt toxischen Wirkung des Alkohols auf die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase waren die Glukosekonzentrationen der alkoholischen Zirrhosen verringert (111). Es wurde eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Zirrhosen und der Aktivitätsminderung der Glukose-6-Phosphatase festgestellt. Einen Monat nach dem Einfluß der Noxe stieg die Aktivität der Glukose-6-Phosphatase der Zirrhosegruppe annähernd auf das Niveau der Kontrollgruppe, fiel aber innerhalb eines halben Jahres wieder auf 55-65%

der Normalaktivität ab. Im Tierexperiment wurde in zirrhotischen Rattenlebern ein um 64% höherer Glykogenanteil gemessen als in den Rattenlebern der Kontrollgruppe. Nach einer Fastenperiode von zwölf Stunden konnte die Differenz nicht mehr nachgewiesen werden. Dieser Effekt wurde auf einen Anstieg der Glykogensynthese um 41% bei unveränderter Glykogenolyse der zirrhotisch veränderten Lebern zurückgeführt (69). Schon in frühen Zirrhosestadien der Lebern wurde eine Glukagonresistenz beobachtet (113,114). Die zirrhotisch veränderten Hepatozyten produzierten nach Glukagonstimulus nicht mehr Glukose als zuvor. Zudem wurde die aufgenommene Glukose vermehrt in Form von Glykogen in der Leber gespeichert (9,98). In den zirrhotischen Lebern wurden überwiegend von Glukose-6-Phosphat unabhängige Glykogen-Synthasen gefunden, die einen signifikant höheren Glykogen- und niedrigeren Glukosegehalt bewirkten (39). In den Stadien der fortgeschrittenen Leberdekomensation waren die Phosphomonoesterkonzentrationen der alkoholischen Zirrhosen gegenüber gesunden Lebern ebenfalls erniedrigt. Aufgrund dieser beiden Pathomechanismen war die PME- und Glukosekonzentration ein aussagekräftiger Parameter für die Differenzierung gesunder und alkoholtoxisch geschädigter Lebern.

Einfluß des Alkohols auf die Entstehung einer Leberzirrhose

Die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen alkoholtoxisch induzierter Zirrhosen, nämlich eine Zunahme von Glykogen und den Lipiden, stimmten mit den Ergebnissen biochemischer Studien im Zustand der beginnenden Leberschädigung gut überein. Eine vorherige Studie (145) beschrieb eine um 12% gesenkte Glukoseproduktion der Leber und eine Verminderung von Glukoneogenesepräkursoren von 61% durch Ethanolkonzentrationen in physiologischen Konzentrationen. Die in zirrhotischen Lebern erniedrigte Aktivität der Glukose-6-phosphatase führte zu einer konsekutiven Erhöhung der Glykogenkonzentrationen (72). Diese Erhöhung der Glykogenkonzentration auf 140-150% wurde besonders durch eine Steigerung der Konzentration schwer mobilisierbaren Glykogens auf 390% des Ausgangswertes, der vor der toxischen Induzierung der Zirrhosen gemessen wurde, ausgelöst. Zudem wurde die Aktivität der Glukose-6-phosphatase um das 2,7 fache verringert (111). An Patienten mit zirrhotischen Lebern wurde eine partielle Insulinresistenz entdeckt, die überwiegend auf die periphere Glukoseaufnahme in die Muskeln, bei erhaltener antilipolytischer Wirkung des Insulins, beschränkt war. Konsekutiv führte dies zu einem erhöhten Glukoseplasmaspiegel und zu einer reduzierten Beta-Oxidation, die zur Lipidakkumulation in den Hepatozyten beitrug (9,98).

Die Insulinresistenz wurde durch erhöhte Insulinspiegel ausgelöst (48,105,115,132), die aufgrund der defekten nichtoxidativen Glukoseaufnahme in den Muskeln und die konsekutiv erhöhten Glukoseplasmakonzentrationen bedingt war (132). Die Disregulation der erhöhten Insulinspiegel wurde über eine um 50% verringerter Insulinausscheidung bewirkt. Die Glukagonkonzentration hingegen wurde durch eine auf das Dreifache forcierte Produktion gesteigert (167).

Neben der Lipidanhäufung führten die Insulin- und Glukagonresistenz ebenfalls zu einer verstärkten Glykogeneinlagerung in die Hepatozyten. Eine Hyperglykämie führte per se zu einer verringerten Glykogenolyse, ebenso wie erhöhte Insulin- und Glukagonkonzentrationen (112). Im Vergleich zu Kontrollpersonen hatten Patienten, die an einer Leberzirrhose litten, eine gesteigerte Glukoneogenese und reduzierte Glykogenolyse des Leberparenchyms (111).

Der spektroskopisch nachgewiesene Unterschied zwischen den alkoholischen und den autoimmunen und viralen Zirrhosen war zudem auf den direkten Einfluß des Alkohols auf die Interleukine zurückzuführen. Die erhöhte Konzentration an Interleukin-1-beta, IL-6 und TNF-alpha löste eine schneller einsetzende Zellapoptose und verringerte Lipid- und Glykogeneinlagerung aus.

4.3.2. Virale Zirrhosen im Vergleich zu anderen Zirrhoseätiologien und Probanden

Im Kollektiv der viralen Zirrhosen war die durchschnittliche Lipidkonzentration, dargestellt in Abbildung 3.3.1., im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien signifikant erhöht. Wie zuvor in den Abbildungen 3.3.2. und 3.3.3. gezeigt wurde, waren neben der Gesamtlipidkonzentration die Konzentrationen der Methylgruppen und aliphatischen Methylengruppen sowie das Produkt aus den Methyl- und endständigen Methylengruppen der Lipide ebenfalls signifikant höher. Ursache waren die permanent pathologisch erhöhten Insulinspiegel, die auch im Fastenzustand nicht auf ein normales Niveau abfielen (129). Dies führte konsekutiv zu einer dauerhaften Unterdrückung der Lipolyse in den Hepatozyten, so daß es trotz der Insulinresistenz aufgrund der kontinuierlich erhöhten Insulinspiegel zu einer stärker ausgeprägten Kumulation der Lipide in den virusinduzierten Zirrhosen kam. Die erhöhte Lipidkonzentration der Hepatozyten steigerte die Anfälligkeit gegenüber hepatotropen Viren, die Viren bewirkten ihrerseits eine Veränderung der Zellmembran, die eine pathologisch gesteigerte Lipidaufnahme der Zelle induzierte (10,16,27,42,86,93,94,123,131,134). Die erhöhten Konzentrationen aller drei gemessenen Lipidgruppen führten auch zu den signifikant erhöhten Werten der Lipidquotienten- und -

Produkte, die in den Abbildungen 3.3.5 und 3.3.6. gezeigt wurden. Messungen der Lipidkonzentrationen ermöglichen eine Abgrenzung der viralen Zirrhosen von denen einer anderen Ätiologie und zu Lebergesunden.

Die in unterschiedlichen nichtalkoholischen Zirrhosen und hepatozellulären Karzinomen beobachteten pathologisch erhöhten Ausschüttungen des Insulin-like-growth-factor-II (IGF-II) konnten bei den chronisch aktiven B Hepatitiden nicht gemessen werden (109,143). Die insulinantagonistische Wirkung des IGF-II auf den Metabolismus der Leber (138) führte in den späteren Stadien der anderen Zirrhoseätiologien zu einer gesteigerten Lipoylse, in den viral veränderten Hepatozyten kam es jedoch zu einer ungehinderten Lipideinlagerung.

Die in den viral infizierten Lebern beobachtete Verzögerung der generalisierten Fibrose hing mit dem nicht generalisierten Virusbefall der Hepatozyten und der immer wieder einsetzenden Regeneration der infizierten Zellnester zusammen. Zudem richtete sich die körpereigene Abwehr nicht gegen die gesamten, sondern nur gegen infizierte Hepatozyten, so daß noch über längere Zeiträume intaktes speicherfähiges Lebergewebe vorhanden war.

Die Aktivierungen der Entzündungsmediatoren Interleukin-I (IL-I) und des Tumornekrose-Faktors-alpha (TNF-alpha) bewirkten im Endstadium der chronisch aktiven Hepatitis letztendlich doch eine zirrhotische Veränderung (siehe Abbildung 3.4.3.1.), wie sie in den alkoholtoxischen Zirrhosen schon in früheren Stadien der Leberdekomensation auftrat (16,28,42,54,131,138).

4.3.3. Autoimmune Zirrhosen im Vergleich zu anderen Zirrhoseätiologien und Probanden

Im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen wurden im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien durchschnittlich höhere Glykogenkonzentrationen in den Lebern gemessen. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den Probanden und den anderen Zirrhoseätiologien.

Statistisch signifikant war jedoch der Konzentrationsunterschied der Methylgruppen der Lipide, der zuvor in Abbildung 3.3.2. dargestellt wurde. Im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen wurden im Vergleich zu den viralen Zirrhosen niedrigere und zu den Probanden höhere Konzentrationen gemessen. Eine signifikante Abgrenzung zu den alkoholtoxischen Zirrhosen erreichte man mittels des Produktes aus der gemessenen Konzentration der Methylgruppen und der endständigen Methylengruppen der Lipide (siehe Abb. 3.3.3.). Das

Produkt beider Lipidanteile ermöglichte eine Differenzierung der Zirrhoseätiologie anhand isolierter Betrachtung spektroskopisch bestimmter Konzentrationen und eine signifikante Abgrenzung gesunder Lebern zu den nichtalkoholischen Zirrhoseätiologien. Die unterschiedliche Zusammensetzung der Leberlipide alkoholtoxischer und autoimmuner Zirrhosen war durch die different geschädigten Enzymsysteme der Lipolyse bedingt (s.o.).

Ein weiterer Unterschied der autoimmunen Zirrhosen im Vergleich zu den alkoholtoxischen Zirrhosen bestand in der Lokalisation der Glykogenspeicherung und der initialen Fibrosierung. Die Glykogenkonzentrationen sind nach Zirrhoseätiologie geordnet in Abbildung 3.3.5. illustriert worden. In primär biliären Zirrhosen wurde eine verstärkte Kollageneinlagerung in den Portaltrakten der Leber beschrieben (40). Aufgrund der Beobachtungen vermutete man eine sowohl von den Sternzellen der Leber als auch von den Fibroblasten des Portaltraktes hervorgerufene Kollageneinlagerung in den primär biliären Zirrhosen. Im Vergleich zu Zirrhosen anderer Ätiologien wurden auch hohe Cholesterin- und Triglyceridspiegel, erhöhte LDL- und erniedrigte HDL-Cholesterine beobachtet. Das Apolipoprotein C-IIO stieg in Relation zu den Apolipoproteinen E und C-III an. In den übrigen Zirrhosen fanden sich verringerte Konzentrationen des Cholesterins und der Triglyceride, sinkende Lipoproteinkonzentrationen und ein Fehlen von Apo E in den VLDL aufgrund einer Synthesestörung. Lipoprotein X, ein in pathologisch veränderten Lebern vorkommendes Lipoprotein, fand sich in allen primär biliären Zirrhosen und nur in jeder zweiten Zirrhose mit anderer Ätiologie (73).

Einfluß der autoimmun und viral induzierten Pathomechanismen auf den Lebermetabolismus

Die autoimmunen und viralen Zirrhosen unterlagen nahezu identischen pathologischen Entwicklungen wie die alkoholtoxischen Zirrhosen. Der Lipidgehalt der viralen Zirrhosen, dargestellt in den Abbildungen 3.3.1. bis 3.3.3., war jedoch im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien signifikant erhöht, unterlag aber bei fortschreitender Dekompensation, wenn auch verzögert, den gleichen konzentrationsverringernenden Prozessen. Erhöhte Konzentrationen aller drei gemessenen Lipidgruppen führten auch zu den signifikant erhöhten Werten der Lipidquotienten und Lipidprodukte, die in den Abbildungen 3.3.5. und 3.3.6. gezeigt wurden. Messungen der Lipidkonzentrationen ermöglichten eine Abgrenzung der viralen Zirrhosen von denen anderer Ätiologien. Signifikant höhere Lipidkonzentrationen

wurden mitunter durch eine unterschiedliche Hemmung des Lipidabbaus der alkoholischen und der nichtalkoholischen Zirrhosen ausgelöst (25).

Erhöhte Insulinspiegel verstärkten die gastrointestinalen Sättigungssignale und führten bei Zirrhosepatienten langfristig zu Unterernährung (16,42,156). Aufgrund der kontinuierlich erhöhten Insulinspiegel auch innerhalb einer Fastenperiode wurde die Lipolyse in den viral induzierten Zirrhosen jedoch dauerhaft unterdrückt (48,105,115,129). Konsekutiv führte dies trotz der reduzierten Energieaufnahme und der hyperinsulinären Insulinresistenz (48,105,115) zu einer stärker ausgeprägten Kumulation der Lipide in den viral induzierten Zirrhosen. Aufgrund normwertiger Insulinspiegel während der Fastenperioden wurde die Lipolyse in den Zirrhosen anderer Ätiologien innerhalb dieses Intervalls nicht supprimiert. Über den Prozeß der beta-Oxidation verringerte sich so die Lipidkonzentration in den Hepatozyten (48,105,115,129), so daß im Vergleich zu den viralen Zirrhosen eine niedrigere Konzentration an Lipiden gemessen wurde. In unterschiedlichen nichtalkoholischen Zirrhosen und hepatozellulären Karzinomen konnte eine erhöhte Ausschüttung des Insulin like growth factor-II (IGF-II) und IGF-I beobachtet werden (109,143). IGF-II war jedoch nicht bei den chronisch aktiven B Hepatitiden in erhöhter Konzentration nachweisbar (35). Der IGF-II und der IGF-I hatten eine insulinantagonistische Wirkung auf die Lipolyse und Glykogenolyse in der Leber (33,60,125,138), so daß sich in den Hepatozyten die Konzentrationen der Lipide und des Glykogens verringerten. Die normwertigen IGF-II Konzentrationen der chronisch aktiven B-Hepatitiden blockierten eine gesteigerte Lipolyse, wie in den späteren Stadien der anderen Zirrhoseätiologien. Zusammengefaßt wurden die höheren Lipidkonzentrationen der viralen Zirrhosen durch die kontinuierlich erhöhten Insulinspiegel, welche eine Lipolyse verhinderten, und die normwertigen IGF-II Konzentrationen, die eine Lipolyse blockierten, ausgelöst. Niedrige IGF-II-Spiegel, auch nach Stimulation, galten jedoch als ein Anzeichen einer schlechten Prognose des Zirrhoseverlaufs (2).

Ein weiterer Unterschied zu den alkoholtoxischen Zirrhosen bestand in der Lokalisation der Metabolitenspeicherung innerhalb der Leber (72). In den alkoholtoxischen Zirrhosen wurde das Glykogen in den zentralen Leberläppchen gespeichert, in den viralen Zirrhosen hingegen in den periportalen Läppchen. Aufgrund des disseminierten Virusbefalls der Hepatozyten und der immer wieder einsetzenden Regeneration infizierter Zellnester setzte die fibrotische Umwandlung der viralen Zirrhosen verzögert ein. Verschiedene Autoren beobachteten bei chronisch viralen Zirrhosen eine erhöhte Ausschüttung unterschiedlicher Interleukine und eine Aktivierung des TNF-alpha-Systems (28,51,109,142,143). Die Fähigkeit der Plasmazellen, in chronisch aktiven viralen Zirrhosen Interleukin-1 zu produzieren, führte

zusammen mit anderen Mediatoren zu einer Stimulation der Kollagensynthese. Diese verursachte letztendlich eine Fibrosierung, die in alkoholtoxischen Zirrhosen schon in früheren Stadien der Leberdekompensation auftrat.

