

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie Campus Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Veränderungen in der neurohumoralen Energiehomöostase  
bei Patienten mit Leberzirrhose und transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt  
(TIPSS) nach enteraler und parenteraler Ernährung

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Silja Susanne Gläser

aus Köln

Datum der Promotion: 26. Februar 2016

---

**Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)**

<i>Abkürzung</i>	<i>Begriff</i>
ALAT	Alanin-Aminotransferase
Ap	Adiponektin
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BCM	Body Cell Mass (Körperzellmasse)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index (Körpermasse-Index)
BZ	Blutzucker
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CP	C-Peptid
(F)FS	(Freie) Fettsäuren
GL	Glukose
GLK	Glukagon
GS	Gallensäuren
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IL-6	Interleukin-6
IN	Insulin
KG	Kontrollgruppe
LBM	Lean Body Mass (fettfreie Körpermasse)
LCI	Leberzirrhose

---

LP	Leptin
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
ns	nicht signifikant
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
pTT	partielle Thromboplastinzeit
PYY <sub>3-36</sub>	Peptid YY <sub>3-36</sub>
PYY	Peptid YY
REE	Resting Energy Expenditure (Ruheenergieumsatz)
RIA	Radioimmuno-Assay
RQ	Respiratorischer Quotient
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrosefaktor Alpha
TPZ	Thromboplastinzeit
VCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid-Produktion
VO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Verbrauch
WHO	World Health Organisation
ZP	Zeitpunkt

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Abstrakt</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>10</b>
2.1	<b>Die Leberzirrhose (LCI)</b>	<b>10</b>
2.1.1	Ätiologie und Pathogenese	10
2.1.2	Diagnose und Stadieneinteilung	11
2.1.3	Komplikationen der LCI	12
2.2	<b>Veränderte Energiehomöostase bei LCI</b>	<b>13</b>
2.3	<b>LCI und intestinale Mediatoren der Energiehomöostase</b>	<b>14</b>
2.3.1	Adiponektin	14
2.3.2	Leptin	15
2.3.3	Peptid YY <sub>3-36</sub>	16
2.3.4	TIPSS als Therapieoption der portalen Hypertension und als Zugangsweg zum mesenterialen Strombett	17
<b>3</b>	<b>Herleitung der Aufgabenstellung</b>	<b>19</b>
3.1	<b>Hypothese</b>	<b>19</b>
3.2	<b>Fragestellungen</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>Methodik</b>	<b>20</b>
4.1	<b>Patienten und Kontrollpersonen</b>	<b>20</b>
4.2	<b>Klinische Untersuchungsmethoden</b>	<b>21</b>
4.2.1	Basisparameter	21
4.2.2	Metabolische Charakterisierung	21
4.2.3	Applikation von enteraler und parenteraler Ernährung	24
4.2.4	Materialgewinnung/Kathetertechnik	25
4.2.5	Analytische Methodik	27
4.2.6	Statistik	31
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
5.1	<b>Metabolische Charakterisierung</b>	<b>32</b>
5.1.1	Basisparameter (Nüchternwerte vor Versuchsbeginn), HOMA-Index	32
5.1.2	Kalorimetrie	33
5.2	<b>Vergleich der Freisetzung relevanter Neuropeptide der Energiehomöostase in der LCI-Gruppe im Vergleich zur KG</b>	<b>35</b>
5.2.1	Glukose	36
5.2.2	Insulin	37
5.2.3	C-Peptid	37

---

5.2.4	Glukagon	38
5.2.5	Freie Fettsäuren (FFS)	38
5.2.6	Leptin	39
5.2.7	Adiponektin	39
5.2.8	Peptid YY <sub>3-36</sub>	40
<b>5.3</b>	<b>Freisetzungskinetik aus dem intestinalen und peripheren Gewebe in der LCI-Gruppe</b>	<b>42</b>
5.3.1	Insulin	42
5.3.2	C-Peptid	43
5.3.3	Glukagon	44
5.3.4	Freie Fettsäuren	46
5.3.5	Adiponektin	47
5.3.6	Leptin	48
5.3.7	Peptid YY <sub>3-36</sub>	50
<b>5.4</b>	<b>Beeinflussung der Neuropeptidspiegel durch Kalorienzufuhr in der LCI- und KG und Auswirkung der Applikationsart (enteral versus parenteral)</b>	<b>51</b>
5.4.1	Glukose, Insulin, C-Peptid	51
5.4.2	Glukagon	53
5.4.3	Freie Fettsäuren	53
5.4.4	Adiponektin, Leptin	53
5.4.5	Peptid YY <sub>3-36</sub>	53
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>54</b>
<b>6.1</b>	<b>Diskussion der Resultate im Kontext der Fragestellungen</b>	<b>54</b>
6.1.1	Fragestellung A	54
6.1.2	Fragestellung B	64
6.1.3	Fragestellung C	71
<b>6.2</b>	<b>Diskussion der Methodologie</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>8</b>	<b>Ausblick</b>	<b>78</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>93</b>
<b>11</b>	<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen</b>	<b>94</b>
<b>12</b>	<b>Curriculum vitae</b>	<b>95</b>
<b>13</b>	<b>Publikationsverzeichnis</b>	<b>97</b>
<b>14</b>	<b>Danksagung</b>	<b>99</b>

## 1 Abstrakt

### Einleitung:

Bei Patienten (Pat.) mit Leberzirrhose (LCI) führt die Anlage eines TIPSS zum Abfluss intestinalen Blutes ohne Passage der Leber mit ihrem First Pass-Effekt. Über den via TIPSS geschaffenen Zugang zum intestinalen Stromgebiet analysierten wir die Freisetzung relevanter Neuropeptide für die Regulation der Energiehomöostase im arteriellen, periphervenösen und mesenterialvenösen Strombett zur Detektion relevanter Unterschiede im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (KG).

### Methodik:

Zehn Pat. mit LCI (9 x CHILD A, 1 x CHILD B) und TIPSS wurde Blut aus der Vena mesenterica superior, Arteria radialis und einer Armvene 0,15,30,60,120,240,255,270,285 und 300 min. nach oraler Gabe einer Standardtrinknahrung gewonnen. Nach 240 min. wurde eine parenterale Ernährung über eine Stunde verabreicht. Glukose (GL), Insulin (IN), C-Peptid (CP), Glukagon (GLK), Freie Fettsäuren (FFS), Leptin (LP), Adiponektin (Ap) und PeptidYY<sub>3-36</sub> (PYY) wurden bestimmt. Zur weiteren metabolischen Charakterisierung wurden eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) sowie eine indirekte Kalorimetrie durchgeführt. Als KG dienten zehn Gesunde (gematched nach Geschlecht, Alter, BMI).