4.4. Zirrhoseätiologien in Abhängigkeit von den Childstadien

4.4.1. Pathogenese der Lipid-, Glykogen- und Glukosekonzentrationen in Abhängigkeit von den Childstadien

Obwohl jede der Zirrhoseätiologien individuellen pathologischen Veränderungen des Lebermetabolismus unterliegt, werden im folgenden Abschnitt die gemeinsamen Veränderungen des Stoffwechsels der Leber besprochen, die sowohl bei den alkoholtoxischen als auch bei den nichtalkoholischen Zirrhosen vorhanden waren. Unterschiede der zirrhosespezifischen Pathomechanismen werden in den darauffolgenden Abschnitten eingehend diskutiert. Die spektroskopischen Untersuchungen der Leber zeigten in den Initialstadien der Leberzirrhose ansteigende Konzentrationen der Lipide, der Glukose und des Glykogens infolge diverser Störungen im Metabolismus. Erhöhte Glykogenkonzentrationen zirrhotischer Lebern, die auf der Abbildung 3.4.2.4. zu sehen sind, wurden durch eine gesteigerte Glukoneogenese und eine verringerte Glykogenolyse ausgelöst (111).

Neben der enzymatischen Beeinflussung der Leber wurden auch Veränderungen der Hormonkonzentrationen und Wirkungen durch Rezeptor/Postrezeptor-Defekte beschrieben.

Eine Veränderung der Zusammensetzung der Membranlipide sowie ein Anstieg der freien Fettsäuren und eine Langzeithyperinsulinämie wurden in zirrhotischen Lebern beobachtet (105). Schon im Childstadium A konnte eine von diversen Autoren beschriebene Insulinresistenz nachgewiesen werden (67,113,160). Trotz hoher Insulinspiegel war die Blutglukosekonzentration, die Konzentration an nicht veresterten Fettsäuren und die des Glycerols bei Patienten mit zirrhotischen Lebern im Vergleich zu Normalpersonen erhöht. Ursache hierfür war eine gesteigerte Produktion von Cholesterol, Triglyceriden und Phospholipiden, Sekreten und Lipoproteinen zur Lipidaufnahme aus dem Darm in die Leber. Zudem war die Sekretion des Cholesterins aus der Leber über die Gallensäureausscheidung gesteigert. Die partielle Insulinresistenz führte zu einer Erhöhung der Blutglukosekonzentration und einer verminderten Aufnahme der Glukose ins Muskelgewebe (98). Der antilipolytische Effekt des Insulins auf den Muskel blieb unverändert. Da die Leber

nur gering von der partiellen Insulinresistenz beeinflusst wurde, kam es zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme und Umwandlung der Glukose zu Glykogen in der Leber. Zudem waren die Plasmaspiegel des Glycerols und der nicht veresterten Lipide erhöht (67). Diese sanken durch die Insulinresistenz des Fettgewebes, auch unter dem Einfluß infundierten Insulins, nur geringfügig ab. Die Metabolisierung und Speicherung der Glukose war in zirrhotischen Lebern im Vergleich zur Kontrollgruppe mit und ohne Insulininfusion ebenfalls reduziert. Anhand von zehn Patienten, die an einer Zirrhose erkrankt waren, konnte nach einer standardisierten Nahrungsaufnahme eine niedrigere und verspätete Energiebereitstellung nachgewiesen werden (9). Der größte Teil der zugeführten Glukose wurde in der Leber als Glykogen gespeichert, das ebenfalls auf die hohen Serumglukose- und Insulinspiegel zurückgeführt wurde. Innerhalb der hyperglykämischen Phasen gelangte die Glukose ohne hormonelle Beeinflussung in die Hepatozyten und forcierte dort die Glykogensynthese. Dieser Mechanismus wurde durch die Effekte des Insulins noch weiter verstärkt (12). Die Lipolyse der Patienten wurde zugunsten der Lipogenese trotz erhöhter Glukagonspiegel im Serum eingestellt. Patienten mit einer Leberzirrhose hatten nach Glukosebelastung im Vergleich zu Kontrollpersonen höhere Insulin- und Blutglukosespiegel (90). Zudem führte eine Glukoseinfusion zu einer reduzierten thermischen Antwort, die infolge der Verstoffwechslung erwartet wurde.

Als auslösende Faktoren der Insulin- und Glukagonresistenz wurden dauerhaft erhöhte Insulin- und Glukagonspiegel diskutiert, da unter dem Einfluß des Somatostatinanalogons Octreotide die Insulinexkretion zirrhotischer Lebern auf ein Normalniveau gesenkt wurde. Nach 96 Stunden supprimierter Insulinausschüttung wurde erneut eine angestiegene Insulinsensitivität mit normaler Glukoseaufnahme und Glykogensynthese der Muskeln beobachtet (152). Ursache der erhöhten Insulinspiegel war eine um 50% verringerte Elimination des Insulins (24).

Die in Fastenperioden auf das Zweifache erhöhte Konzentration des gastrointestinalen Peptides (GIP) war ein weiterer Faktor für die erhöhte Insulinkonzentration der zirrhotischen Lebern, die auf ein Sechsfaches des Spiegels anstieg, der in der Kontrollgruppe gemessen wurde (70). Die Ausschüttung des glukoseabhängigen GIP und Glukagon like Peptid (GLP) und konsekutiv die Insulinausschüttung wurden nach oraler Glukoseaufnahme verstärkt stimuliert.

Die Plasmaglukagonkonzentration korrelierte negativ zum mittleren arteriellen Druck und zum systemischen Widerstand. Zudem veränderte sich die Glukagonkonzentration in

Abhängigkeit der Stadieneinteilung nach Child (80). Die höheren Glukagonspiegel der Zirrhose-Patienten wurden durch eine auf das Dreifache gesteigerte Glukagonausschüttung hervorgerufen (24). Trotz der erhöhten Glukagonspiegel konnte die Wirkung des Insulins nicht antagonisiert werden, da schon in frühen Zirrhosestadien eine Resistenz gegen die stimulierende Wirkung des Glukagons auf die Glukoseproduktion der Leber nachgewiesen werden konnte (39). Die erniedrigten Glykogenkonzentrationen der Hepatozyten waren jedoch nicht Auslöser der Glukagonresistenz (7).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten zirrhatische Lebern eine erhöhte basale Growth Hormone (GH)-Ausschüttung und eine paradoxe GH-Antwort auf orale Glukosebelastungstests (89). Die erhöhten GH-Konzentrationen wurden durch einen relativen Mangel an verzweigten zu unverzweigten Aminosäuren verursacht, der eine gesteigerte Liberation adrenerger Mediatoren im Gehirn auslöste. Es bestand eine negative Korrelation des GH-Spiegels zur Relation der verzweigten/unverzweigten Aminosäuren. Das GH stimulierte die zelluläre Proteinsynthese sowie die DNA- und RNA-Synthese. Der antiinsulinerge und lipolytische Effekt, der über die Stimulation der IGF-I-Produktion in der Leber vermittelt wurde, verringerte in den späteren Stadien der Childklassifikation die initial erhöhten Konzentrationen an Lipiden, Glykogen und der Glukose (138), deren Konzentrationsverlauf in der Abbildung 3.4.2.5. dargestellt ist.

Zudem wurden erhöhte Serumkonzentrationen der Insulinantagonisten Growth-Hormone, Glukagon, Katecholaminen und mehreren Zytokinen sowie eine Verminderung der proinsulinergen humoralen Faktoren mit insulinähnlicher Aktivität beschrieben (105). Diese zahlreichen metabolischen Veränderungen in zirrhatischen Lebern wurden auf eine Rezeptor/Postrezeptor Dysfunktion zurückgeführt.

Neben den erhöhten Insulin- und Glukagonkonzentrationen in zirrhatisch veränderten Lebern wurde eine erhöhte Konzentration an Leptin gefunden (53). Leptin ist ein Zytokin-Peptid, das den Appetit und somit die Nahrungsaufnahme und auch den Energieumsatz steigert. Die erhöhte Konzentration des Leptins wurde auf eine verminderte renale Elimination und Leberperfusion mit konsekutiv herabgesetzter Metabolisierung aufgrund der portocavalen Kollateralen zurückgeführt. Es konnten ein kurzfristiger und ein langfristiger Effekt des Leptins auf den Lebermetabolismus beobachtet werden. Initial erhöhte Leptin die Glykogenkonzentration der Leber. Langfristig erhöhte Leptinkonzentrationen senkten jedoch die Konzentration der Leberlipide, ausgelöst durch die Hemmung der acetyl-COA-

Carboxylase und eine Funktionsminderung der Fettsäuresynthetase (17). Es wurde ein proinsulinerger Effekt des Leptins auf die gesenkte hepatogene Glukoseproduktion beobachtet, ein Einfluß auf die peripheren Wirkungen des Insulins durch Leptin konnte nicht verifiziert werden (18). Die Einflüsse des Leptins auf die Leber erklärten die in den spektroskopischen Messungen beobachteten initialen Lipidkonzentrationsanstiege, die sich im protrahierten Verlauf der Zirrhose in eine Konzentrationsverringerung umwandelten. Das Leptin war durch die Verstärkung des proinsulinären Effektes auf die Glukoneogenese ein zusätzlicher Faktor für die ansteigenden Glykogenkonzentrationen der zirrhotischen Lebern.

Aufgrund der eingeschränkten Glykogenolyse und Glukoneogenese der Leber kam es zu einer gesteigerten Glykogenkonzentration in zirrhotischen Lebern. Die Lebern waren in der Lage, Glykogen einzulagern, jedoch war die Mobilisation der Glykogenspeicher durch die partielle Glukagonresistenz der Hepatozyten vermindert. Dies führte zu einer eingeschränkten Beta-Oxidation während der Lipolyse, bei ungestörter Liponeogenese. Es kam zu einer gesteigerten Lipideinlagerung der Hepatozyten, die sich in den Ergebnissen der spektroskopischen Untersuchungen widerspiegelte. Im Stadium der fortgeschrittenen Leberdekompensation kam es jedoch zu einer Konzentrationsverminderung der Lipide und Kohlenhydrate, die noch eingehender diskutiert wird.

Die Vielzahl der pathologisch veränderten komplexen Stoffwechselforgänge, die in den oben genannten biochemischen und histologischen Studien beschrieben wurde, spiegelte sich in den Ergebnissen der MR-spektroskopischen Messungen wider. Jede einzelne pathologische Umwandlung im Metabolismus zirrhotischer Lebern bewirkte Veränderungen der Konzentration spektroskopisch gemessener Lebermetabolite, die in der Auswertung der MR-Spektren deutlich erkennbar waren. Über die Erkennung der einzelnen Stoffwechselveränderungen hinaus ermöglichte die Spektroskopie eine Beurteilung der globalen Leberfunktion mittels einer einzigen nichtinvasiven Untersuchungsmethode.

4.4.2. Alkoholtoxische Zirrhosen im Vergleich zu den nichtalkoholischen Zirrhoseätiologien in Korrelation zu den Childstadien

Lipidkonzentration

Die Abbildungen 3.4.2.1. bis 3.4.2.3. zeigen den Verlauf der spektroskopisch ermittelten Konzentrationen der Lipide im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen, die in Korrelation zu den Childstadien mit fortschreitender Dekompensation der Leber abnahmen. Der Beginn der alkoholischen Leberschädigung im Stadium der Steatosis zeichnete sich durch eine initial verstärkte Fettablagerung in den Hepatozyten aus. Die forcierte Einlagerung von Triglyceriden beruhte auf einer gesteigerten Fettsäure- und Triglyceridsynthese sowie auf einer verminderten Fettsäureoxidation. Die Störung der Lipidabgabe der Leber verstärkte diesen Effekt ebenso wie eine Verschiebung des Redoxquotienten von NADH/NAD, die die Oxidation der Fettsäuren hemmte. Eine Verminderung der beta-Oxidation war Folge der Schädigungen der Mitochondrien durch alkoholische Abbauprodukte wie Azetaldehyd. Die direkte Schädigung des Alkohols auf Mikrotubuli verursachte eine gestörte Abgabe der Triglyceride als VLDL-Lipoproteine. Diese Pathomechanismen bewirkten in den Hepatozyten eine Anhäufung von Triglyceriden, die bis zur Verdrängung der Zellkerne an den Zellrand führen kann. Zellnekrosen, entzündliche Infiltrate oder eine einsetzende Fibrosierung waren in diesem Stadium der Leberdestruktion nur vereinzelt erkennbar (16,42,54,131,156). Im Gegensatz zur Steatosis führte die Glykogenosis nicht zu einer Fibrosierung und zirrhotischen Destruktion (12).

Die Mechanismen, die außer der Zellverfettung zu einer Nekrose mit folgender Fibrosierung und Infiltration von Leukozyten führten, sind unklar. Der Lipidanteil fiel jedoch mit steigender Fibrosierung und Nekrotisierung weit unter den der Lebergesunden, da die Parenchymmenge und damit lipidspeicherfähiges Gewebe in direkter Linearität zum Grad der Fibrosierung abnahm. Die Konzentrationsabnahme erfolgte bei den ungesättigten Lipiden schon in Stadien geringerer Leberschädigung. Gesättigte Lipide wurden erst in den Stadien der fortgeschrittenen Destruktion in erniedrigter Konzentration gemessen (35,92,111,112,114,167).

Es wurde ein Anstieg der gesättigten Lipide, des Membrancholesterols und der Palmitinsäure in positiver Korrelation zum Schweregrad der Zirrhose sowie eine Verringerung der mehrfach ungesättigten Lipide mit dem Fortschreiten der Zirrhose beschrieben (43,88). Der initiale

Anstieg der Gesamtlipidkonzentration zu Beginn der Alkoholzirrhose setzte sich nicht bis in die Childstadien fort wie bei den autoimmunen und viralen Zirrhosen. Dieser frühe Beginn der Lipidkonzentrationverminderung ab dem Childstadium A war Ausdruck einer schneller einsetzenden Nekrotisierung und Fibrosierung der alkoholischen Zirrhosen, die über eine direkt durch Alkohol stimulierte Fibroblastenproliferation eingeleitet wurde (122). Schon in physiologischer Konzentration induzierte Ethanol die Bildung von Fibrosin, TGF-beta, IL-1, IL-6 und TNF-alpha. Fibrosin ist ein Zytokin, das bisher nur in erkrankten Lebern gefunden wurde. Es zeigten sich Anhaltspunkte, daß Fibrosin in entzündlich veränderten Zellen gebildet wurde und die Fibrose alkoholtoxisch geschädigter Lebern auslöste. Alkohol bewirkte eine Verschiebung des CD4- und CD8-Quotienten zugunsten der CD4-Leukozyten mit einer gesteigerten IFN-gamma Produktion (25,77,127). IL-1 induzierte intrazelluläre Ödembildung und mikrovillöse Prozesse, die ein frühes Stadium der Apoptose darstellen (127). Im Vergleich zu normalen Lebern oder zu Zirrhosen anderer Ätiologien wurde in alkoholtoxischen Lebern ein höherer Gehalt an Triacylglycerol und eine erniedrigte Konzentration des Apolipoprotein-1-A gemessen (25,77). Zudem wurde eine verringerte Toleranz gegen Anoxieschädigungen sowie eine erhöhte Vulnerabilität der Fettheptozyten beobachtet (93,123). Es zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Langsamacetylierern im Kollektiv chronischer Alkoholiker ohne zirrhotische Parenchymveränderung im Vergleich zum Kollektiv chronischer Alkoholiker mit einer Leberzirrhose (133). Aufgrund dieser unterschiedlichen Verteilung der Langsamacetylierer wurde der N-Acetyltransferase-2 der Schnellacetylierer bei der Entstehung der alkoholischen Zirrhose eine maßgebliche Rolle zugeordnet.

Der Vergleich der Lipideinlagerungen alkoholtoxischer und nicht alkoholtoxischer Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien, dargestellt in den Abbildungen 3.4.2.1.-3. und 3.4.3.1., zeigte eine bis in höhere Childstadien ansteigende Lipidkonzentration der nichtalkoholischen Zirrhosen. Aus dieser Beobachtung leiteten wir die Hypothese ab, daß im Kollektiv der nicht alkoholtoxischen Zirrhosen die Fibrosierung des Leberparenchyms erst in Stadien der fortgeschrittenen Leberdekompensation einsetzte. Der steigende Lipidanteil der viralen Zirrhosen bis in weite Stadien der Leberdekompensation wurde zudem durch die membranverändernde Wirkung des Hepatitis B Virus forciert. Das Lipoprotein Apo H, das den HDL Haushalt der Hepatozyten beeinflusste, war eine Bindungsstelle für das HBV-Antigen (94). Zudem begünstigte ein höherer Gehalt an ungesättigten Fettsäuren die Einschleusung von Hepatitisviren (134). Die Zellmembran des infizierten Hepatozyten

schleuste vermehrt Lipide in die Zelle ein, Hepatozyten mit hohem Lipidgehalt waren wiederum anfälliger für das Virus (16,42,131). Dies bedeutete, daß ein höherer Lipidgehalt in den Hepatozyten eine Chronifizierung der viralen Hepatitis begünstigte und die Infektion wiederum die Lipideinlagerung beschleunigte. Dieser Circulus vitiosus führte zu einer Hepatosteatosis (10,27,86,93,123), die einen statistisch höheren Lipidgehalt im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien bewirkte.

Zudem war die Ausschüttung des Insulin like growth factor-II (IGF-II) viraler Zirrhosen, im Gegensatz zu den anderen Zirrhosen, nicht pathologisch erhöht (142). Aufgrund dessen war die insulinantagonistische Wirkung des IGF-II auf die Lipolyse und Glykogenolyse der Leber im Kollektiv der viralen Zirrhosen nur gering (33,60,125,138). Niedrige IGF-II-Spiegel auch nach Stimulation wurden jedoch als ein Anzeichen für eine schlechte Prognose des Zirrhosenverlaufs gewertet (2). In den viral geschädigten Lebern kam es somit nicht zu einer gesteigerten Lipolyse wie in den späteren Stadien der anderen Zirrhoseätiologien. Zudem wurde die Kollagensynthese nicht durch erhöhte IGF-II-Konzentrationen stimuliert (151). Höhere Lipidkonzentrationen der viralen Zirrhosen wurden durch mindestens einen weiteren Mechanismus ausgelöst. Erhöhte Insulinspiegel verstärkten die gastrointestinalen Sättigungssignale und führten langfristig zu einer Unterernährung (42). Aufgrund der kontinuierlich erhöhten Insulinspiegel wurde die Lipolyse ohne ein suppressionsfreies Intervall unterdrückt. Konsekutiv führte dies, trotz der reduzierten Energieaufnahme, zu einer Anreicherung der Lipide in den Hepatozyten, die im Vergleich zu den anderen Zirrhoseätiologien signifikant erhöht war. Während der Fastenperioden kam es durch normwertige Insulinspiegel der übrigen Zirrhosen zu einer ungehemmten Lipolyse. Innerhalb dieses Intervalls wurde über beta-Oxidation die Lipidkonzentration in den Hepatozyten im Vergleich zu den viralen Zirrhosen signifikant verringert (48,105,115,129). Während die Lipidkonzentration der alkoholtoxischen Zirrhosen nach initialem Anstieg in negativer Korrelation zur Leberdekompensation stand, stieg sie bei den autoimmunen und viralen Zirrhosen bis in weite Stadien der Leberfunktionsverschlechterung an.

Die endständigen Methylengruppen der Lipide zeigten im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen in Abhängigkeit vom Childstadium einen konträren Verlauf zu den nichtalkoholtoxisch bedingten Zirrhosen. Bei den alkoholinduzierten Lebererkrankungen sank der Anteil der endständigen Methylengruppen mit steigendem Childstadium in Analogie zu den anderen Lipiden, im Kollektiv der nichtalkoholischen Zirrhosen stieg er jedoch an. Dieser unterschiedliche Konzentrationsverlauf der Lipidkonzentration war durch die

unterschiedlichen Lipidstoffwechselstörungen der Zirrhoseätiologien bedingt (25). In alkoholtoxischen Lebern wurde die Störung durch eine Inhibition der Komplex-1-Aktivität und durch verringerte Ubichinonreserven ausgelöst. In den Zirrhosen anderer Ätiologien wurde sie durch die Hemmung der mitochondrialen 3-Hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase verursacht (83).

Hohe Konzentrationen der endständigen Methylengruppen waren bei alkoholtoxischen Zirrhosen Indikatoren für eine kompensierte Schädigung der Leber, bei nichtalkoholischen Zirrhosen waren sie Resultat und Anzeichen der Leberdekompensation.

Glykogenkonzentration

Der initiale Anstieg der spektroskopisch gemessenen Glykogenkonzentration in den alkoholtoxisch veränderten Lebern, dargestellt in der Abbildung 3.4.2.4., war durch die erhöhten Insulin- und Glukagonspiegel sowie einer Störung der Glukose-6-Phosphat-Phosphatase bedingt (35,92,111,112,114,167). Über die Hormonwirkung wurde die Glykogenolyse in den Lebern gehemmt. Konsekutiv kam es zu einer Akkumulation von Glykogen in den metabolisch aktiven Hepatozyten. Aufgrund des Verlustes an intaktem Parenchym durch Nekrotisierung und Fibrosierung der Leber im weiteren Krankheitsverlauf sank die Konzentration des Glykogens im Stadium C der Childklassifikation. Mit fortlaufender Zerstörung des Leberparenchyms stieg die Glykogenkonzentration der ethanoltoxisch geschädigten Leber bis zum Stadium B der Childklassifikation an. Konträr zu diesem Konzentrationsanstieg entstand durch Nekrosen und Induktion von Ito-Zellen, die sich in Fibroblasten umwandelten, ein stetig steigender Verlust an Parenchymgewebe. Dieser Verlust führte dazu, daß im Stadium C nach Child kaum noch intaktes Lebergewebe vorhanden war. Das Parenchym wurde in diesem Stadium der Leberschädigung weitgehend durch kollagenes, nicht funktionsfähiges Gewebe ersetzt. Durch die Unfähigkeit des kollagenen Gewebes, Glykogen zu speichern oder erneut in Glukose umzuwandeln, sank der Glykogengehalt der Leber, die zu einem Großteil nur noch aus Bindegewebe bestand. Die erhöhten Interleukinkonzentrationen in Stadien der fortgeschrittenen Leberzirrhose beeinflussten den Kohlenhydratmetabolismus. Mit progredienter Leberzirrhose nahm die spektroskopisch ermittelte Glykogenkonzentration der Leber aufgrund der erhöhten Interleukinkonzentration, die in Stadien der fortgeschrittenen Leberzirrhose den Kohlenhydratmetabolismus beeinflusste, ab. In Rattenhepatozyten wurde eine Hemmung der insulinär gesteigerten Glykogenspeicherung (66) sowie eine Aktivitätssenkung der

Glykogensynthese durch IL-1-beta und IL-6 und eine gesteigerte Aktivität der Glykogenphosphorylasen beschrieben. Die mit fortschreitender Dekompensation der Leber ansteigenden Interleukinkonzentrationen senkten somit über eine Insulinresistenz die Glykogenkonzentration der Leber. Pathomechanismen des Initialstadiums der Zirrhosen, die eine gesteigerte Lipid- und Glykogenkonzentration in den erkrankten Lebern verursachten, wurden durch den steigenden TNF-alpha und Interleukineinfluß auf die Leber gedrosselt (56,57,75).

Der primäre Anstieg der Glykogenkonzentration bis in das Stadium B der Child-Klassifikation war durch die toxische Wirkung des Alkohols auf die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase bedingt. Die Hemmung des für die Glukoneogenese entscheidenden Schlüsselenzyms erfolgte durch die toxische Wirkung des Alkohols wesentlich eher als die Nekrotisierung des Leberparenchyms mit fibrotischem Umbau. Aufgrund der Enzymhemmung kam es zu einer Anhäufung von Glykogen im Leberparenchym, da dieses nicht mehr in der Lage war, über die Glykogenolyse das Glykogen in Glukose umzuwandeln. Die erhöhten Insulinspiegel der zirrhotisch geschädigten Lebern, die auf einer verminderten Insulinausscheidung beruhten, verstärkten die antiglykogenolytische Wirkung.

Dieser Effekt äußerte sich klinisch bei Zirrhosepatienten in der Neigung zur Hypoglycämie und der Unverträglichkeit auf peroxidhaltige Medikamente (42). Wie zuvor schon erwähnt verursachte die Glykogenese keine fibrotisch-zirrhotische Destruktion des Parenchyms, jedoch wurde die Regulation des Glukosespiegels im Blut mit einer Tendenz zur Hyperglykämie beeinträchtigt (12).

Interleukine, TNF-alpha, freie Fettsäuren und Leptin verstärkten initial die Insulinresistenz (30). Mit weiterer Schädigung der Zellen im Verlauf der Zirrhose, die sich in der Stadieneinteilung nach Child widerspiegelte, kam es aufgrund der schon beschriebenen Pathomechanismen durch die chemotaktischen Einflüsse von TNF-alpha und den Interleukinen zu Zellnekrosen und zu einer zunehmenden Fibrosierung der Leber. Das fibrosierte Gewebe war nicht im Stande, an den Stoffwechselfvorgängen der Leber mitzuwirken und entzog sich somit auch den zirrhosebedingten Veränderungen des Stoffwechsels. Die sinkende Glykogenkonzentration ab dem Childstadium B war somit nicht auf die Aufhebung der Glukagonresistenz oder eine Funktionsverbesserung der Glukose-6-Phosphatase zurückzuführen, sondern auf den Untergang des Leberparenchyms und die Verminderung insulinenger Einflüsse durch die Interleukine. Erhöhte Lipidkonzentrationen in

den Hepatozyten drosselten die Glykogeneinlagerung (10), konsekutiv ermöglichten die niedrigen Lipidkonzentrationen der alkoholtoxisch geschädigten Hepatozyten eine uneingeschränkte und somit ausgeprägtere Glykogenspeicherung im Vergleich zu den nicht alkoholtoxisch induzierten Zirrhosen.

Im Kollektiv der nichtalkoholtoxischen Zirrhosen war ein Anstieg der Glykogenkonzentration bis in das Stadium A nach Child erkennbar, bei weiterer Dekompensation der Leber sank der Glykogengehalt der Hepatozyten wieder ab. Dies war einerseits durch die stärkere Lipideinlagerung der viralen Zirrhosen bedingt, die eine weitere Glykogeneinlagerung in die Hepatozyten hemmte sowie durch die fehlende direkt toxische Schädigung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Die erhöhten Insulinspiegel der nichtalkoholischen Zirrhosen, die sich bei den viralen Zirrhosen auch in den Fastenperioden noch nachweisen ließen, hatten einen überwiegend antilipolytischen Effekt (129). Die Glykogenolyse wurde nur in geringerem Ausmaß supprimiert. Da die Glykogenspeicherung in Hepatozyten durch erhöhte Lipidkonzentrationen reduziert war (10), konnte aufgrund der erhöhten Lipidkonzentrationen der viralgeschädigten Hepatozyten im Vergleich zu den alkoholtoxischen Zirrhosen nur ein geringer Anteil an Glykogen gespeichert werden. Analog zu den alkoholtoxischen Zirrhosen kam es in den höheren Childstadien durch den Anstieg der Interleukinkonzentrationen zu einer Aktivitätssenkung der Glykogensynthetase, die letztendlich eine Verringerung der Glykogenkonzentration zur Folge hatte.

Glukosekonzentration

Aufgrund der durch die Zirrhose bewirkten Stoffwechselveränderung wie der Insulin- und Glukagonresistenz sank der Glukosegehalt der Hepatozyten in Korrelation zur fortschreitenden Leberdekompensation alkoholtoxischer Zirrhosen (7,30,92,111,112,114,35,167). Mit fortschreitendem Parenchymverlust sank auch die Menge intakter Glukose-6-Phosphat-Phosphatasen, die alleinig die Umwandlung von Glukose-6-Phosphat in Glukose katalysierten (83,138). Ein Ausfall dieses Enzymsystems führte somit zur Blockade des letzten Schrittes der Glukoneogenese aus den Glykogenspeichern der Leber. Die Schädigung dieses Systems bewirkte eine höhere Glykogen- und eine niedrigere Glukosekonzentration der Leber. Intraindividuelle Schwankungen der Funktion der Glukose-6-Phosphat-Phosphatase beeinflussten aufgrund der Größe des Kollektivs die Glukosekonzentrationen zum Teil stärker als der Einfluß des Parenchymverlustes auf die

Menge intakter Enzymsysteme. Die Glukosekonzentration der Leber der alkoholtoxischen Zirrhosen könnte als Indikator für die Syntheseleistung der Leber genutzt werden.

Glykogen- und Glukose-Konzentration

Der Verlauf der Glykogen- und Glukose-Konzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen wurde durch den gleichen Pathomechanismus ausgelöst wie der Glykogenkonzentrationsverlauf. Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase war wiederum das Schlüsselenzym der entscheidenden Stoffwechselbeeinflussung. Neben der Hemmung des Glykogenabbaus und der resultierenden Konzentrationerhöhung des Glykogens in der Leber wurde aufgrund der supprimierten Aktivität des Enzyms endogen weniger Glukose aus Glykogen synthetisiert. Aufgrund der verminderten Insulinausscheidung waren die Insulinspiegel der Zirrhosen erhöht, die zusätzlich zu einer verminderten Glykogenolyse und Glukoseeinlagerung führten. Ein Anstieg der Glukosekonzentration wurde aufgrund der zuvor genannten Pathomechanismen nicht gemessen. Die Hemmung der Glykogenolyse führte zu einer steigenden Einlagerung der Kohlenhydrate, die erst durch den Untergang des Leberparanchyms unterbrochen wurde.

Die gesamte Kohlenhydratkonzentration der nichtalkoholischen Zirrhosen verhielt sich aufgrund der gleichen biochemischen Vorgänge wie die zuvor separat beschriebene Glykogenkonzentration.

Gesamtlipid/Glykogenkonzentration und Gesamtlipid/Bilirubinkonzentration

Schon die Abbildung 3.4.2.7. zeigte im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen einen analog zur fortschreitenden Dekompensation der Leber sinkenden Lipid/Bilirubin-Quotienten. Dies lag zum Teil daran, daß die Bilirubinwerte in das Scoresystem einbezogen wurden und die Bewertung nach Child beeinflussten; steigende Bilirubinkonzentrationen stehen für höhere Childstadien. Der Lipid/Glykogen-Quotient, der nicht graphisch dargestellt ist, zeigte einen nahezu identischen Verlauf. Aufgrund des stetigen Verlaufs waren die spektroskopisch ermittelten Quotienten als Indikatoren einer Synthesestörung und Dekompensation der alkoholtoxisch geschädigten Lebern geeignet. Im Übergang der leichten Leberschädigung zum Stadium A nach Child fiel die Konzentration der Quotienten stark ab. Dies ermöglichte eine besonders genaue Beobachtung der Zirrhosen innerhalb des Übergangsstadiums des

gesteigerten Anabolismus zur Fibrose der Hepatozyten. Die zuvor beschriebene positive Korrelation des Quotienten zur PCHE und zum Gesamteiweiß des Plasmas bestätigte diese These.

Der Lipid/Bilirubin-Quotient der nichtalkoholischen Zirrhosen sank ebenfalls stetig in Korrelation zur Leberschädigung. Jedoch waren die Konzentrationsunterschiede zwischen den Childstadien unauffälliger als bei den ethanoltoxischen Zirrhosen. Aufgrund des Hyperinsulinismus der nichtalkoholtoxischen Zirrhosen, der sich bei viralen Zirrhosen auch noch in Fastenperioden nachweisen ließ, sank die Lipidkonzentration erst im fortgeschrittenen Stadium B der Childklassifikation geringfügig. Trotz steigender Bilirubin-Serumkonzentration verringerte sich der Wert des Quotienten minimal in Korrelation zur Leberschädigung.