### Ergebnisse:

Die Körperzellmasse (BCM) zeigte niedrigere Werte für die LCI-Gruppe ( $29 \text{ (kg)} \pm 5$  vs. KG:  $35 \pm 5$ ,  $p < 0,027$ ). Der respiratorische Quotient (RQ) lag bei LCI niedriger (NW:  $0,75 \pm 0,05$  vs. KG:  $0,84 \pm 0,09$ ,  $p < 0,019$ ). Die LCI-Gruppe wies höhere NW für FFS ( $31,7 \text{ (mg/dl)} \pm 10,4$  vs. KG:  $16,4 \pm 4,8$ ,  $p < 0,002$ ), GLK und IN auf (GLK:  $87 \text{ (pg/ml)} \pm 12$  vs. KG:  $39,8 \pm 14,2$ ,  $p < 0,014$ ; IN:  $18,3 \text{ (}\mu\text{U/l)} \pm 11,6$  vs. KG:  $6,5 \pm 4,0$ ,  $p < 0,016$ ). Auf Nahrungszufuhr reagierte die LCI-Gruppe mit einer überschießenden IN- und GL-Antwort sowie einem Absinken der FFS- und GLK-Spiegel. CP und Ap zeigten bei LCI höhere Werte (NW Ap ( $\mu\text{g/ml}$ ): LCI:  $10,4 \pm 4,6$  vs. KG:  $5,8 \pm 2,5$ ,  $p < 0,016$ ). Für LP und PYY fanden sich bei LCI vs. KG keine signifikant unterschiedlichen Spiegel. Sämtliche Parameter wiesen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede in den verschiedenen Strombetten auf.

### Schlussfolgerungen:

Patienten mit LCI zeigen bereits in frühen Erkrankungsstadien eine erniedrigte BCM, eine hypermetabole Stoffwechsellage mit gesteigerter FS-Oxidation, IN-Resistenz und überschießender IN-Antwort auf Kalorienzufuhr.

Einige relevante Neuropeptide der Energiehomöostase sind bei LCI signifikant erhöht (Ap, CP). PYY-Spiegel zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen LCI und KG und eignen sich damit nicht als „Anorexie“-Marker für frühe Stadien der Malnutrition.

Unter Kalorienzufuhr verändern sich die Spiegel bei LCI und KG weitgehend identisch.

Es existiert keine unterschiedliche Freisetzungskinetik der Neuropeptide im intestinalen und peripheren Gewebe. In der Ursachendiskussion sind das Shuntphänomen bei TIPSS sowie die verminderte hepatische Clearance zu berücksichtigen.

---

## Englisch

### Introduction:

Liver cirrhosis (LCI) is a consumptive disease and associated with severe metabolic changes. We investigated selected neuropeptides which act as important regulators of the neurohumoral energy homeostasis and their response to application of (par)enteral nutrition. All patients had been treated by TIPSS, which established us an access to the mesenteric vessels. Therefore we analysed whether there is a difference in the release of neuropeptides from peripheral versus intestinal adipose tissue.

### Methods:

Blood samples from 10 patients with LCI (CHILD A (9), CHILD B) and TIPSS were taken via Vena mesenterica superior, Arteria radialis and a cubital vein at 0,15,30,60,120,240,255,270,285 and 300 minutes respectively after an oral supplement had been administered. After 240 minutes parenteral nutrition was applied for one hour. Glucose (GL), Insulin (IN), C-Peptide (CP), Glucagon (GLK), Free Fatty Acids (FFS), Leptin (LP), Adiponectin (Ap) and PeptideYY<sub>3-36</sub> (PYY) were measured. Energy expenditure was determined by indirect calorimetry, body composition by bioelectrical impedance analysis (BIA). Ten healthy individuals (matched by age, sex, BMI) served as control group (KG).

### Results:

Patients showed decreased body cell mass (BCM; 29 (kg)  $\pm$  5 vs. KG: 35  $\pm$  5,  $p < 0,027$ ) and a lower respiratory quotient (baseline: 0,75  $\pm$  0,05 versus KG: 0,84  $\pm$  0,09,  $p < 0,019$ ). Fasting levels of FFS, GLK and IN were increased in patients (FFS: 31,7 (mg/dl)  $\pm$  10,4 vs. KG: 16,4  $\pm$  4,8,  $p < 0,002$ , GLK: 87 (pg/ml)  $\pm$  12 vs. KG: 39,8  $\pm$  14,2,  $p < 0,014$ ; IN: 18,3 ( $\mu$ U/l)  $\pm$  11,6 vs. KG: 6,5  $\pm$  4,0,  $p < 0,016$ ). Substitution of nutrition resulted in a decrease of FFS- and increase of GL-levels.

CP and Ap levels were higher in patients (baseline Ap ( $\mu$ g/ml): 10,4  $\pm$  4,6 vs. KG: 5,8  $\pm$  2,5,  $p < 0,016$ ), whereas LP and PYY levels showed no difference.

None of all measured neuropeptides showed significant differences in mesenterial, peripheralvenous or arterial blood.

**Conclusion:**

Patients with LCI exhibit loss of muscle mass (reduced BCM) already in early stages of the disease. CP, CCK and Ap levels are elevated in LCI. PYY levels show no significant difference compared to KG, therefore PYY is no useful marker to detect early stages of malnutrition.

Changes in FFS and GL levels following application of (par)enteral nutrition do not influence neuropeptide levels.

No significant difference between patients and KG was observed regarding the release of neuropeptides from peripheral or visceral adipose tissue. This may be attributed to a reduced hepatic clearance as well as shunting via TIPSS.

## **2 Einleitung**

Die Leber nimmt eine zentrale Stellung im menschlichen Organismus ein. Zwischen portalvenösem und systemischem Gefäßbett lokalisiert, ist sie ein entscheidendes Stoffwechselorgan des Körpers und realisiert ein komplexes Spektrum von über 500 zum Teil lebenswichtigen Funktionen (1).