Im Gegensatz dazu zeigte der Verlauf des Lipid/Glykogen-Quotienten im Kollektiv der nichtalkoholischen Zirrhosen einen steigenden Trend mit fortschreitender Dekompensation der Leber nach initial sinkenden Werten (Abb. 3.4.3.2.). Eine Aussage über die Funktion der nichtalkoholtoxisch geschädigten Lebern war anhand des Quotienten nicht möglich.

Gesamtlipid/Lipase-Produkt und Gesamtlipid/Plasmacholinesterase-Produkt

Das Produkt aus der spektroskopisch bestimmten Lipidkonzentration der Leber und der Serumlipase, dargestellt in der Abbildung 3.4.2.8., sank in Korrelation zur fortschreitenden Leberdekompensation. Im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen ist das spektroskopisch ermittelte Produkt ein potentieller Indikator der Lebersyntheseleistung. Die Lipidkonzentration spiegelte die Fähigkeit der Hepatozyten, Energie in Form der Metabolite zu speichern, wider. Die Lipase- und Cholinesterasekonzentration gaben Auskunft über die Synthesefähigkeit der Leber.

Wie in Abbildung 3.4.2.9. erkennbar fiel die Konzentration des Produktes aus der spektroskopisch bestimmten Gesamtlipidkonzentration der Leber und der Plasmacholinesterasekonzentration ebenso stetig in Korrelation zur alkoholtoxisch induzierten fortschreitenden Leberdekompensation. Die beiden aus Serumparametern und spektroskopisch gemessenen Metabolitenkonzentrationen gebildeten Produkte gaben Aussage über die Syntheseleistung der Leber sowie über die Fähigkeit, energiereiche Metabolite in den Hepatozyten zu speichern. Im Kollektiv der alkoholischen Zirrhosen könnten die Produkte als Indikatoren der Globalfunktion der Hepatozyten und der reduzierten Speicherfähigkeit und Syntheseleistung der Leber zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung eingesetzt werden.

Im Kollektiv der nichtalkoholischen Zirrhosen korrelierten die Produkte nicht zur fortschreitenden Dekompensation der Leber. Aufgrund der gesteigerten Lipideinlagerung der nichtalkoholischen Zirrhosen bis in höhere Childstadien hatten die Produkte ihr Maximum in der Phase der schon gesteigerten Lipideinlagerung und der noch kompensierten Synthesebeeinträchtigung. Das Stadium A der Childklassifikation erfüllte diese beiden Kriterien im vorliegenden Kollektiv. In den höheren Stadien der Leberschädigung sank die Lipase- und Plasmacholinesterasekonzentration auf ein Minimum, so daß die Produkte trotz gesteigerter Lipidkonzentration der Leber absanken. Werte des Produktes konnten somit keine eindeutige Information über das Ausmaß der nichtalkoholisch induzierten Zirrhosen geben, da sowohl bei geringer als auch bei schwerer Leberschädigung niedrige Werte gemessen wurden.

Lipid/De Ritis-Quotient

Im Kollektiv der alkoholtoxischen Zirrhosen korrelierte der Lipid/De Ritis-Quotient mit der Schädigung des Lebermetabolismus. Ausgehend von der leichten, kompensierten Schädigung der Hepatozyten sank der Quotient in Korrelation zu Ausmaß und Lokalisation der Zellschädigung. Mit dem Untergang der Mitochondrien verringerte sich auch die Lipidkonzentration der alkoholtoxisch geschädigten Lebern, so daß der Quotient stetig fiel (156). Somit ist er ein möglicher Indikator der Leberfunktion alkoholtoxischer Zirrhosen.

Im Kollektiv der nichtalkoholischen Zirrhosen zeigte der Quotient einen uneinheitlichen Verlauf in Relation zur Dekompensation der Leberfunktion. Trotz der durch fortgeschrittene Schädigung der Leber gesteigerten Lipideinlagerung stieg der Quotient initial an und fiel erst ab dem Stadium B der Childklassifikation aufgrund des steigenden GOT (AST)-Anteils der Transaminasen (156). Der separat betrachtete Wert des Quotienten wäre somit ein schlechter Indikator der Leberfunktion und konnte nur im Zusammenhang mit anderen Meßergebnissen genauere Anhaltspunkte über das Stadium der Leberdekomensation geben.

4.5. Einfluß der Anlage eines transjugulären-intrahepatischen-portocavalen-Stent-Shunts (TIPSS) auf den Lebermetabolismus

Nach TIPSS-Anlage kam es zu einer Kompensation des hepatorenen Syndroms aufgrund der portalen Dekompression, der verbesserten zentralvenösen Füllung und der verbesserten arteriellen Reperfusion (130,155). Diese Mechanismen führten zu einer Optimierung der

Natriumretention und reduzierten Aktivität vasokonstriktorischer Substanzen wie Endothelin und Noradrenalin, die eine konsekutiv gesteigerte Nierendurchblutung bewirkten.

Gesenkte Noradrenalin Spiegel führten zu einer verminderten Stimulation der alpha-1-Rezeptoren, die eine über einen Kalziumanstieg vermittelte Aktivitätssteigerung der Phosphorylasen triggerten (18). Konsekutiv kam es zu einer Glykogenolyse mit einem Pyruvat- und Fruktose-2,6-biphosphatanstieg ohne erhöhte Glukosespiegel. Aufgrund der Inhibition dieser Regelkreisläufe erhöhte sich nach der Anlage eines portosystemischen Stent Shunts die Glykogenkonzentration der Leber (3,41).

Es wurde sowohl eine Senkung des portalen Druckes als auch eine Verbesserung der renalen Kreatinin-Clearance nach erfolgter Stentimplantation diskutiert (63). Zusätzlich wurde eine gesteigerte renale Elimination für die Hormone Angiotensin-II und Renin beschrieben, die zu einer gesteigerten Natriumausscheidung führte. Neben einer gesteigerten Hormonclearance wurde auch eine erhöhte Ausscheidung des second Messengers cGMP beobachtet; dieses wirkte auf zellulärer Ebene antagonistisch zum Kalzium und erniedrigte so den Gefäßtonus.

Es zeigten sich zudem nach der TIPSS-Anlage eine verminderte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems mit niedrigeren AT II -Serumspiegeln (44,141) sowie eine Verminderung der sympathischen Aktivität mit gesenkten Catecholamin- und Aldosteronspiegeln.

Aldosteron erhöhte die Sensitivität gegenüber Insulin durch eine gesteigerte Insulinrezeptorsensitivität mit erhöhter Hormonrezeptoraffinität (26,41,61,126), die unter einer NaCl-armen Diät besonders stark ausgeprägt war. Die Drosselung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems durch die TIPSS-Anlage auf normale Werte (91,108,164) bewirkte eine verminderte periphere Sensitivität gegenüber Insulin. Die Insulinspiegel stiegen jedoch in negativer Korrelation zu den absinkenden Aldosteronspiegeln an (61), so daß trotz abgeschwächter peripherer insulinerger Einflüsse vermehrt Glykogene und Lipide aufgrund der nur gering die Leber betreffenden partiellen Insulinresistenz gespeichert wurden. Zudem wurde eine negative Korrelation der Plasmaglukagonkonzentration zum mittleren arteriellen Druck und systemischen Widerstand beobachtet (80). Die TIPSS-Anlage führte somit durch die Senkung des arteriellen Druckes zu einer erhöhten Plasmaglukagonkonzentration, die konsekutiv zur Steigerung der intrahepatischen Lipid- und Glykogenkonzentration führte.

Im Tierexperiment wurde anhand von Zellkulturen aus Mäusehypophysen die Interleukin-6-Ausschüttung untersucht (13), die unter Adrenalineinfluß über eine Beta-II-Rezeptoren

vermittelte Reaktion forciert wurde. Ebenso wurde die Freisetzung von IL-6 über einen cAMP vermittelten Mechanismus durch Angiotensin-II beschrieben (34).

Aufgrund der verringerten Catecholaminkonzentration, des verringerten Sympatikotonus und der gesenkten Angiotensin-II Serumkonzentrationen nach TIPSS-Anlage wurde auch die Ausschüttung von IL-6 gedrosselt. Die TIPSS-Anlage reduzierte über diese Mechanismen die Fibrose und Apoptose induzierende Wirkung sowie antiinsulinerge Effekte des IL-6 auf die Leber. Somit wirkte sie indirekt forcierend auf die Glykogeneinlagerung der Leber und drosselnd auf die Fibrosierung und das Fortschreiten der Zirrhose.

Die Verbesserung der renalen Funktion erhöhte zudem die Ausscheidung der Interleukine (71), so daß der portocavale Shunt sowohl über eine Verringerung der Sekretion als auch über die verbesserte Elimination die Konzentration der Interleukine senkte und die Kollagensynthese über diese zwei Effekte verminderte.

Trotz steigenden Anteils an gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren, dem ein Abfall der Plasmalipidentsättigung zugrunde lag, wurden nach einer TIPSS-Anlage keine negativen Einflüsse auf die Plasmakonzentrationen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder auf die Nieren- und Leberfunktion beschrieben (8,31).

Patienten mit guter Nierenfunktion hatten jedoch weniger Komplikationen und entwickelten seltener eine hepatische Enzephalopathie. Bei schlechter renaler Funktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 36ml/min sollte, wenn möglich, eine Transplantation angestrebt werden. Nach einer Shunteinlage traten bei Patienten mit einer ausreichenden renalen Clearance jedoch überwiegend klinische Verbesserungen ein (22).

4.5.1. Beeinflussung der spektroskopisch gemessenen Parameter durch einen transjugulären-intrahepatischen-portocavalen-Stent-Shunt (TIPSS)

Im folgenden Abschnitt werden die Auswirkungen einer TIPSS-Anlage auf die spektroskopisch gemessenen Konzentrationen der Lebermetabolite erörtert.

Lipidkonzentrationen

Wie in den Abbildungen 3.5.1.1. und 3.5.1.2. dargestellt, stieg nach TIPSS-Anlage die spektroskopisch erfaßbare Gesamtlipidkonzentration der alkoholtoxischen Zirrhosen kontinuierlich an und korrelierte positiv mit der Länge des Zeitraums nach Stentimplantation. Die TIPSS-Anlage hatte einen indirekten Einfluß auf die durch die Zirrhose induzierten

Veränderungen im Fettstoffwechsel der Hepatozyten. Trotz geringerer portaler Perfusion der Leber wurde die Einlagerung der Methylgruppen, der aliphatischen Methylengruppen und der endständigen Methylengruppen der Lipide forciert.

Die Ausgangskonzentration der Lipide vor der Stentimplantation war niedrig. Dies lag an der Indikation für die Stentimplantation, die nur bei stark fibrosierten Lebern mit Parenchymuntergang und erhöhtem portosystemischen Druck gestellt wurde. Der portale metabolitenreiche Blutfluß der Leber nahm durch den Stentshunt ab, so daß nach der Shuntanlage geringere Lipidkonzentrationen erwartet worden wären. Aufgrund des höheren Herzminutenvolumens durch Senkung des totalperipheren Widerstandes stieg jedoch die arterielle Perfusion der Leber. Durch die so verbesserte arterielle Versorgung wurden die Stoffwechselleistung der Hepatozyten gesteigert und die Glykogenolyse und Lipolyse durch den verringerten Sympatikononus gesenkt. Konsekutiv kam es zu der erwähnten gesteigerten Lipideinlagerung in die Leber, da die partielle Glukagonresistenz durch die TIPSS-Anlage nicht aufgehoben wurde. Aufgrund der gesteigerten metabolischen Leistung der Hepatozyten stiegen auch die Serumspiegel der laborchemisch bestimmten Lipase und Plasmacholinesterase. Die nicht signifikante, aber tendenzielle Senkung des De Ritis-Quotienten deutete ebenfalls auf eine relative Regeneration des alkoholtoxisch geschädigten Leberparenchyms hin. Der Anstieg der Bilirubinwerte nach TIPSS war durch die mechanische Hämolyse der Erythrozyten bei der Passage des Metallstents bedingt (58,62).

Die in den Abbildungen 3.5.2.1 und 3.5.2.2. graphisch dargestellten spektroskopisch gemessenen Konzentrationen der Lipide der zusammengefaßten Kollektive der autoimmunen und viralen Zirrhosen verhielten sich nach der TIPSS-Anlage uneinheitlich. Initial sank die Lipidkonzentration der Leber nach der Stentimplantation und stieg nach einem halben Jahr wieder auf das Niveau vor der Shuntanlage an. Die TIPSS-Anlage hatte bei den autoimmunen und viralen Zirrhosen andere Einflüsse auf den Fettstoffwechsel als bei den ethanoltoxischen. Eine Senkung der Lipidkonzentration nach TIPSS-Anlage deutete somit auf eine initial negative Beeinflussung der Leberfunktion hin. Nach einer TIPSS-Anlage wurde eine Verschlechterung der Leberfunktion bei fortgeschrittener sekundär biliärer Zirrhose beschrieben (58). Trotz später einsetzender Nekrotisierung und Fibrosierung der autoimmunen und viralen Zirrhosen konnte die absinkende Gesamtlipidkonzentration nach Stentimplantation als zeitlich begrenzte Funktionsverschlechterung gedeutet werden, die durch den invasiven Eingriff verursacht war. Schon nach einem halben Jahr regenerierte sich das Leberparenchym der autoimmunen und viralen Zirrhosen.

Glykogenkonzentration

Nach der TIPSS-Anlage stieg die spektroskopisch gemessene Glykogenkonzentration im Kollektiv der ethanoltoxischen Zirrhosen kontinuierlich an. Dieser Anstieg war, ähnlich wie der Anstieg der Lipidkonzentration, durch die verbesserte arterielle Perfusion bedingt, die den Effekt der geringeren portalen Perfusion kompensierte und zu einer gesteigerten Stoffwechsellleistung des Leberparenchyms führte. Die Auswirkungen der Glukagon- und Insulinresistenz der Hepatozyten auf den Kohlenhydratmetabolismus wurde durch die TIPSS-Anlage wie zuvor beschrieben indirekt beeinflusst. Die steigende Glykogenkonzentration war somit durch die steigende Anzahl an stoffwechselaktiven Hepatozyten, durch die Glukagonresistenz sowie durch die eingeschränkte Funktion der Glukose-6-Phosphatase bedingt. Zudem wurden die insulinergen Effekte durch die sinkenden Interleukinkonzentrationen in geringerem Ausmaß gehemmt.

Die gemessene Glykogenkonzentration der nichtalkoholischen Zirrhosen stieg initial nach Shuntanlage an, sank aber innerhalb des ersten halben Jahres bei intaktem Shunt erneut auf einen Wert unterhalb des Ausgangsniveaus ab. Die Verringerung der Glykogenkonzentration der nichtalkoholisch induzierten Zirrhosen deutete auf eine Verschlechterung der Speicherfunktion der Leber hin, da die PCHE-Konzentrationen zur Glykogenkonzentration der autoimmunen und viralen Zirrhosen korrelierten und in den fortgeschrittenen Stadien der Childklassifikation die Glykogenkonzentrationen sanken.

Glukosekonzentration und Lipid/Glykogen-Quotient

Die Konzentration der Glukose und des Lipid/Glykogen-Quotienten in Abhängigkeit vom Childstadium festigen durch ansteigende Werte die Hypothese einer Verbesserung der Synthese- und Speicherkapazität der Leber nach Stentimplantation. Der Lipid/Glykogen-Quotient der alkoholisch induzierten Zirrhosen stand zudem in negativer Korrelation zur Dekompensation der Leberfunktion, was die Vermutung eines positiven Effektes der TIPSS-Anlage auf die Hepatozyten ebenso bestätigte wie die zuvor beschriebenen Metabolitenkonzentrationen.

Im Kollektiv der nichtalkoholisch verursachten Zirrhosen sanken die Konzentration der Kohlenhydrate und der Lipid/Glykogen-Quotient initial nach der Stentimplantation und

erreichten erst ein halbes Jahr später das Niveau vor der TIPSS-Anlage. Aufgrund der positiven Korrelation des Lipid/Glykogen-Quotienten zur AT-III-Plasmakonzentration nicht alkoholischer Zirrhosen deutete der initiale Konzentrationsverlust auf eine Verschlechterung der Leberfunktion hin, die erst nach einigen Monaten wieder kompensiert wurde. Der Konzentrationsverlauf in Abhängigkeit vom Childstadium war uneinheitlich, zeigte aber in den höheren Dekompensationsstadien der Leber hohe Werte des Quotienten. Dieser Effekt sprach gegen die These einer initialen Verschlechterung durch die TIPSS-Anlage. Es war somit keine eindeutige Aussage über den Einfluß der TIPSS-Anlage auf die Leberfunktion anhand des Lipid/Glykogen-Quotienten möglich. Der Konzentrationsverlauf der Kohlenhydrate wies jedoch auf eine initiale Verschlechterung der Speicherfunktion der Leber und mittelfristige Regeneration der Leberfunktion hin.

Lipid/Bilirubin-Quotient

Die nach der TIPSS-Implantation in Abbildung 3.5.1.4. gezeigten steigenden Werte des Lipid/Bilirubin-Quotienten wiesen ebenfalls auf eine Verbesserung der Leberfunktion hin. Steigende Lipidkonzentrationen wurden durch die Verbesserung der Speicherkapazität der Hepatozyten nach Stent-Anlage verursacht. Als Folge einer Entlastung und Verbesserung des biliären Systems sanken die Serumbilirubinkonzentrationen. Beide Effekte führten zu einem Anstieg des Quotienten nach der TIPSS-Implantation. Der Verlauf des Quotienten zeigte den positiven metabolischen Einfluß einer TIPSS-Anlage auf alkoholtoxische Zirrhosen.

Der initiale Abfall des spektroskopisch ermittelten Quotienten nach der Shuntimplantation bei den nichtalkoholischen Zirrhosen war durch die Verletzung der Läppchenarchitektur und des biliären Systems der Leber durch den invasiven Eingriff bedingt. Durch die Destruktion der Gallengänge kam es zu einem temporären Anstieg der Bilirubinkonzentration und somit zu einem niedrigeren Quotienten. Aufgrund der Regeneration der Leber stieg der Quotient im weiteren Verlauf an. Die TIPSS-Anlage hatte somit langfristig einen positiven Effekt auf das biliäre System der Leber und auf die Speicherkapazität der Hepatozyten.

Lipid/Lipase-Produkt, Lipid/De Ritis-Quotient und das Produkt aus der Konzentration der Lipide und der Plasmacholinesterase

Der in den Abbildungen 3.5.1.5. und 3.5.1.6. erkennbare kontinuierliche Anstieg des Produktes aus der spektroskopisch ermittelten Lipidkonzentration und der laborchemisch

bestimmten Lipasekonzentration, der Lipid/De Ritis-Quotient sowie das Produkt aus der Konzentration der Lipide und der Plasmacholinesterase deuteten auf eine Verbesserung der Leberfunktion alkoholtoxisch geschädigter Lebern hin.

Das Produkt aus der spektroskopisch ermittelten Lipid- und laborchemisch ermittelter Plasmacholinesterasekonzentrationen bestätigte durch den erniedrigten Wert direkt nach der TIPSS-Implantation den initial negativen Effekt des Stents auf den Metabolismus nichtalkoholischer Zirrhosen. Der nach einem halben Jahr gestiegene Wert ließ sich jedoch wiederum als Verbesserung des Metabolismus auslegen. In analoger Weise verhielt sich das Produkt der spektroskopisch gemessenen Lipid- und der laborchemisch bestimmten Lipasekonzentration der nichtalkoholischen Zirrhosen.

Der Lipid/De Ritis-Quotient zeigte schon initial einen leichten, im weiteren Verlauf jedoch einen starken Anstieg, der ebenfalls für eine Verbesserung der Leberfunktion steht.

5. Ausblick

Die Forschungsergebnisse der bisherigen ^1H -MR-spektroskopischen Untersuchungen können zu einem besseren Verständnis der molekularen und biochemischen Veränderungen im Verlauf der progredienten Fibrosierung und Dekompensation des Metabolismus in zirrhotischen Lebern beitragen. Mit der ^1H -MR-Spektroskopie der Leber wurde eine Untersuchungsmethode entwickelt, die auf nichtinvasive Weise eine Quantifizierung der Lebermetabolite und somit eine Differenzierung gesunder und pathologischer Lebern ermöglicht. Die Quantifizierung der einzelnen Parameter erlaubt nicht nur eine Unterscheidung der einzelnen Ätiologien, die den Leberschädigungen zugrunde liegen, sondern gibt zudem Auskunft über die verbleibende Restfunktion und die Prognose der Zirrhose. Die NMR-Spektroskopie ist in der Lage, die Veränderungen im Lebermetabolismus in den unterschiedlichen Stadien der Dekompensation zu verdeutlichen und kann diese Veränderungen reproduzierbar und objektiv in Form von Metabolitenkonzentrationen anzeigen. Anhand der gemessenen Metabolitenkonzentrationen lassen sich die einzelnen Stadien der Child-Pugh-Klassifikation erkennen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß möglicherweise durch Einbezug der NMR-Spektroskopie nicht nur die schon entstandenen Komplikationen der Leberzirrhose Einfluß auf das Staging nehmen, sondern durch das MR-spektroskopisch erweiterte Staging Komplikationen schon in ihrer Entstehung erkannt und angegangen werden könnten. Dies ermöglicht die Verringerung von Komplikationen und somit die Verbesserung von Lebensqualität und Überlebensrate. Ein weiterer Vorteil liegt in der direkten Betrachtung des geschädigten Organs, ohne invasive Untersuchungsmethoden. Veränderungen im Lebermetabolismus werden nicht erst nach Parenchymverlust und Liberation der leberspezifischen Enzymsysteme in die Blutbahn erkannt, sondern durch direkte Messung des Parenchyms organspezifisch gemessen. Die Überlegenheit gegenüber den bildgebenden Verfahren liegt in der Erkennung kleinster Veränderungen. Ein Anstieg der Lipidkonzentration wird schon vor dem Stadium der Steatosis erkannt und nicht erst durch eine Hypodensität des gesamten Leberparenchyms, wie in den bildgebenden Verfahren.

Der Einsatz der ^1H -MRS in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Leberzirrhose ist in Zukunft grundsätzlich möglich und sinnvoll. Eine weitere Verbesserung der Aufnahme- und Auswerteverfahren durch die Computertechnologie wird eine noch höher differenzierte Beurteilung und Aussagekraft der Spektren ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Almasio P; Bortolini M; Pagliaro L; Coltorti M; *Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis*. J Drugs 40 Suppl, 1990. 3: p111-23.
2. Assy N; Hochberg Z; Enat R; Baruch Y; *Prognostic value of generation of growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis*. Dig Dis Sci (United States), Jun 1998. 43(6) pp1317-21.
3. Balzer J; Mickan H; Gynäkologie Jörg Balzer und Harald Mickan 5., neubearbeitete und erweiterte Auflage, 1994 Georg Thieme Verlag Stuttgart / New York
4. Bar F; Battista S; et al. *Short term effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on functional liver plasma flow in patients with advanced cirrhosis*. Liver. Aug 1998. 18(4): p 245-50.
5. Bauer M; Locke S; *Proton magnetic resonance imaging and Phosphorus-31 MRS studies of Bromobenzene-induced Liver Damage in the rat*. Magnetic Resonance Imaging 1992. 10 pp. 257-67.
6. Brinkmann G; Melchert UH; Lalk G; Meller M; *³¹P-MR-Spektroskopie von Lebererkrankungen unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Pulswiederholungszeiten*. Fortschr. Röntgenstr. 1993. 159,5 pp 412-18.
7. Bugianesi E; Kalhan S; Burkett E; Marchesini G; McCullough A; *Quantification of glukoneogenesis in cirrhosis: response to glucagon*. Gastroenterology (United States), Dec 1998. 115(6) pp 1530-40.
8. Cabre E; Navarro E; de Ramon M; Klassen J; Planas R; Mingorance MD; Pastor MC; Lachica M; Boix J; Gassul MA; *Impact of portocaval anastomosis on plasma fatty acid profile in cirrhosis: a randomized 24-month follow-up study*. JPEN J Parenter Enteral Nutrition (United States), May-Jun 1996. 20(3) pp 198-205.
9. Campillo B; Bories PN; Devanlay M; Sommer F; Wirquin E; Fouet P; *The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response*. Metabolism. May 1992. 41(5) pp 476-82.
10. Caraceni P; Ryu HS; Subbotin V; De Maria N; Colantoni A; Roberts L; Trevisani F; Bernardi M; Van Thiel DH; *Rat hepatocytes isolated from alcoholic-induced fatty liver have an increased sensitivity to anoxic injury*. Hepatology (United States), Apr 1997. 25(4) pp 943-9.

11. Chamuleau RA; Bosman DK; Bovee WM; Luyten PR; Den-Hollander JA; *What the clinician can learn from MR glutamine/glutamate assays*. NMR-Biomed. Apr 1991. 4(2) pp 103-8.
12. Chatila R; West AB; *Hepatomegaly and abnormal liver tests due to Glykogenosis in adults with diabetes*. Medicine. (Baltimore), (United States), Nov 1996. 75(6) pp327-33.
13. Christensen JD; Hansen EW; Frederikson C; Molris M; Moesby L; *Adrenaline influences the release of interleukin-6 from murine ptuicytes: role of beta2-adrenoceptors*. Eur. J. Pharmacol. (Netherlands), Jul 28 1999. 378(1) pp143-8.
14. Cicognani C; Malavolti M; Morseli-Labate AM; Zamboni L; Sama C; Barbara L; *Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis*. Arch. Intern. Med. (United States), Apr 14 1997. 157(7) pp 792-6.
15. Cinci G; Pagani R; Pandolfi ML; Porcelli B; Pizzichini M; Marinello E; *Effects of testosterone on cholesterol levels and fatty acid composition in the rats*. J. Life Sci. 1993. 53 pp 91-7.
16. Classen-M; Diehl-V; Kochsiek-K; 3. Auflage ed, ed. M. Classen. 1994, Heimstetten, FRG: Urban & Schwarzenberg
17. Cohen SM; Wehrmann JG; Tota MR; *¹³C NMR study of effects of leptin treatment on kinetics of hepatic metabolism*. Proc. Natl. Acad. Sci. (United States), Jun 23 1998. 95(13) pp 7385-90.
18. Comte B; Romanelli A; Haddad P; van de Verve G; *Dexfenfluramine modulates hepatic Glykogen metabolism by a calcium dependent pathway*. Can. J. Physiol. Pharmacol. (Canada), Jul 1997. 75(7) pp 842-8.
19. Conte D; Narindrasorasak S; Sarkar B; *In-vivo and in-vitro iron-replaced zinc finger generates free radicals and causes DNA damage*. J. Biol. Chem. Mar 01 1996. 271 pp 5125-30.
20. Cox IJ; Menon DK; Sargentoni J; Bryant DJ; Collins AG; Coutts GA, Iles RA; Bells JD; Benjamin IS; Gilbey S; Hodgson HJF; Morgan MY; *Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the human liver using chemical shift imaging techniques*. J. of hepatology, 1992. 14 pp 265-75.
21. De-la-Maza MP; Hirsch S; Nieto S; Petermann M; Bunout D; *Fatty acid composition of liver total lipids in alcoholic patients with and without liver damage*. Alcohol-Clin-Exp-Res. Nov 1996. 20(8) pp 1418-22.

22. Deschenes M; Dufresne MP; Bui B; Fenyves D; Saphr L; Roy L; Lafortune M; Pomier-Layrargues G; *Predictors of clinical response to transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients with refractory ascites.* Am.-J.-Gastroenterol. May 1999. 94(5) pp 1361-5.
23. Dinc H; Sari A; Resit Gumele H; Cihanyurdu N; Baki A; *Portal and splanchnic haemodynamics in patients with advanced post-hepatic cirrhosis and in healthy adults. Assessment with duplex Doppler ultrasound.* Acta radiol. (Denmark), Mar 1998. 39(2) pp 152-6.
24. Duchatelle V; Marcellin P; Giostra E; Bregeaud L; Pouteau M; Boyer A; Auperin A; Guerret S; Erlinger S; Henin D; Degott C; *Changes in liver fibrosis at the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 month in patients with chronic hepatitis C: quantitative assesment by a morphometric method.* J Hepatol (Denmark), Jul 1998. 29(1) pp 20-8.
25. Eaton S; Zaitoun AM; Record CO, Bartlett K; *Beta oxidation in human alcoholic and non alcoholic hepatic steatosis.* Clin Sci (Colch) (England), Apr. 1996. 90(4) pp307-13.
26. Egan BM; Stepniakowski K; Goodfriend TL; *Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering.* Am. J. Hypertens. (United States), Oct 1994 7(10Pt1) pp 886-93.
27. Fan J; Zeng M; Li J; *Correlation between hepatic fat, lipid peroxidation and hepatic fibrosis in rats chronically fed with ethanol and/or high fat diet.* Chung Hua Nei Ko Tsa Chih (China), Dec 1997. 36 (12) pp 808-11.
28. Fang JW; Shen WW; Meager A; Lau JY; *Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection.* AM. J. Gastroenterol (United States), Apr 1996. 91(4) pp 478-53.
29. Farghali H; Rilo H; Zhang W; Simplaceanu V; Gavaler JS; Ho C; van Thiel DH; *Liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. Laboratory investigation* (United States), 1994. 70 (3) pp 418-25.
30. Fessler-B; *Arzneimittel und Therapie; Pioglitazion; Neue Chancen für Typ-2-Diabetiker.* Deutsche Apotheker Zeitung, 05. Aug 1999. 139. Jahrgang; Nr. 31.
31. Forrest EH; Stanley AJ; Redhead DN; Gilchrist MC; Hayes PC; *Clinical response after intrahepatic portosystemic stent shunt insertion for refractory ascites in cirrhosis.* Aliment-Pharmacol-Ther. (United Kingdom) Oct 1996. 10 (5) pp 801-6.
32. Friday KE; Drinkwater BL; Bruemmer B; Chesnut C 3d; Chait A; *Elevated plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels in amenorrheic*

- athletes: effects of endogenous hormone status and nutrient intake.* J. Clin. Endocrinol. Metab. Dec 1993. 77 pp 1605-9.
33. Froesch ER; Schmid C; Schwander J; Zapf J; *Actions of insulin-like growth factors.* Annu. Rev. Physiol. 1985, 47 pp 443-467.
34. Funakoshi Y; Ichiki T; Ito K; Takeshita A; *Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells.* Hypertension (United States), Jul 1999. 34 (1) pp118-25.
35. Gallego-Rojo FJ; Gonzalez-Galvin JL; Munoz-Torres M; Mundi JL; Fernandez-Perez R; Rodrigo-Moreno D; *Bone mineral density, serum insulin-like growth factor-I, and bone turnover markers in viral cirrhosis.* Hepatology (United States), Sept 1998. 28(3) pp 695-9.
36. Garcia-Rebollo S; et al.; *Transient hemolytic anemia after transjugular portosystemic stent shunt.* HPB-Surg. 1996; 9 (4) pp 249-51.
37. Gebhardt R; Reichen J; *Changes in distribution and activity of glutamine synthetase in carbon-tetrachloride-induced cirrhosis in the rat: potential role in hyperamonia.* Hepatology, (Germany), Sep 1994. 20(3) pp 684-91.
38. Gerbes-AL; et al.; *Experiences with novel techniques for reduction of stentflow in transjugular portosystemic shunts.* Z-Gastroenterol. (Germany), May 1998. 36(5): pp 373-7.
39. Giardina MG; Matarazzo M; Sacca L; *Kinetic analysis of Glykogen synthase and PDC in cirrhotic rat liver and sceletal muscle.* Am.-J.-Physiol. Dec 1994. 267(6 Pt 1) pp 900-6.
40. Goddard CJ; Smith A; Hoyland JA; Baird P; McMahon RF; Freemont AJ; Shomaf M; Haboubi NY; Warnes TW; *Localisaton and semiquantitative assessment of hepatic procollagen mRNA in primay billiary cirrhosis.* Gut (England), Sep 1998, 43(3) pp 433-40.
41. Goodfriend TL; Egan B; Stepniakowski K; Ball DL; *Relationship among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans.* Hypertension (United States), Jan 1995, 25(1) pp 30-6.
42. Gross R; Schölmerich P; Gerok W; 10. Auflage ed, ed. W. Gerok, C. Huber, Meinertz W, Zeidler H, 2000, Stuttgart, Schattauer FK Verlagsgesellschaft mbH
43. Guarini P; Stanzial AM; Olivieri O; Casaril M; Galvani S; Pantalena M; Corrocher R; *Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post-viral and alcoholic cirrhosis.* Clin. Chim. Acta. (Netherlands), 23 Feb 1998. 270(2) pp 139-50.