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf Aspekte der noch immer nicht in allen Einzelheiten geklärten Rolle der Leber in der Regulation der Ernährung und Energiehomöostase bei Patienten mit Leberzirrhose (2). Bereits vor einem halben Jahrhundert wurde ihre Schlüsselrolle im Zusammenspiel zwischen Gastrointestinaltrakt und endokrinen sowie neurophysiologischen Mechanismen in der Regulation der Nahrungsaufnahme und –verwertung postuliert (3). So ist die Leber eng in die Regulation des Glukose-, Lipid- und Proteinstoffwechsels eingebunden, reguliert den Abbau und die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten und Giftstoffen und fungiert als Speicher für Makro- und Mikronährstoffe. Moderne physiologische und pathophysiologische Konzepte berücksichtigen ferner den Einfluss rezent entdeckter gastrointestinal freigesetzter Mediatoren wie Adipozytokine auf die Stoffwechselprozesse der Leber (4, 5). Diese komplexen Zusammenhänge betrachtend, ist es nachvollziehbar, dass eine Einschränkung der Leberleistung bis hin zur Entwicklung einer Leberzirrhose im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu entsprechenden Veränderungen des Energiehaushaltes und Ernährungszustandes führt. Diese sollen Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein.

### **2.1 Die Leberzirrhose (LCI)**

#### **2.1.1 Ätiologie und Pathogenese**

Die erste in der Medizingeschichte bekannte Darstellung einer Leberzirrhose (nachfolgend „LCI“ genannt) stammt von Leonardo da Vinci aus dem Jahre 1506, als er im Rahmen anatomischer Studien wiederholt Sektionen beiwohnte (6). Das gemeinsame Endstadium einer Vielzahl von chronischen Lebererkrankungen beeindruckt makroskopisch durch eine knotig veränderte Oberfläche und die vom Erstbeschreiber René Théophile Laënnec (1781-1826) erwähnte „gelb-orange“ Färbung (7). Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die LCI durch histopathologische und morphologische Kriterien beschrieben, nach denen eine Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose, Ausbildung bindegewebiger Septen zwischen benachbarten Periportalfeldern sowie die Ausbildung von Regeneratknötchen

vorliegt (8). Funktionelle Folgen dieser Veränderungen sind eine Leberinsuffizienz, eine portale Hypertension durch einen verringerten Gesamtgefäßquerschnitt der Leber sowie die Bildung portosystemischer Shunts zwischen Portalgefäßen und Lebervenen mit konsekutiver Minderperfusion des Organs.

Die LCI ist keine Krankheit an sich, sondern die irreversible Endstrecke zahlreicher chronischer Lebererkrankungen (9). In Europa gehört der Alkoholabusus mit ca. 50% zur häufigsten erkrankungsassoziierten Ursache, gefolgt von B- und C-Virushepatitiden (ca. 30%).

**Tabelle 1:** Relevante Ursachen für die Entwicklung einer LCI

<b>Toxisch</b>	Alkohol, Medikamente, Chemikalien
<b>Infektiös</b>	Hepatitis B, C, D; Schistosomiasis, Toxoplasmose
<b>Autoimmun</b>	Autoimmune Hepatitis, Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Primär biliäre Zirrhose (PBC)
<b>Cholestatisch</b>	Gallengangsanomalien, chronische Entzündungen und Verengungen der Gallenblase und -gänge, Steine im Hauptgallengang, Mukoviszidose, PSC, PBC
<b>Metabolisch</b>	Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose), Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson), weitere seltene Speicherdefekte
<b>Hämodynamisch</b>	Rechtsherzinsuffizienz, Perikarditis constrictiva, Budd-Chiari-Syndrom
<b>Sonstige</b>	Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH); bei ca.10% lässt sich die Ursache nicht eindeutig feststellen

(modifiziert nach A.S. Fauci: *Harrisons Innere Medizin* (8))

Die Inzidenz der LCI beträgt in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) in etwa 230 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Jährlich versterben mindestens 40.000 Menschen an einer LCI. Damit liegt sie in der BRD in den vergangenen Jahren an Stelle 9 bis 11 der häufigsten Todesursachen (10). Bei 25 - 45-jährigen Männern ist die LCI sogar die häufigste krankheitsbedingte Todesursache (11).

### 2.1.2 Diagnose und Stadieneinteilung

Die definitive Diagnose einer LCI wird durch die histologische Sicherung mittels Feinnadelbiopsie gestellt (8). Anhand von sorgfältiger Anamnese und Untersuchung, Laborparametern sowie bildgebender Befunde lassen sich typische Konstellationen finden, die auf die Diagnose hinweisen. Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung präsentieren sich häufig mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Verschlechterung des Allgemeinzustandes (70%), oft auch Druck- und Völlegefühl im Oberbauch. Spezifischere

Komplikationen können die Entwicklung eines Aszites sowie eines Ikterus sein, einer klinisch manifesten Enzephalopathie oder das Auftreten einer oberen gastrointestinalen Blutung als Erstmanifestation.

Mitunter treten dermatologische Veränderungen wie Spider Naevi, Palmar- und Plantarerythem, Lacklippen und -zunge, Teleangiektasen oder Dupuytren'sche Kontrakturen auf. Hormonelle Störungen führen beim Mann oft zum Verlust der Sekundärbehaarung, zu Hodenatrophie und Gynäkomastie, bei der Frau kann es zu einer sekundären Amenorrhoe kommen. Laborchemisch findet sich häufig ein Abfall der in der Leber synthetisierten Proteine (Quick, Albumin, Cholinesterase, Antithrombin III), eine Hypergammaglobulinämie (bei 80%), Thrombozytopenie (bei Hypersplenismus) sowie erhöhte Ammoniak-, Transaminasen – und Cholestasewerte. Im fortgeschrittenen Stadium kann aufgrund einer Splenomegalie, Mangelernährung, direkten Knochenmarkssuppression durch Alkoholkonsum oder einer latenten Blutung eine Anämie auftreten.

Zur Einteilung des Schweregrades der LCI dienen die Child-Pugh-Kriterien ((12), siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Schweregradeinteilung der LCI nach Child-Pugh

Punkte	1	2	3
Enzephalopathie	keine	gering	ausgeprägt
Aszites	keiner	gering	ausgeprägt
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Quick- Wert (%)	> 70	40 - 70	< 40

Schweregrad: Child-Pugh-Stadium A: 5 – 6 Punkte; B: 7 – 9 Punkte; C: 10 – 15 Punkte

Die Einjahresüberlebensrate beträgt in Abhängigkeit der Child-Stadien bei Child A fast 100%, Child B 85%, Child C 35% (8).

### 2.1.3 Komplikationen der LCI

Der klinische Verlauf von Patienten mit LCI wird weitestgehend von den sich entwickelnden Komplikationen bestimmt.

Bei mehr als 60% der Patienten entsteht im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine portale Hypertension, die zur Bildung von Aszites und den daraus resultierenden Komplikationen wie eine spontan bakterielle Peritonitis oder ein hepatorenales Syndrom führen kann.