44. Guevara M; Gines P; Bandi JC; Gilabert R; Sort P; Jimenez W; Garcia-Pagan JC; Bosch J; Arroyo V; Rodes J; *Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems*. Hepatology (United States), Aug 1998. 28(2) pp 416-22.
45. Ha Kawa SK; Tana TA; Hasebe S; Kuniyasu S; Koiumi K; Ishi Y; Yamamoto K; Kashiwagi T; Ito A; Kudo M; Ieubo K; Tsuda T; Murase K; *Compartmental analysis of asialoglycoprotein receptor scintigraphy for quantitative measurement of liver function: a multicentre study*. Eur. J. Nucl. Med. (Germany), Feb 1997. 24(2) p 130-7.
46. Haber BA; Chin S; Chuang E; Buikhuisen W; Naji A; Taub R; *High levels of glukose-6-phosphatase gene and protein expression reflect an adaptive response in proliferating liver and diabetes*. J. Clin. Invest. Feb 1995. 95 pp 832-41.
47. Haffner SM; Valdez RA; *Endogenous sex hormones: impact on lipids, lipoproteins, and insulin*. Am. J. Med. 16 Jan 1995. 98 pp 40S-47S.
48. Hamberg O; Vilstrup H; *Effects of glucose on hepatic conversion of amitronitrogen to urea in patients with cirrhosis: relationship to glucagon*. Hepatology (United States), Jan 1994. 19(1) pp 45-54.
49. Han X; Liehr JG; *8-Hydroxylation of guanine bases in kidney and liver DNA of hamsters treated with estradiol: role of free radicals in estrogen-induced carcinogenesis*. Cancer. Res. 01 Nov 1994. 54 pp 5515-7.
50. Häring R; Zilch H; Lehrbuch Chirurgie: mit Repetitorium/ hrsg. R. Häring und H. Zilch. Mit Beiträgen von A. Anders... 3. Völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage – Berlin; New York: de Gruyter, 1992 ISBN 3-11-011722-3
51. Hassan G; Moreno S; Massimi M; Di Biagio P; Stefanini S; *Interleukin-1-produktion plasma cells in close contact with hepatocytes in patients with chronic active hepatitis*. J. Hepatol. (Denmark), Jul 1997, 27(1) pp 6-17.
52. Hayashi M; et al.; *Correlation between the blood supply and grade of malignancy of HC nodules associated with liver cirrhosis: evaluation of by CT during intraarterial injection of contrast medium*. AJR Am. J. Poentgenol. (United States), Apr. 1999. 172(4) pp 969-76.
53. Henriksen JH; Holst JJ; Moller S; Brinch K; Bendtsen F; *Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal*. Hepatology (United States), Jun 1999. 29(69) pp 1818-24.
54. Herold-G, Auflage 2000 ed, ed. Gerd Herold. 1999. Köln.

55. Hoefs JC; Wang F; Kanel G; *Functional measurement of nonfibrotic hepatic mass in cirrhotic patients*. Am. J. Gastroenterology (United States), Nov. 1997. 92(11) pp 2054-8.
56. Hotamisligil GS; et al.; *The role of TNF-alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance*. J. Intern. Med. (England); Jun 1999. 245(6) pp 621-5.
57. Hube F; Hauner H; *The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance?* Horm. Metab. Res. (Germany), Dec 1999. 31(12) pp 626-31.
58. Huppert PE; Astfalk W; Brambs HJ; Schweizer P; Schott U; Pereira P; Duda SH; Dopfer RE; Claussen CD; *Der transjuguläre-intrahepatische-portosystemische-Shunt bei Kindern. Erste klinische Erfahrungen und Literaturübersicht*. Fortschr. Röntgenstr. 1998. 168,6 pp 595-603.
59. Iglesias A; Arranz M; Alvarez JJ; Perales J; Villar J; Herrera E, Lasuncion MA; *Cholesteryl ester transfer activity in liver disease and cholestasis, and its relation with fatty acid composition of lipoprotein lipids*. Clin. Chim. Acta. (Netherlands), 30 Apr 1996. 248(2) pp 157-74.
60. Isakson OGP; Eden S; O-Jansson J; *Mode of action of pituitary growth hormone on target cells*. Annu. Rev. Physiol. (1985). 47 pp 469-482.
61. Ishimori M; Takeda N; Okumura S; Murai T; Inouye H; Yasuda K; *Increased insulin sensitivity in patients with aldosterone producing adenoma*. Clin. Endocrinol. (England), Oct 1994. 41(4) pp 433-8.
62. Jalan R; Redhead DN; Allan PL; Hayes PC; *Prospective evaluation of haematological alterations following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS)*. Eur.-J.-Gastroenterol.-Hepatol. (United Kingdom), Apr 1996. 8(4) pp 381-5.
63. Jalan R; Redhead DN; Thomas HW; Henderson N; O'Rourke K; Dillon JF; Williams BC; Hayes PC; *Mechanisms of changes in renal handling of sodium following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS)*. Eur.-J.-Gastroenterol.-Hepatol. (United Kingdom), Nov 1996, 8(11) pp 1111-6.
64. Jipp P; *Differentialdiagnose: internistische Erkrankungen* / hrsg. Von Peter Jipp. – Stuttgart : Enke, 1994.
65. Kakimoto H; Imai Y; Kawata S; Inada M; Ito T; Matsuzawa Y; *Altered lipid composition and differential changes of membrane-bound enzymes of erythrocytes in hepatic cirrhosis*. Metabolism (United States), Jul 1995, 44(7) pp 825-32.

66. Kanemaki T; Kitade H; Kaibori M; Sakitani K; Hiramatsu Y; Kamiyama Y; Ito S; Okumura T; *Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in-vivo insulin action*. J. Biol. Chem. (United States), May 1998. 27(5) pp 1296-303.
67. Kaye GL; Kruszynska YT; Harry DS; Heslop K; Johnston DG; McIntyre N; *Lipid metabolism and insulin resistance in cirrhosis*. J. Hepatol. (Denmark), Jun 1994. 20(6) pp 782-91.
68. Kempf JS; Hudak R; Abdel Dayem HM; Freiman H; Cheung Y; *Tl-201 chloride SPECT imaging of hepatocellular Karzinoma*. Clin. Nucl. Med. (United States), Dec 1996. 21(12) pp 953-7.
69. Krahenbuhl S; Weber Jr FL; Brass EP; *Decreased hepatic Glykogen content and accelerated response to starvation in rats with carbon tetrachloride induced cirrhosis*. Hepatology (United States), Dec 1991. 14(6) pp 1189-95.
70. Kruszynska YT; Ghatgei MA; Bloom SR; McIntyre N; *Insulin secretion and plasma levels of glukose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) after oral glukose in cirrhosis*. Hepatology (United States), Apr 1995. 21(4) pp 933-41.
71. Kudo S; Goto H; *Intrarenal handling of recombinant human interleukin-1 alpha in rats: mechanism for proximal tubular protein reabsorption*. J. Interferon Zytokin Res. (United States), Oct 1999. 19(10) pp 1161-8.
72. Kudriavtseva MV; Emil'anova AV; Sakuta GA; Kudriavtsev BN; *The Glykogen-forming function of the hepatocytes during the regeneration of the cirrhotic rat liver after a partial hepatectomy*. Tsitologia (Russia), 1996. 38(9) pp 934-48.
73. Kudriavtseva MV; Sakuta GA; Emel'ianov AV; Slepsova LA; Skorina AD; Kudriavtsev BD; *A cytofluorimetric study of the Glykogen content and of the enzymatic activity of its metabolism in human and animal hepatocytes in liver cirrhosis and during rehabilitation*. Tsitologia. 1994. 36(2): pp 200-10.
74. Küstermann-E; Seelig-J; Kühneke-B; *Ascorbic acid, a vitamin, is observed by in-vivo ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 37) 1998. 274 pp E65-.
75. Kwon G; et al.; *Tumor necrosis factor alpha-induced pancreatic beta-cell insulin resistance is mediated by nitric oxide and prevent by 15-Deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2 and aminoguanodine. A role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation expression*. J. Biol. Chem. (United States), 25 Jun 1999. 274(26) pp 18702-8.

76. La Rosja JC; et al.; *Androgens and women's health: genetic and epidemiologic aspects of lipid metabolism*. Am. J. Med. Jan 1995. 98 pp 22-26.
77. Laso FJ; Iglesias-Osma C; Ciudad J; Lopez A; Pastor I; Orfao A; *Chronic alcoholism is associated with an imbalanced production of Th-1/Th-2 cytokines by peripheral blood T cells*. Alcohol Clin. Exp. Res. (United States), Aug 1999. 23(8) pp 1306-11.
78. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gerard PL, Bastens BH, Pirotte J, Belaiche J, Lefebvre PJ; *Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients*. J. Clin. Endocrinol. Metab. Nov 1993. 77 pp 1263-8.
79. Lim JH; Kim EY; Lee WJ; Lim HK; Do YS; Cho IW; Park CK; *Regenerative nodules in liver cirrhosis: findings at CT during arterial portography and CT hepatic arteriography with histopathologic correlations*. Radiology (United States), Feb. 1999 210(2) pp 25-35.
80. Lin HC; Yang MC; Hou MC; Lee FY; Huang YT; Lin LF; Li SM; Hwang SJ; Wang SS; Tsai YT; Lee SD; *Hyperglucagonaemia in cirrhotic patients and its relationship to the severity of cirrhosis and haemodynamic values*. J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia), May 1996. 11(5) pp 422-8.
81. Lockett CJ, Busza AL; Proctor E; Churchill TA; Williams SR; Fuller BJ; *Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Lactate production in isolated rat liver during cold preservation*. Cryobiology (United Kingdom), 1996. 33(27) pp 271-275.
82. Lockett CJ; Busza AL; Proctor E; Churchill TA; Williams SR; Fuller BJ; *Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of lactate production in isolated rat liver during cold preservation*. Cryobiology (United Kingdom), Apr 1996. 33(2): pp 271-5.
83. Lubert Stryer, 2. korr. Nachdruck der Auflage 1990 ed, ed Lubert Stryer, Heidelberg, Berlin, Oxford, Spektrum akad. Verlag 1994
84. Magnusson I; Rothman DL; Gerard DP; Katz LD; Shulman GI; *Contribution of hepatic Glykogenolysis to glucose production in humans in response to a physiological increase in plasma glucagon concentration*. Diabetes. Feb 1995. 44(2) pp 185-9.
85. Mahmood U, Alfieri AA, Thaler H, Cowburn D, Koutcher JA, *Radiation dose-dependent changes in tumor metabolism measured by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy*. J. Cancer Res. Sept 1994. 54 pp 4885-91.
86. Mansouri A; Fromenty B; Berson A; Robin MA; Grimbert S; Beaugrant M; Erlinger S; Pessayre D; *Multiple hepatic mitochondrial DNA deletions suggest premature oxidative aging in alcoholic patients*. J. Hepatol. (Denmark), Jul 1997. 27(1) pp 96-102.

87. Margot JB; Williams DL; *Estrogen induces the assembly of a multiprotein messenger ribonucleoprotein complex on the 3'-untranslated region of chicken apolipoprotein II mRNA*. J. Biol. Chem. Feb 1996. 271 pp 4452-60.
88. Marra F; Riccardi D; Melani L; Spadoni S; Galli C; Fabrizio P; Tosti-Guerra C; Carloni V; Gentilini P; Laffi G; *Effects of supplementation with unsaturated fatty acids on plasma and membrane lipid composition and platelet function in patients with cirrhosis and defective aggregation*. J. Hepatol (Denmark), Apr 1998. 28(4) pp 654-61.
89. Martina V; Tagliabue M; Bruno GA; Bonetti G; Brancaleoni V; Meineri I; Sarraco G; Zumpano E; Manieri C; Camanni F; *The altered plasma amino acid pattern is responsible for the paradoxical growth hormone response to the oral glucose tolerance test in liver cirrhosis*. Clin. Endocrinol. (England), Feb 1998. 48(2) pp 175-80.
90. Martines D; Martines V; Pasini M; Cocco G; Lora L; Varnier M; Vernier GB; Sammartano G; Naccarato R; *Carbohydrate-induced thermogenesis in liver cirrhosis: glucose vs. fructose*. J. Nutrition Nov-Dec 1994. 10(6) pp 521-6.
91. Martinet JP; Fenyves D; Legault L; Roy L; Dufresne MP; Spahr L; Lafortune M; Pomier-Layraegues G; *Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): a caution*. J. Dig. Dis. Sci. (United States), Jan 1997. 42(1) pp 161-6.
92. Matas C; Joven J; Villela E; Cliville X; Cabre M; Prats E; Camps J; *Lipoprotein alterations in liver cirrhosis: a possible contribution to changes in plasma oncotic pressure and viscosity*. J. Hepatol. (Denmark), Oct 1997. 27(4) pp 639-44.
93. Mathurin P; Vidaud D; Bedossa P; Paradis V; Ratziu V; Chaput JC; Poynard T; *Quantifikation of apolipoprotein A-I and b-messenger RNA in heavy drinkers according to liver disease*. Hepatology (United States), Jan 1996. 23(1) pp 44-.
94. Mehdi H; Yang X; Peeples ME; *An altered form of apolipoprotein H binds hepatitis B virus surface antigen most efficiently*. Virology 1 Mar 1996. 217(1) pp 58-66
95. Mennon DK; Sargentoni J; Taylor-Robinson SD; Bell JD; Cox IJ; Bryant DJ; Coutts GA; Rolles K; Burroughs Ak; Morgan MY; *Effect and functional grade and etiology on in-vivo hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in cirrhosis: biochemical basis of spectral appearances*. Hepatology (United States), Feb 1995. 21(2) pp 417-27.
96. Menzel J; Schober O; Reimer P; Domschke W; *Scintigraphic evaluation of hepatic blood flow after intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)*. Eur. J. Nucl. Med. Jun 1997. 24(6) pp 635-41.

97. Menzel J; Vestring T; Foerster EC; Haag K; Roessele M; Domschke W; *Arterio-biliary fistula after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a life-threatening complication of the new technique for therapy of portal hypertension*. Z. Gastroenterol. May 1995. 33(5) pp 255-9.
98. Meyer-Alber A; Hartmann H; Stumpel F; Creutzfeld W; *Mechanism of insulin resistance in CCl4-induced cirrhosis of rats*. J. Gastroenterology Jan 1992. 102(1) pp 223-9.
99. Müller MJ; Selberg O; Buchert W; *Use of positron emissions tomography (PET) in assessment of skeletal muscle glucose metabolism*. Ernährungswiss. (Germany), Dec 1997. 3 (4) pp 359-63.
100. Munakata T; Griffiths RD; Martin PA; Jenkins SA; Shields R; Edwards RHT; *An in-vivo 31P MRS study of patients with liver cirrhosis: Progress towards a non-invasive assessment of disease severity*. NMR in biomedicine (United Kingdom), 1993. 6 pp 168-72.
101. Mutschler E; *Arzneimittelwirkungen*, Ernst Mutschler, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996.
102. Nagele T; Seeger U; Pereira P; Seitz D; Klose U; Kaiser S; Eisold M; Mayer J; Miller S; Huppert P; Grodd W; Voigt K; *MR proton spectroscopy to monitor the concentration changes in cerebral metabolites following a TIPSS placement*. Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahren (Germany), Mar 1999. 170(3) pp 298-303.
103. Nanji AA; Rahemtulla A; Daly T; Khawa S; Miao L; Zhao S; Tahan SR; *Cholesterol supplementation prevents necrosis and inflammation but enhances fibrosis in alcoholic liver disease in the rat*. Hepatology (United States), Jul 1997. 26(1) pp 90-7.
104. Nolte W; Figulla HR; Ringe B; Wiltfang J; Munke H; Hartman H; Ramadori G; *TIPSS bei Budd-Chiari-Syndrom mit Portalvenenthrombose*. Dtsch. Med. Wochenschr. 31 Jan 1997. 122(5) pp 116-21.
105. Nolte W; Hartmann H; Ramadori G; *Glucose metabolism and liver cirrhosis*. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes (Germany), 1995. 103(2) pp63-74.
106. Nolte W; Wiltfang J; Schindler C; Munke H; Unterberg K; Zumhasch U; Figulla HR; Werner G; Hartmann H; Ramadori G; *Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations*. Hepatology (United States), Nov 1998. 28(5) pp 1215-25.

107. Paetz-B; *Chirurgie für Pflegeberufe*. Burkhard Paetz; Brigitte Benzinger-König. Begr. Von Fritz Fuchs. 18., völlig neubearb. Aufl. – Stuttgart; New York : Thieme, 1994.
108. Palmer BF; et al.; *Pathogenesis of ascites and renal salt retention in cirrhosis*. J. Investig. Med. (United States), May 1999. 47(5) pp183-202.
109. Park BC; Huh MH; Seo JH; *Differential expression of transforming growth factor alpha and insulin like growth factor-II in chronic active hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular Karzinoma*. J. Hepatol. (Denmark), Mar 1995. 22(3) pp 286-94.
110. Perales J; M-Angel Lasuncion A; Cano A; Martin Scapa MA; Maties M; Herrera E; *Changes in the lipid profile in chroni hepatopathies*. Med. Clin. (Spain), 19 Mar 1994. 102(10) pp 364-8.
111. Petersen KF; Krssak M; Navarro V; Chandramouli V; Hundal R; Schumann WC; Landau BR; Shulman GI; *Contributions of net hepatic Glykogenolysis and gluconeogenesis to glukose production in cirrhosis*. Am. J. Physiol. (United States), Mar 1999. 276(3Pt1) pp E529-35.
112. Petersen KF; Laurent D; Rothman DI; Cline GW; Shulman GI; *Mechanism by which glukose and insulin inhibit net hepatic Glykogenolysis in humans*. J. Clin. Invest. (United States), 15 Mar 1998. 101(6) pp 1203-9.
113. Petrides AS; Vogt C; Schulze-Berge D; Matthews D; Strohmeyer G; *Pathogenesis of glukose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis*. Hepatology (United States); Mar 1994. 19(3) pp 616-27.
114. Petrides AS; De-Fronzo RA; *Failure of glucagon to stimulate hepatic Glykogenolysis in well-nourished patients with mild cirrhosis*. Metabolism (United States), Jan 1994, 43(1) pp 85-9.
115. Petrides AS; Stanley T; Matthews DE; Vogt C; Bush AJ; Lambeth H; *Insulin resistance in cirrhosis, prolonged prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity*. Hepatology (United States), Jul 1998. 28(1) pp 141-9.
116. Petrides AS; Vogt C; Schulze-Berge D; Matthews D; Strohmeyer G; *Pathogenesis of glukose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis*. Hepatology (United States), Mar 1994. 19(3) pp 616-27.
117. Petrie JR; Morris AD; Minamisawa K; Hilditch TE; Elliot HL; Small M; McConnel J; *Dietary Sodium restriktion impairs insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes melitus*. J. Clin. Endocrinol. Metab. (United States), May 1998. 83(5) pp 1552-7.
118. Pfleiderer B; *Nicht invasive Biopsien der Leber: MR-Spektroskopie bei chronischen Lebererkrankungen*. Von PD Dr. Bettina Pfleiderer (Neuantrag auf Sachbeihilfe)

119. Pickhut D; *Klinische Radiologie systematisch.* (Hrsg.) Dr. Dirk Pickhuth, Band I; 1 Auflage Uni Med Verlag 1996.
120. Pietro J; Garcia N; Climent-Marti JM; Penuelas I; Richter JA; Medina JF; *Assesment of biliary bicarbonate secretion in humans by positron emission tomography.* Gastroenterology (Unnited States), Jul 1999. 117(1) pp 7-72.
121. Pomier-Larargues-G; et al.; *TIPS and hepatic encephalopathy.* Semin.-Liver.-Dis. Aug 1996. 16(3) pp 315-20.
122. Prakash S; Nanji AA; Robbins PW; *Fibrosin: A novel lymphokine in alcohol induced fibrosis.* Exp. Mol. Pathhol. (United States), Sep 1999. 67(1) pp 40-9.
123. Rashid A; Wu TC; Huang CC; Chen CH; Lin HZ; Yang SQ; Lee FY; Diehl AM; *Mitochondrial proteins that regulate apoptosis and necrosis are induced in mouse fatty liver.* Hepatology (United States), Apr 1999. 29(4) pp 1131-8.
124. Rawson NE; Blum H; Osbakken MD; Friedman MI; *Hepatic phosphat trapping, decrreased ATP, and increased feeding after 2,5-anhydro-D-mannitol.* Am. J. of Physiol. 266 (Regulatory integrat. Comp. Physiol. 35) 1994. R112-117.
125. Rechler MM; Missley SP; *The nature and regulation of the receptors for Insulin like growth factors.* Annu. Rev. Physiol. 1985. 47 pp 425-42.
126. Record RD; Johnson M; Lee S; Blazer-Yost BL; *Aldosterone and insulin stimulate amiloride-sensitive sodium transport in A6 cells by additive mechanisms.* Am. J. Physiol. (United States), Oct 1996. 271(4Pt1) pp C1079-84.
127. Reimers JI; et al., *Interleukin-1 beta induced transient diabetes mellitus in rats. A model of the initial events in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus?* Dan. Med. Bull. (Denmark), Apr 1998. pp 157-80.
128. Ribeiro AA; Lourenco DM; Toledo CF; Noguti MA; Borges DR; *Antithrombin III concentrate use in patients with cirrhosis with coagulation disorders.* Rev. Assoc. Med. Bras. (Brazil), Jul-Sept 1997. 43(3) pp 189-94.
129. Richardson RA; Davidson HI; Hinds A; Cowan S; Rae P; Garden OJ; *Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake.* Am. J. of Nutr. (United States), Feb 1999. 69(2) pp 331-7.
130. Richter GM; Brado M; Simon C; Madler U; Radeleff B; Roeren T; Sauer P; Kauffmann GW; *Changes in liver perfusion caused by transjugular intrahepatic stent shunt (TIPS).* Zentralbl-Chir. Heidelberg (Germany), 1997. 122(2) pp 108-116.

131. Riede UN; Schäfer HE; *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Herausgegeben von Ursus-Nikkolaus Riede, Hans-Eckart Schäfer; 4. Auflage, 1995, Georg Thieme Verlag Stuttgart / New York.
132. Riggio O; Merli M; Leonetti F; Giovanetti P; Foniciello M; Folino S; Tamburano G; Capocaccia L; *Impaired nonoxidative glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: effects of two insulin doses*. *Metabolism (United States)*, Jul 1997. 46(7) pp 840-3.
133. Rodrigo L; Alvarez V; Rodriguez M; Perez R; Alvarez R; Coto E; *N-acetyltransferase-2, glutathione S-transferase M1, alcohol dehydrogenase, and cytochrome p450IIE1 genotypes in alcoholic liver cirrhosis: a case-control study*. *Scand. Gastroenterol. (Norway)*, Mar 1999. 34(3) pp 303-7.
134. Roos AC; Stephensen CB; *Vitamin A and retinoids in antiviral responses*. *FASEB J*. Jul 1996. 10(9) pp 979-85.
135. Rossle-M; et al.; *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)--Indikation and outcome*. *Z.-Gastroenteol.* Jun 1997. 35(6) pp 505-15.
136. Rudling-M; Angelin-B; *Stimulation of rat hepatic low density lipoprotein receptors by glucagon. Evidence of a novel regulatory mechanism in-vivo*. *J. Clin. Invest.* Jun 1993. 91 pp 2796-805.
137. Sauer P; Theilmann L; Herrmann S; Bruckner T; Roeren T; Richter G; Steremmel W; Stiehl A; *Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after tranjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a randomized trial*. *Hepatology* Dec 1996. 24(6) pp1433-6.
138. Schmidt F, Thews R; *Physiologie des Menschen* 27. Auflage Springer Verlag Berlin / Heidelberg 1997 Robert F. Schmidt / Gerd Thews (HRSG)
139. Schumpeldiek V; *Chirurgie* / hrsg. Von Volker Schumpeldick... (Zeichn.: Gisela Tambour...). – 4., neu bearb. Aufl. – Stuttgart : Enke, 1999
140. Seery JP; Bryant DJ; Schwieso JE; Houlden H; Changani KK; Miles G; Hodgson HFJ; Taylor-Robinson SD; *Changes in in the in-vivo Hepatic 31P and in vitro 1H MR Spektroskopie induced by intralipid infusion: Implications for the Treatment of hepatic steatosis*. *Hepatology* 1995.
141. Selberg O, Burchert W, v.d. Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, Balks HJ, Muller MJ; *Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism*. *J. Clin. Invest.* May 1993. 91 pp 1897-902.

142. Seo JH; Kim KW; Murakami S; Park BC; *Lack of colocalization of HbxAg and insulin like growth factor-II in the liver of patients with chronic hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. J. Korean Med. Sci. (Korea), Dec 1997. 12(6) pp 523-31.
143. Shima M; Nakao K; Kato Y; Nakata K; Ishii N; Nagataki S; *Expression of insulin like growth factor-II in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C*. Tohoku. J. Exp. Med. (Japan), Mar 1996. 178(3) pp 287-97.
144. Siegelthaler W; *Klinische Pathophysiologie*; Hrsg. Walter Siegelthaler; 6. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart / New York 1987.
145. Siler SQ; Neese RA; Christiansen MP; Hellerstein MK; *The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans*. Am. J. Physiol. (United States), Nov 1998. 275(5 PT 1) pp E897-907.
146. Somberg-KA; et al.; *Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. Am. J. Gastroenterol. Apr 1995. 90(4) pp 531-3.
147. Soros P; Botcher J; Maschek H; Selberg O; Müller MJ; *Lipoprotein X in patients with cirrhosis: its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia*. Hepatology (United States), Nov 1998. 28(5) pp 1199-205.
148. SPSS, Inc. < Chicago, Ill, > SPSS Base 9,0 Syntax reference guide 1999. - IX
149. Stanka M; *Quantifizierung von Lebermetaboliten mittels lokalisierter 1H-MR-Spektroskopie*. 1997. Diplomarbeit Fachbereich Physik WWU-Münster
150. Stanley AJ; Redhead DN; Bouchier IA; Hayes PC; *Acute effect of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) procedure on renal blood flow and cardiopulmonary hemodynamics in cirrhosis*. Am. J. Gastroenterol. Dec 1998. 93(12) pp 2463-8.
151. Svegliati-Baroni G; Ridolfi F; Di Sario A; Casni A; Marucci L; Gaggiotti G; Orlandoni P; Maccari G; Perego L; Benedetti A; Folli F; *Insulin and insulin-like growth factor-I stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways*. Hepatology (United States), Jun 1999. 29(6) pp 1743-51.
152. Tanaka S; Takenaka K; Matsumata T; Mori R; Sugimachi K; *Hepatitis C virus replication is associated with expression of transforming growth factor- alpha and insulin-like growth factor-II in cirrhotic livers*. Dig. Dis. Sci. (United States), Jan 1996. 41(1) pp 208-15.

153. Taylor-Robinson SD; Sargentoni J; Bell JD; Saeed N; Changani KK; Davidson BR; Rolles K; Burroughs AK; Hedason HJ; Foster CS; Cox IJ; *In-vivo and in vitro hepatic 31P magnetic resonance spectroscopy and electron microscopy of the cirrhotic liver*. Liver (Denmark), Aug 1997. 17(4) pp 198-209.
154. Terayama N; et al.; *Peribiliary cysts in liver cirrhosis: US, CT & MR-findings*. J. of Comput. Assist. Tomogr. (United States), May –Jun 1995. 19(3) pp 419-23.
155. Textor HJ; Brensing KA; Wilhelm K; Strunk H; Block W; Raab P; Hofer U; Müller-Miny H; Layer G; Schiedermeier P; Schüller H; Sauerbruch T; Schild HH; *TIPSS: Technical and clinical results after 4 years (transjugular portosystemic stent shunt)*. Fortschr. Röntgenstr. 1998. 168,4 pp 361-68.
156. Thomas-L; *Labor und Diagnose*, 4. Auflage ed, ed. Lothar Thomas, Frankfurt/ Main, med. Verlagsgesellschaft Marburg 1992
157. Thurn-P; Büchler-E; Lackner-KL; *Einführung in die radiologische Diagnostik*, 10. Auflage ed, ed. Peter Thurn, Egon Büchler, Klaus-Jürgen Lackner, Manfred Thelen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
158. Tietge UJ; Boker KH; Bahr MJ; Weinberg S; Pichlmayr R; Schmidt HH; Manns MP; *Lipid parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation*. Hepatogastroenterology (Greece), Nov-Dec 1998. 45(24) pp 2255-60.
159. Tominaga T; Suzuki H; Mizuno H; Kouno M; Suzuki M; Kato Y; Sato A; Okabe K; *Clinnical significance of measuring plasma concentrations of glutamine and glutamate in alcoholic liver diseases*. Alcohol-Alcohol-Suppl. 1993. 1A pp 103-9.
160. Tsukamoto K; Teramoto T; *Carbohydrate and lipid metabolism in liver cirrhosis*. Nippon-Rinsho. Jan 1994. 52(1) pp 150-8.
161. Ullerich H; Menzel J; Kucharzik T; Reimer P; Vestring T; Domschke W; *Can the function of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt be elevated noninvasely by Doppler sonography*. Z. Gastroenterol. Sep 1999. 37(9) pp 771-8.
162. Van Vlijmen BJ; van 't Hof HB; Mol MJ; van der Boom H; van der Zee A; Frants RR; Hofker MH; Havekes LM; *Modulation of very low density lipoprotein production and clearance contributes to age- and gender- dependent hyperlipoproteinemia in apolipoprotein E3-Leiden transgenic mice*. J. Clin. Invest. Mar 1996. 97 pp 1184-92.
163. Wang MY; Liehr JG; *Identification of fatty acid hydroperoxide cofactors in the cytochrome P450-mediated oxidation of estrogens to quinone metabolites. Role and balance of lipid peroxides during estrogen-induced carcinogenesis*. J. Biol. Chem. Jan 1994. 269 pp 284-91.