Blutungen aus im Rahmen der portalen Hypertension entstandenen Ösophagusvarizen stellen ein unmittelbar lebensbedrohliches Ereignis dar mit einer Mortalität von 20-30%.

Die reduzierte Elimination von neurotoxischen Substanzen durch die Leber kann zu der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie führen, die mit einer schlechten Prognose einhergeht.

Ungefähr 80% aller hepatozellulären Karzinome (HCC) entstehen auf dem Boden einer LCI. Die Inzidenz (1- 6 % pro Jahr) hängt von der Ursache der Zirrhose ab; so haben Patienten mit einer chronischen Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken. Weltweit steht das HCC an Stelle drei der malignitätsbedingten Todesursachen (13).

## **2.2 Veränderte Energiehomöostase bei LCI**

Ausgehend von den Fragestellungen, die in dieser Arbeit diskutiert werden sollen, liegt der inhaltliche Schwerpunkt auf der Rolle der Leber als Stoffwechselorgan und den Veränderungen der Energiehomöostase bei LCI.

Eine *Insulinresistenz* sowie eine *gestörte Glukosetoleranz* sind schon in frühen Stadien einer LCI mit einer Inzidenz von 60-80% nachweisbar (14, 15) und bei dekompensierter LCI mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert (16). In Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung schwankt die berichtete Inzidenz eines manifesten Diabetes mellitus zwischen 20 und 40% (15).

*Hypermetabolismus* und *Malnutrition* sind regelhafte Komorbiditäten von prognostischer Relevanz (17). Die damit einhergehenden Veränderungen wie Atrophie der Muskulatur und Verlust an Unterhautfettgewebe werden häufig durch eine vermehrte Einlagerung von extrazellulärem Wasser maskiert und daher übersehen. Die Ursachen sind multifaktoriell und sollen an dieser Stelle nur kurz inhaltlich eingeführt werden. *Inappetenz* aufgrund von Übelkeit, Druckschmerz und Völlegefühl bei Aszites führt dazu, dass LCI-Patienten zu wenige Nährstoffe aufnehmen, um den häufig erhöhten Bedarf des Körpers decken zu können. Eine bei LCI-Patienten dokumentierte erhöhte Permeabilität der Darmwand bei portaler Hypertension und Aszites (18) führt zu Bakterientranslokation mit Nachweis *erhöhter Endotoxinspiegel* und *rezidivierenden Infektionen* wie spontan bakterieller

Peritonitis (19). Diese sowie *systemische Inflammationsprozesse* mit erhöhter Produktion von Entzündungsmediatoren führen zu einer weiteren Aggravierung der katabolen Stoffwechsellage. Müller et al. beschreiben eine Korrelation zwischen *erhöhtem Sympathikotonus* und Hypermetabolismus bei Patienten mit LCI (20).

Neuere Konzepte fokussieren sich auf gastrointestinal freigesetzte Mediatoren der Energiehomöostase wie die Adipozytokine Leptin und Adiponektin sowie das Hormon Peptid YY (21). Diese lokal und systemisch wirkenden Substanzen spielen eine Schlüsselrolle bei der zentralen Regulation der Nahrungsaufnahme (siehe Abbildung 1), aber auch bei inflammatorischen Prozessen (22, 23). Die Regelkreise und Auswirkungen auf den Leberstoffwechsel sind dabei noch nicht vollständig geklärt.

## **2.3 LCI und intestinale Mediatoren der Energiehomöostase**

### **2.3.1 Adiponektin**

Das Paradigma, nach dem das viszerale Fettgewebe ausschließlich als inaktives Speichermedium gesehen wurde, ist überholt. Rezente Untersuchungen haben es als ein endokrin hochaktives Gewebe identifiziert, das multiple Zytokine und Hormone freisetzt, die komplex in die Ernährungsregulation und Energiehomöostase eingreifen (24-26). Das dazu zählende Adiponektin (Ap) ist ein 247 Aminosäuren enthaltendes Protein, das von Fettgewebe und Skelettmuskulatur sezerniert wird und in (im Vergleich zu anderen Hormonen) hohen Konzentrationen im µg/ml-Bereich zirkuliert (27). Rezeptoren wurden bislang in Skelettmuskel (AdipoR1) und Leber (AdipoR2) detektiert (28).

Die Aufgaben und Wirkungsmechanismen von Ap sind komplex und von erheblicher Auswirkung auf die Leber und ihren Stoffwechsel. In einer Vielzahl von Studien wurde die Rolle von Ap in der Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus herausgestellt (29). Beim Menschen korrelieren Serumkonzentrationen von Ap mit der Insulinsensitivität. Dieser Effekt resultiert u.a. aus einer Ap-vermittelten Steigerung der Fettsäureoxidation im Gewebe und reduzierter Speicherung von Triglyzeriden in der Leber (30). Zudem hemmt Ap direkt die Glukoneogenese in der Leber und erniedrigt den Glukosespiegel (31). Anti-inflammatorische Potenzen werden durch eine Suppression pro-inflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) erklärt (32). Diese Effekte haben relevante Auswirkungen auf Lebererkrankungen: Xu et al. sowie Kamada et al. konnten in Tiermodellen eine signifikante Reduktion der Inflammation und sogar eine

Regredienz der Leberfibrose nach Ap-Injektionen demonstrieren (33, 34). Brakenhielm et al. wiesen im Tiermodell eine anti-angiogenetische und tumorsuppressive Wirkung von Ap nach und diskutieren das Protein als potentielle Therapieoption bei HCC (35).

### 2.3.2 Leptin

Das 1994 entdeckte Glykoprotein Leptin (LP) wird primär von Adipozyten synthetisiert, ist aber auch in niedrigeren Dosierungen in Geweben wie Hypothalamus, Skelettmuskel, Plazenta sowie Magenepithel messbar (36). LP zirkuliert im Blut in einer freien und einer gebundenen Form (37). Spezifische LP-Rezeptoren, die zur Klasse I der Zytokinrezeptoren gehören, finden sich in diversen Isoformen vorliegend ubiquitär im Körper (36).

LP ist ein bedeutender Regulator der Energiehomöostase und des Körpergewichts. Durch periphere und zentrale Wirkungsmechanismen nimmt es Einfluss auf katabole Erkrankungen wie die LCI, aber auch beispielsweise auf die Entwicklung einer Adipositas bei Gesunden (22). LP überwindet die Blut-Hirn-Schranke und wirkt in Bereichen des Hypothalamus, die für das Sättigungsverhalten und die Regulation des Energiegleichgewichts verantwortlich sind. Hier bewirkt es eine Reduktion der Nahrungsaufnahme sowie eine Steigerung des Energieumsatzes (38).