164. Weissberger AJ; Ho KK; Lazarus L; *Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor-I, and GH-binding protein in postmenopausal women.* J. Clin. Endocrinol. Metab. Feb 1991. 72 pp 374-81.
165. Wong F; Sniderman K; Liu P; Blendis L; *The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt.* Gastroenterology (United States), Mar 1997. 112(3) pp 899-907.
166. Yamagishi S; Ohata M; *Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels in liver cirrhosis.* Acta Diabetol. (Germany), Apr 1998. 35(1) pp 65-6.
167. Yamane-Y; MD, et al., *Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance in-vivo Spectroscopy of Human Liver During Hepatitis A Virus Infection.* Dig. Dis. And Sciences Jan 1994. 39(1) pp 33-38.
168. Yoshida T; Ninomya K; Matsumoto T; Baatar D; Bandoh T; Kitano S; *Glucagon and insulin metabolism in cirrhotic patients.* Hepatogastroentereology (Greece), Mar-Apr 1998. 45(20) pp 468-71.
169. Zambon S; Orlando R; Sartore G; Bassi A; Manzato E; Crepaldi G; *The lipoprotein composition of plasma and ascites fluid in liver cirrhosis.* Eur. J. Clin. Invest. (England), Mar 1995. 25(3) pp 143-8.

7. Dankvermerke

Mein Dank gilt vor allem Frau PD Dr. B. Pfeiderer für die Überlassung des Themas und ihr stetes Interesse am Fortgang der Arbeit. Ihr vorbildliches Engagement, ihre Anregungen und stete, aufrichtige Diskussionsbereitschaft haben die Fertigstellung dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Herrn Prof. Dr. med. E. Rummeny, Herrn Univ. Prof. Dr. med. W. Heindel und Herrn Prof. Dr. med. Dr. hc. W. Domschke danke ich für die fachübergreifende Zusammenarbeit bei der Auswahl und Rekrutierung der Patienten und für die Einsicht der Patientendaten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. M. Stanka, der die MR-spektroskopischen Messungen durchführte und die Datenauswertung betreute.

Herrn PD Dr. med. J. Menzel für die enge Zusammenarbeit und die Betreuung und Überweisung der Patienten mit TIPSS-Anlage.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Seemann, Rainer
Anschrift: Ursulastr. 22, 46282 Dorsten
Geburtsdatum/ -ort: 11.November 1970 in Dorsten
Familienstand: ledig
Eltern: Annette Seemann, geb. Gahlen, Sekretärin
Friedhelm Seemann, Raumausstattermeister

Schulischer Werdegang

08.1977-07.1981 St. Agatha Grundschule I, Dorsten
08.1981-05.1991 Gymnasium Petrinum, Dorsten

Zivildienst und soziales Jahr

11.1991-01.1993 Zivildienst im St. Elisabeth Krankenhaus Dorsten
03.1993-03.1994 Soziales Jahr im St. Elisabeth Krankenhaus Dorsten

Studium

seit 04.1994	Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
04.1994-03.1996	Vorklinischer Studienabschnitt an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
04.1996-03.1999	Klinischer Studienabschnitt an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
10.1999-10.2000	Praktisches Jahr in den Städtischen Kliniken Dortmund
03.1996	Ärztliche Vorprüfung
03.1997	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03.1999	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12.2000	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 02.2001	AIP in der Anästhesie-Abteilung der Städtischen Kliniken Dortmund

Dorsten, den 17.12.2003

Rainer Seemann

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	1
1.1. Definition und Ausprägung der Leberzirrhose	2
1.2. Ätiologie der Lebererkrankungen.....	3
1.2.1. Alkoholtoxische Leberzirrhosen.....	4
1.2.2. Durch chronische Hepatitiden induzierte Leberzirrhosen	6
1.2.3. Autoimmunhepatisch verursachte Leberzirrhosen	7
1.2.4. Pathogenese der Primär-Hepatozellulären-Karzinome	8
1.3. Einteilung der Zirrhosestadien nach der Child-Klassifikation	9
1.4. TIPSS Transjugulärer-intrahepatischer-portocavaler-Stent-Shunt.....	10
1.5. Methoden zur Sicherung der Diagnose der Leberkrankungen	12
1.6. Bildgebende Verfahren der Leberzirrhosen	12
1.7. Klinisch-chemische Befunde	14
1.8. Kernmagnetische Resonanz (NMR).....	19
1.8.1. Magnetresonanzspektroskopie.....	20
1.8.2. Vorteile der MR-Spektroskopie.....	22
1.8.3. Vergleich der Phosphor- und Protonenspektroskopie	23
1.9. Stand der Forschung	23
1.10. Fragestellung	25
2. Material und Methoden	27
2.1. Patienten	27
2.2. Probanden	28
2.3. MR-Methoden	29
2.3.1 Bildgebung.....	29
2.3.2. In-vivo Protonen- Spektroskopie der Leber	29
2.3.3. Statistik	31
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Unterschiede spektroskopisch gemessener Konzentrationen der Lipide zwischen den Geschlechtern	33
3.1.1. Probanden	33
3.1.3. Virale Zirrhosen.....	35
3.1.4. Autoimmune Zirrhosen.....	35

3.2. Korrelationen zwischen den spektroskopisch meßbaren Metaboliten mit den Serumparametern in Abhängigkeit von der jeweiligen Zirrhoseätiologie.....	36
3.2.1. Alkoholtoxisch induzierte Zirrhosen	36
3.2.2. Zirrhosen, die durch chronische Viruspersistenz ausgelöst wurden.....	40
3.2.3. Autoimmune Zirrhosen.....	41
3.3. Vergleich der spektroskopisch meßbaren Metabolite unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Zirrhoseätiologien	43
Membranstoffwechsel	46
3.4. Analyse der spektroskopischen Werte in Abhängigkeit von den Stadien der Child-Klassifikation.....	49
3.4.1. Gesamtkollektiv.....	49
3.4.2. Alkoholtoxische Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien	50
Gesamtlipid/Glykogen-Quotient	54
3.4.3. Zirrhosen, die durch hepatotrophe Viren oder autoimmune Prozesse induziert wurden, unter Berücksichtigung der Stadieneinteilung nach Child	58
3.5. Signifikante Unterschiede der Konzentration spektroskopisch gemessener Parameter in Abhängigkeit von einer TIPSS-Anlage	62
3.5.1. Alkoholtoxische Zirrhosen in Abhängigkeit von einer TIPSS-Anlage	62
3.5.2. Durch Viren und Autoimmunprozesse induzierte Zirrhosen in Abhängigkeit von einer TIPSS-Anlage.....	67
4. Diskussion	71
4.1. Ursachen der geschlechtsabhängigen Lipidkonzentrationen in der Leber	72
4.1.2. Zirrhatische Lebern	73
4.2. Korrelationen spektroskopisch gemessener Lebermetabolite mit den laborchemisch bestimmten Serumkonzentrationen	73
4.2.1. Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite im Kollektiv der alkoholtoxisch induzierten Zirrhosen	73
4.2.2. Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite zu Serumparametern im Kollektiv viraler Zirrhosen	75
4.2.3. Korrelationen der spektroskopisch gemessenen Metabolite zu Serumparametern im Kollektiv der autoimmunen Zirrhosen	76
4.3. Spektroskopisch meßbare Metabolite unter Berücksichtigung der Zirrhoseätiologien im Vergleich zu den Normalpersonen	78

4.3.1. Alkoholtoxische Zirrhosen im Vergleich zu anderen Zirrhoseätiologien und Probanden	78
4.3.2. Virale Zirrhosen im Vergleich zu anderen Zirrhoseätiologien und Probanden.....	81
4.3.3. Autoimmune Zirrhosen im Vergleich zu anderen Zirrhoseätiologien und Probanden ..	82
4.4. Zirrhoseätiologien in Abhängigkeit von den Childstadien.....	85
4.4.1. Pathogenese der Lipid-, Glykogen- und Glukosekonzentrationen in Abhängigkeit von den Childstadien	85
4.4.2. Alkoholtoxische Zirrhosen im Vergleich zu den nichtalkoholischen Zirrhoseätiologien in Korrelation zu den Childstadien.....	89
4.5. Einfluß der Anlage eines transjugulären-intrahepatischen-portocavalen-Stent- Shunts (TIPSS) auf den Lebermetabolismus.....	97
4.5.1. Beeinflussung der spektroskopisch gemessenen Parameter durch einen transjugulären-intrahepatischen-portocavalen-Stent-Shunt (TIPSS).....	99
5. Ausblick.....	104
6. Literaturverzeichnis	105
7. Dankvermerke	121
8. Lebenslauf	122
Inhaltsverzeichnis:	I
Abbildungsverzeichnis:	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII

Abbildungsverzeichnis:

Abb.1.1. Verteilung der Zirrhoseätiologien in Prozent	4
Abb. 1.2. MR-spektroskopisch ermittelte Peaks der Lebermetabolite vor der Anlage eines Portosystemischen Stent Shunts (TIPSS)	21
Abb.2.2. Altersverteilung des Patientenkollektivs in Jahren.....	28
Abb.2.3. Altersangabe der Probanden in Jahren	28
Abb.2.4. Versuchsanordnung während der Messung.....	30
Abb. 3.1.1.1. Hier wurden die Gesamtlipide der Probanden gegen das Geschlecht aufgetragen.	33
Abb. 3.1.1.2. Hier wurden die Konzentration der Methylgruppen der Lipide gegen das Geschlecht der Probanden aufgetragen.....	34
Abb. 3.2.1.1 Korrelation des spektroskopisch gemessenen Lipid/Glykogen-Quotienten mit dem Gesamteiweiß in g/dl	37
Abb. 3.2.1.2. Korrelation des spektroskopisch gemessenen Lipid/Glykogen-Quotienten mit der Gesamtbilirubin-Konzentration des Serums.....	38
Abb. 3.2.1.3. Korrelation des Lipid/Glykogen-Quotienten mit der Plasmacholinesterase	38
Abb. 3.2.1.4. Zeigt die Korrelation der spektroskopisch gemessenen Methylgruppen der Lipide mit der Konzentration der Plasmacholinesterase	40
Abb. 3.2.3.1. Korrelation der spektroskopisch bestimmten Glykogen- und Glukosekonzentration mit der Konzentration der Plasmacholinesterase in kU/l	41
Abb. 3.2.3.2. Korrelation des spektroskopisch bestimmten Lipid/Glykogen-Quotienten; mit der Serumkonzentration des Gesamteiweißes	42
Abb. 3.3.1. Hier wurde die spektroskopisch gemessene Gesamtlipidkonzentration der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen verglichen. 038 und *45 sind Extremwerte des Kollektivs der autoimmunen Zirrhosen, die stark von den anderen Meßergebnissen innerhalb dieser Gruppe abweichen.....	43
Abb. 3.3.2. Hier wurde die spektroskopisch gemessene Konzentration der Methylgruppen der Lipide, als Maß für gesättigte Fettsäuren, der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen gezeigt.....	44
Abb. 3.3.3. Hier wurde die spektroskopisch gemessene Konzentration der Methylgruppen der Lipide multipliziert mit der Konzentration der Methylgruppen der Lipide der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen gezeigt.....	45
Abb. 3.3.4. Hier wurde die spektroskopisch gemessene Summe der Phosphomonoester- und Glukosekonzentration der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen aufgetragen.....	47

Abb. 3.3.5. Hier wurde der spektroskopisch gemessene Lipid/Glykogen-Quotient der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen aufgetragen.	48
Abb. 3.3.6. Hier wurde das spektroskopisch gemessene Lipid/Plasmacholinesterase-Produkt der Zirrhoseätiologien und der Normalpersonen aufgetragen.	49
Abb. 3.4.2.1. Hier wurde die Gesamtlipidkonzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen, angegeben in relativen Einheiten, in Abhängigkeit von den Childstadium aufgetragen. ...	50
Abb. 3.4.2.2. Hier wurde die Konzentration der Methylgruppen der Lipide, als Maß für die gesättigten Lipide, in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.	51
Abb. 3.4.2.3. Hier wurde die Konzentration der Methylengruppen, als Maß für vorwiegend ungesättigte Lipide, in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.	51
Abb. 3.4.2.4. Hier wurde die Glykogenkonzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.	52
Abb. 3.4.2.5. Hier wurde die Glukosekonzentration der alkoholinduzierten Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.	53
Abb. 3.4.2.6. Hier wurde der Gesamtlipid/Glykogen-Quotient der alkoholinduzierten Zirrhosen abhängig von den Childstadien aufgetragen.	54
Abb. 3.4.2.7. Hier wurde der Lipid/Bilirubin-Quotient alkoholinduzierter Zirrhosen abhängig von den Childstadien aufgetragen.	55
Abb. 3.4.2.8. Hier wurde das Gesamtlipid/Lipase-Produkt der alkoholinduzierten Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.	55
Abb. 3.4.2.9. Hier wurde das Gesamtlipid/Plasmacholinesterase-Produkt alkoholinduzierter Zirrhosen abhängig von den Childstadien aufgetragen.	56
Abb. 3.4.3.1. Hier wurde die Konzentration der endständigen Methylengruppen der Lipide autoimmuner oder viraler Zirrhosen in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen. .	59
Abb. 3.4.3.2. Hier wurde der Lipid/Glykogen-Quotient in Abhängigkeit von den Childstadien aufgetragen.	60
Abb. 3.5.1.1. Hier wurde die Gesamtlipid-Konzentration alkoholtoxischer Zirrhosen vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (o22 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.)	63
Abb. 3.5.1.2. Hier wurde die Konzentration der überwiegend ungesättigten Fettsäuren vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (o22 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.)	63
Abb. 3.5.1.3. Hier wurde die Glykogenkonzentration vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.	64

Abb. 3.5.1.4. Hier wurde der Lipid/Bilirubin-Quotient vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.	65
Abb. 3.5.1.5. Hier wurde das Produkt aus der Konzentration der Gesamtlipid/Serumlipase vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (o49 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.)	66
Abb. 3.5.1.6. Hier wurde der Lipid/De Ritis-Quotient vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen. (o28 ist eine von den übrigen Werten des Kollektivs stark divergierende Messung.).....	66
Abb. 3.5.2.1. Hier wurde die Gesamtlipidkonzentration vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.	68
Abb. 3.5.2.2. Hier wurde die Konzentration der Methylgruppen der Lipide vor und nach Implantation der TIPSS-Anlagen aufgetragen.....	69

Abkürzungsverzeichnis

2,5 AMP	2,5 Adenosinmonophosphat
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
¹³ C	Kohlenstoff
Chess	Chemical-shift-selective-pulse
CSI	Chemical-shift-imaging
F	Fehlervarianz
¹⁹ F	Fluor
FLASH	Fast Low Angle Shot
FOV	Field of View
γ-GT	Gamma-Glutaryl-Transferase
GLDH	Glutamat-Lactat-Dehydrogenase
Gluc	Glukose
Glyk	Glykogen
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSA	Galactosyl Serumalbumin
¹ H	Wasserstoff
H ₂ O	Wasser
HDL	High-Density-Lipoprotein
IL	Interleukin
LCAT	Lezithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDH	Lactat Dehydrogenase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
Lip	Lipide
MHZ	Megahertz
MR	Magnet Resonanz
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
²³ Na	Natrium
³¹ P	Phosphor

PBC	Primär biliäre Zirrhose
PCHE	Plasmacholinesterase
PDE	Phosphodiester
PET	Positron Emission Tomographie
PME	Phosphomonoester
ppm	parts per million
RE	relative Einheiten
S	Signifikanz
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SPECT	Single Photon Emissions Tomographie
TE	Echozeit
TGF-beta	Tumor-growth-factor-beta
TIPSS	Transjugulärer-intrahepatischer-portocavaler-Stent-Shunt
TM	Mischzeit
TMAO	Trimethylamin
TR	Relaxationszeit
TRIG	Triglyceride
UKM	Universitätskliniken Münster
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VOI	Volume of interest