Neben diesen metabolischen Effekten beeinflusst LP diverse endokrine Achsen. So gehen erniedrigte LP-Spiegel beim Fasten mit einer Suppression der hypothalamisch-gonadalen Achse einher und steuern die Fertilität in Abhängigkeit der zur Verfügung stehenden Energie (39).

Die Auswirkungen vom LP auf die Leber sind vielfältig: einerseits wird ihm eine protektive Rolle in der Entwicklung und Fortschreitung einer Steatosis hepatis zugesprochen (40). Andererseits agiert es im Rahmen von Hepatitiden aggravierend durch eine direkte Aktivierung von pro-inflammatorisch wirkenden Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und IL-6 sowie profibrogen durch Aktivierung von Kupfferschen Sternzellen und endothelialen Wachstumsfaktoren (41). Auch eine procancerogene Wirkung von LP durch direkte Mechanismen (Steigerung der Proliferation und Migration von HCC-Zellen) sowie indirekte (Stimulation der Angiogenese) wird diskutiert (42).

Bei Patienten mit LCI wurden in multiplen Studien erhöhte LP-Spiegel nachgewiesen (43, 44). Als Ursache werden in verschiedenen Ansätzen eine erhöhte Freisetzung (korrelierend mit einem erhöhten Energieumsatz), verminderte renale Extraktion sowie Shunting bei LCI erörtert (43). In

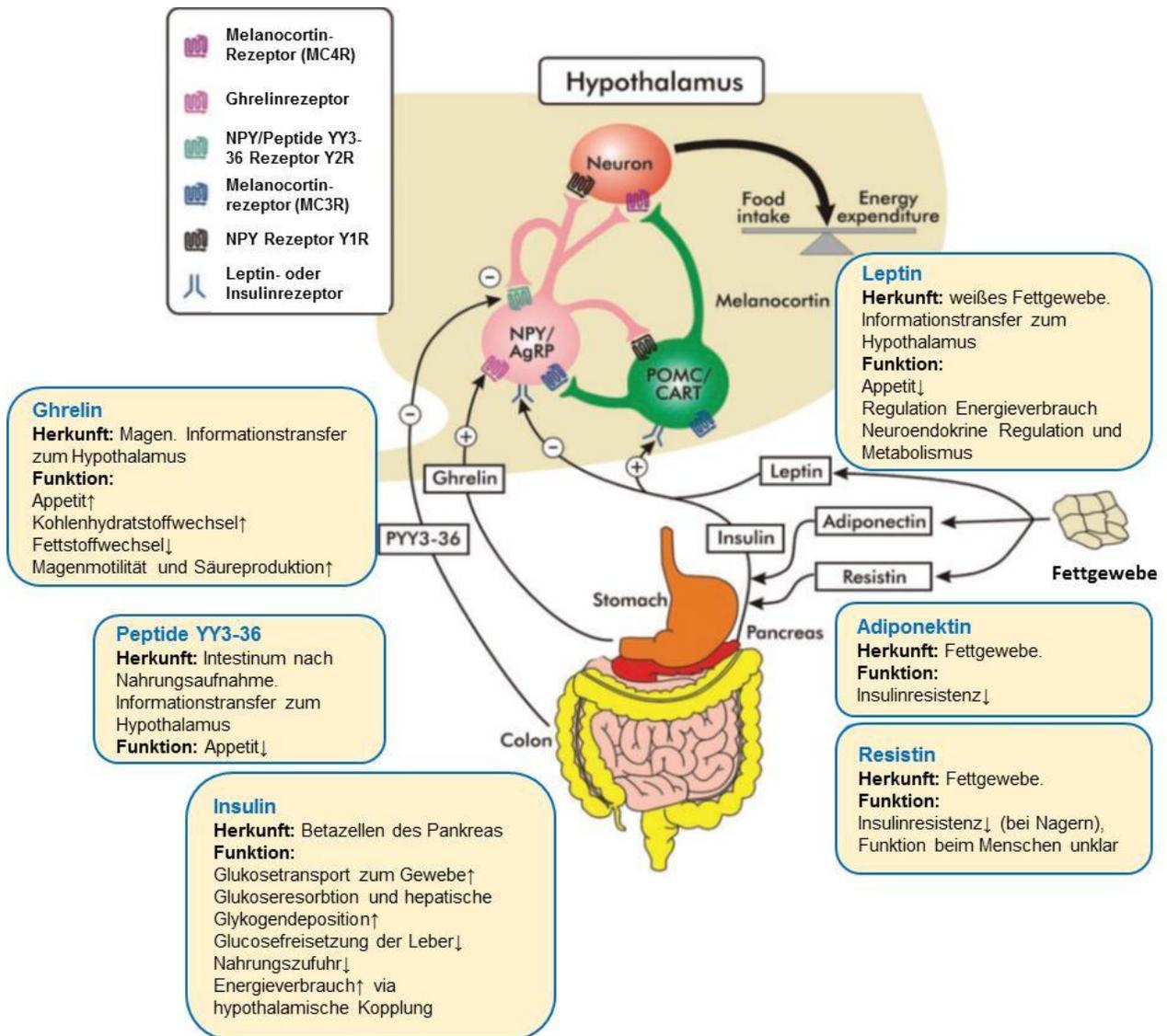
---

welchem Ausmaß dabei eine gesteigerte Freisetzung aus dem Darm oder eine verminderte hepatische Clearance eine Rolle spielen, ist nicht vollständig geklärt.

### **2.3.3 Peptid YY<sub>3-36</sub>**

Das 36 Aminosäuren enthaltende Hormon Peptid YY (PYY<sub>3-36</sub>) wird vorrangig im distalen Intestinaltrakt synthetisiert und proportional zur Nahrungszufuhr sezerniert (45). PYY<sub>3-36</sub> ist die um zwei Aminosäuren verkürzte Form, die bei Gesunden 40-50% des zirkulierenden PYY ausmacht und im Gegensatz zum Total-PYY als spezifischer Agonist für den Y2-Rezeptor fungiert (46). In dieser Eigenschaft wirkt es sowohl zentral als auch peripher als „Sättigungshormon“ mit anorektischen Effekten, indem es akut Hungergefühl und damit Nahrungsaufnahme reduziert (47, 48). Zudem hemmt es die intestinale Mobilität sowie die Ausschüttung von Magen- und Pankreassekreten. Neben diesen kurzfristigen postprandialen Effekten scheint PYY<sub>3-36</sub> auch eine Rolle in der langfristigen Körpergewichtsregulation zu spielen; so findet sich eine negative Korrelation von PYY<sub>3-36</sub> mit Adipositas-Markern (48, 49). Ebenso wird eine direkte Beteiligung von PYY<sub>3-36</sub> in die Regulation des Energiehaushaltes diskutiert, wobei widersprüchliche Studienergebnisse mit direkten (50) als auch indirekten (51) Korrelationen vorliegen.

Die Rolle von PYY<sub>3-36</sub> bei Patienten mit LCI ist noch nicht hinreichend geklärt. Kalaitzakis et al. berichten über tendenziell erhöhte Total-PYY-Werte in einer Gruppe von sowohl kompensierten als auch dekompenzierten LCI-Patienten (52). Da Malnutrition und Anorexie häufige und prognostisch relevante Probleme bei LCI sind, bedarf es weiterer Untersuchungen zur Klärung der Relevanz dieses Zusammenhangs.



**Abbildung 1:** Endokrine und neuronale Interaktionen in der Regulation der Energiehomöostase (*adaptiert nach: Gale SM: Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders (53)*). NPY = Neuropeptid Y, AgRP = agouti-related Peptide, POMC = Proopiomelanocortin, CART = Cocaine- and Amphetamine-regulated transcript

### 2.3.4 TIPSS als Therapieoption der portalen Hypertension und als Zugangsweg zum mesenterialen Strombett

Neuere Konzepte in der Physiologie und Pathophysiologie der Energiehomöostase berücksichtigen die differenzierte Freisetzung der oben beschriebenen Mediatoren. Aus experimentellen Versuchen ist bekannt, dass die Nahrungsaufnahme eine wesentliche Regelgröße für ihre Freisetzung aus dem Gastrointestinaltrakt in das Mesenterialvenenblut zu sein scheint [22]. Unklar ist, inwiefern bei

---

Patienten mit LCI krankheitsbedingte Phänomene wie eine verminderte hepatische Clearance oder eine veränderte Freisetzung im Vergleich zu Gesunden in veränderten Spiegeln resultieren.

Aufgrund der anatomischen Verhältnisse ist beim Menschen normalerweise der direkte Zugang zum Mesenterialvenenblut - und damit eine entsprechende Datenerhebung - nicht möglich.

Die vorliegende Untersuchung erfolgte ausschließlich an Patienten mit LCI und TIPSS, da im Rahmen der algorithmisch durchgeführten TIPSS-Angiographie zur Funktionskontrolle des Stents ein Zugang zum mesenterialen Strombett ermöglicht werden konnte.

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS) stellt eine etablierte Therapieoption der portalen Hypertension bei LCI dar. Es handelt sich dabei um eine in den 80-iger Jahren erstmalig am Menschen durchgeführte minimalinvasive Interventionsmethode, bei der mittels perkutan applizierten Stents eine Verbindung zwischen einem Portalast und einer Lebervene geschaffen wird (54). Als Resultat entsteht ein Shunt, der in Abhängigkeit des Stentdiameters ein bestimmtes Blutvolumen an der Leber vorbei direkt in den großen Kreislauf leitet und damit zu einer Reduktion des portalen Druckes führt. Die Hauptindikation für eine TIPSS-Implantation ist die rezidivierende Ösophagusvarizenblutung, zunehmend wird sie auch bei einem intractablem Aszites oder hepatorenalem Syndrom gestellt (55). Eine sorgfältige Selektion des Patientengutes ist erforderlich, da infolge des Shunts und der konsekutiv verminderten Clearance des Blutvolumens Komplikationen wie die Aggravierung einer hepatischen Enzephalopathie auftreten können (56).

Als ein weiterer Nebeneffekt wurde beobachtet, dass die Patienten häufig über einen gesteigerten Appetit berichten und im ersten halben Jahr nach TIPSS-Implantation eine Verbesserung ihres Ernährungszustandes mit signifikanter Steigerung ihres Körpergewichtes erreichen (57). Die dafür verantwortlichen Mechanismen sind nicht vollständig geklärt; sie zu detektieren könnte zum weiteren Verständnis der metabolischen Konsequenzen der portalen Hypertension beitragen.

Bisher erfolgte die Katheterisierung von mesenterialen Venen nur im Rahmen von tierexperimentellen Studien oder abdominalen Eingriffen beim Menschen (58). Bei Patienten mit LCI kann nach Anlage eines TIPSS hingegen die Mesenterialvene selektiv katheterisiert werden, ohne einen chirurgischen Eingriff vornehmen zu müssen (59). Auf diese Weise können zudem mögliche, die Resultate beeinflussende Faktoren wie Anästhesie oder Traumastoffwechsel ausgeschlossen werden.

---

### 3 Herleitung der Aufgabenstellung

#### 3.1 Hypothese

Die Hypothese der vorliegenden Dissertation lautet:

- Patienten mit LCI und TIPSS weisen im Vergleich zu Gesunden veränderte Spiegel von ausgewählten intestinalen Neuropeptiden auf.
- Nach Nahrungsapplikation zeigen diese Neuropeptide bei Patienten mit LCI und TIPSS eine veränderte Kinetik im Vergleich zu Gesunden.
- Bei LCI-Patienten mit TIPSS existieren unterschiedliche Freisetzungskinetiken der Neuropeptide im intestinalen und peripheren Gewebe.

#### 3.2 Fragestellungen

Basierend auf den Hypothesen wurden die folgenden Fragestellungen formuliert:

##### **A:**

Inwiefern besteht ein Unterschied in der Freisetzung relevanter Mediatoren der Energiehomöostase bei Patienten mit LCI und TIPSS im Vergleich zu Gesunden? Korrelieren diese Unterschiede mit dem Ernährungsstatus und der metabolischen Charakterisierung beider Gruppen mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) und indirekter Kalorimetrie?

##### **B:**

Inwiefern werden die Neuropeptid-Spiegel durch Kalorienzufuhr und der damit bedingten kurzfristigen Konzentrationsänderung der wesentlichen Energiesubstrate Glukose und Freie Fettsäuren beeinflusst? Finden sich Auswirkungen in Abhängigkeit der Applikationsform der Ernährung (enteral versus parenteral)?

##### **C:**

Existiert bei Patienten mit LCI und TIPSS eine unterschiedliche Freisetzungskinetik der Neuropeptide im intestinalen und peripheren Gewebe?

## 4 Methodik

### 4.1 Patienten und Kontrollpersonen

In die vorliegende Studie wurden insgesamt zehn Patienten mit klinisch und histologisch gesicherter Diagnose einer alkoholisch bedingten LCI eingeschlossen, die im Rahmen der klinischen Routine zur angiographischen Kontrolle der TIPSS-Funktion stationär in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Charité aufgenommen wurden.

Der Schweregrad der LCI wurde nach der Child-Pugh-Klassifikation als A (neun Patienten) bzw. B eingestuft. Sämtliche Patienten erhielten durchschnittlich 33 Monate vor Studieneinschluß (Intervall 5,7 – 83,4 Monate) aufgrund intractabler, rezidivierender Komplikationen der LCI (Ösophagusvarizenblutung, Aszites) einen TIPSS entsprechend gültiger klinischer Empfehlungen (60). Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich alle Patienten in einer stabilen Krankheitsphase ohne Dekompensationszeichen innerhalb der letzten 14 Tage (aggravierter Aszites, hepatische Enzephalopathie, gastrointestinale Blutungen). Als Voraussetzung zur Studienteilnahme war eine Alkoholkarenz innerhalb der letzten sechs Monate obligat. Weitere zu erfüllende Einschlusskriterien waren: sonographisch orthograde Flussmuster im TIPSS und in den intrahepatischen Pfortaderästen; angiographisch adäquat niedrige portosystemische Druckgradienten ( $7,6 \pm 3,7$  Torr bei einem Zielwert  $< 15$  Torr); Körpergewichtsschwankung  $< 1,5$  kg innerhalb der letzten sieben Tage bei normaler Kost; Transaminasen unterhalb des dreifachen oberen Normwertes zum Zeitpunkt der Untersuchung; Ausschluss relevanter Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsendysfunktion).

Als Kontrollgruppe (KG) dienten zehn gesunde Probanden, die aus Mitarbeitern der Charité rekrutiert und nach Geschlecht, Alter und Body Mass Index (BMI) gematched wurden. Als „gesund“ galten Probanden ohne bekannte akute oder chronische Erkrankungen mit unauffälligem körperlichen Untersuchungsbefund, die weder akut noch dauerhaft Medikamente einnahmen und unauffällige Routineblutparameter aufwiesen.

Eine dezidierte Übersicht zu relevanten klinischen Angaben zeigt Tabelle 5.

Patienten und die KG wurden über Ziele, Ablauf und Risiken der Eingriffe, die für die Durchführung der Studie notwendig waren, informiert. Eine Einwilligung wurde in schriftlicher Form eingeholt.

Das Studienprotokoll entsprach den Vorschriften der Deklaration von 1975 in Helsinki und wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Charité genehmigt („Intestinale Mediatoren der Energiehomöostase bei Leberzirrhose“, EK-Vorgangs-Nr.: 1206/99).

## **4.2 Klinische Untersuchungsmethoden**

### **4.2.1 Basisparameter**

Bei sämtlichen Patienten sowie der KG wurden vor Untersuchungsbeginn mittels periphervenöser Blutentnahme die Parameter Hämatokrit, Hämoglobin, mittleres corpuskuläres Volumen (MCV), Thrombozyten, Leukozyten, Glukose, Insulin, Thromboplastinzeit (TPZ), partielle Thromboplastinzeit (pTT), Gesamteiweiß, Albumin, Elektrophorese, Cholinesterase, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT), Alkalische Phosphatase (AP), Gesamtbilirubin, Triglyzeride, Cholesterin, Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat und Chlorid im Zentrallabor bzw. im Nuklearmedizinischen Institut der Charité bestimmt.

Aus den Nüchterninsulin- und Glukose-Werten wurde der Homeostasis-Model-Assessment-Index (HOMA; Nüchterninsulin (U/ml) x Nüchternblutzucker (mmol) / 22,5) zur Detektion einer Insulinresistenz ermittelt (61).

### **4.2.2 Metabolische Charakterisierung**

#### *Indirekte Kalorimetrie*

Eine metabolische Charakterisierung der Patienten und Kontrollen erfolgte durch Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels BIA sowie durch Messung des Ruheenergieumsatzes und der Substratoxidation via indirekter Kalorimetrie (62). Dieses standardisierte, nichtinvasive Verfahren hat sich als akkurate Methode zur Ermittlung des Energieumsatzes und des daraus resultierenden Energiebedarfs insbesondere chronisch kranker Patienten etabliert (63, 64).

Grundlage der Messung ist das erste Gesetz der Thermodynamik, wonach in einem geschlossenen System (und als solches kann auch der menschliche Organismus angesehen werden) Energie weder erzeugt noch vernichtet werden kann. Die zur Aufrechterhaltung der Energiehomöostase des Menschen erforderliche Energie entstammt dem oxydativen Stoffwechsel von Eiweißen, Fetten und Kohlenhydraten. Eine Abgabe der Energie erfolgt als Wärme. Der Energieverbrauch über einen

Zeitraum von 24 Stunden ergibt sich zu ca. 60% aus dem Ruheenergieverbrauch, der für körperliche Aktivität aufzuwendende Energie und der postprandialen Thermogenese.

Der Ruheenergieumsatz (*Resting Energy Expenditure*, REE) ist dabei wesentlich von biologischen und konstitutionellen Faktoren abhängig. Unter standardisierten Messbedingungen sind maximale Schwankungen von zwei Prozent beschrieben (65).

Zunächst erfolgte eine Schätzung der erwarteten REE nach der Formel von HARRIS und BENEDICT (66).

Hiernach gilt für Frauen:

$$\text{REE (kcal/d)} = 655,096 + 1,850 \times \text{Größe (cm)} + 9,563 \times \text{KG (kg)} - 4,676 \times \text{Alter (Jahre)},$$

und für Männer:

$$\text{REE (kcal/d)} = 66,473 + 5,003 \times \text{Größe (cm)} + 13,752 \times \text{KG (kg)} - 6,775 \times \text{Alter (Jahre)}.$$

Die Anwendung der indirekten Kalorimetrie erfolgte mit einem Deltatrac II Datex-Gerät (Datex Instruments, Helsinki, Finnland) mittels üblicher „ventilated hood“-Technik über eine Atemhaube unter standardisierten Bedingungen (67). Nach einer Nahrungskarenz und Bettruhe von zehn bis zwölf Stunden (postabsorptiver Zustand) wurde im Anschluss an die Kalibration des Gerätes und eine 30-minütige Aufwärmphase zur Dokumentation des Ausgangszustandes der Sauerstoff ( $\text{O}_2$ )-Verbrauch ( $\text{VO}_2$ ) und die Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ )-Produktion ( $\text{VCO}_2$ ) während körperlicher Ruhe über einen Zeitraum von 15 Minuten kontinuierlich bestimmt (Zeitpunkt (ZP) des Beginns in sämtlichen Grafiken: min. -15). Diese Dauer gilt als adäquat zur validen Ermittlung der REE mit einem Variationskoeffizienten von max. vier Prozent (68). Für die ambulant untersuchten Kontrollpersonen wurde äquivalent ein Ruhezeitraum von mindestens einer Stunde vor Untersuchungsbeginn angesetzt.

Die Abstinenz von Stimulantien wie Nikotin und Koffein vor Versuchsbeginn war für Patienten wie KG obligat (69).

Die REE aus dem kalorimetrisch gemessenen  $\text{O}_2$ - bzw.  $\text{CO}_2$ -Umsatz ermittelt sich über die folgende, populationsspezifische Formel nach WEIR (70):

$$\text{REE (WEIR) (kcal/d)} = (3,9 \text{ VO}_2 \text{ (l/min)} + 1,1 \text{ VCO}_2 \text{ (l/min)}) \times 1440 \text{ (min/d)}.$$

Neben der initialen Kalorimetriemessung zur Ermittlung des Basalzustandes wurde unmittelbar nach Gabe der enteralen Ernährung eine 60-minütige Kalorimetrie vorgenommen (ab ZP min. 0 bis min. 60). Nach einer 60-minütigen Pause erfolgte in einem zweiten Untersuchungsteil eine weitere Messung ab 15 Minuten vor Gabe der parenteralen Ernährung sowie fortlaufend während ihrer 60-minütigen Applikation (ZP min. 225 – ZP min. 300).

Zur anschaulicheren Darstellung des Versuchsablaufes siehe Abbildung 3.

Der Substratumsatz im Versuchsverlauf wird durch den Respiratorischen Quotient (RQ) reflektiert, der als Quotient aus  $VCO_2$  und  $VO_2$  definiert ist. Die komplette Oxidation von (beispielhaft) Glukose ergibt einen RQ-Wert von 1,0, der von Lipiden einen RQ von 0,69. Physiologische menschliche RQ-Werte liegen in einer Bandbreite von 0,67 – 1,2 (63).

#### *Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)*

Zur Analyse der Körperzusammensetzung erfolgte vor Versuchsbeginn die Durchführung einer BIA (BIS/S RJL Systems, Detroit, MI).

Hierbei handelt es sich um eine in der ernährungsmedizinischen Praxis etablierte Methode (71), die auf dem Zusammenhang zwischen Wechselstromwiderstand und Flüssigkeitsgehalt des menschlichen Körpers beruht, wodurch eine Bestimmung des Ganzkörperwassers möglich ist. Da die fettfreie Masse überwiegend aus ionenhaltigem Wasser besteht, ist durch Impedanzmessung eine Abschätzung möglich.

Modellhaft formuliert besteht der menschliche Körper biophysikalisch gesehen aus einem inhomogenen Netzwerk von Widerständen und Kondensatoren, wobei die extra- und intrazellulären Flüssigkeitskompartimente als Widerstände und die Zellmembranen als Kondensatoren wirken (72). Über zwei Elektrodenpaare, die an Hand und Fuß der dominanten Körperhälfte des liegenden Patienten angelegt werden, wird ein schwacher, hochfrequenter Wechselstrom durch das Körpergewebe geleitet und ein homogenes elektrisches Feld erzeugt. Die Impedanz ist der Ohm'sche Gesamtwiderstand des biologischen Leiters und setzt sich aus den Widerständen des Gesamtkörperwassers und der Zellmembranen zusammen. Über Algorithmen können bei bekannter Körpergröße und -gewicht die fettfreie Masse sowie in einer weiteren Unterteilung der Kompartimente die Körperzellmasse (*body cell mass*, BCM) berechnet werden (73). Letztere ist bei Patienten mit LCI der entscheidende Parameter zur Detektion eines Verlustes an Muskelmasse, da aufgrund von Aszites die Messung der fettfreien Masse verfälschte Werte ergeben kann (74-76). Die

BIA als Methode zur Ermittlung der BCM ist auch bei LCI-Patienten mit Aszites als valide Methode etabliert (71).

### 4.2.3 Applikation von enteraler und parenteraler Ernährung

#### *Enterale Ernährung*

Nach Abschluss der TIPSS-Angiographie, Katheterplatzierung und Durchführung der ersten Kalorimetrie (ZP min. -15 – ZP min. 0) sowie der ersten Blutentnahme zur Bestimmung der Nüchternausgangswerte (ZP min. 0) wurde ein Bolus von 200 ml (300 kcal) einer standardisierten oralen Nährlösung verabreicht.

**Tabelle 3:** Zusammensetzung der enteralen Nährlösung

Brennwert	150 kcal
Eiweiß	6,0 g
Kohlenhydrate	18,4 g (Zucker: 6,7 g; Saccharose: 6,0 g)
Fett	5,8 g (gesättigte FS 0,6 g; einfach ungesättigte FS 3,5 g; mehrfach ungesättigte FS 1,8 g; Omega-3-FS 0,29 g)
Wasser	78 g

Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine

Nährlösung: *Biosorb® energy*, Fresenius-Kabi) pro 100 ml; FS= Fettsäuren.

#### *Parenterale Ernährung*

240 Minuten nach Versuchsbeginn wurde den Patienten über einen Zeitraum von einer Stunde eine standardisierte parenterale Ernährungslösung mit einem individuell errechneten Kaloriengehalt zwischen 90-150 kcal (Grundumsatz  $\times 1,5/24h$ , zur Ermittlung des stündlichen Bedarfs) via Siteport der Schleuse des transjugulären Katheters appliziert. Die KG erhielt die parenterale Ernährung über einen zweiten periphervenösen Zugang.

**Tabelle 4.:** Zusammensetzung der parenteralen Ernährung

Fettemulsion 10% (200 ml)	Aminosäuren 5,5% und Elektrolyte (400 ml)	Glukose 20% und Calciumchlorid (400 ml)
Gereinigtes Sojabohnenöl (20 g)	15 L-Aminosäuren (8 essentielle Aminosäuren, 2,83 verzweigt-kettige Aminosäuren)	Glukose-Monohydrat (80 g)
	Natriumchlorid (0,89 g), Magnesiumchlorid (0,41 g), Kaliummonohydrogenphosphat (2,09 g)	Calciumchlorid (0,26 g)

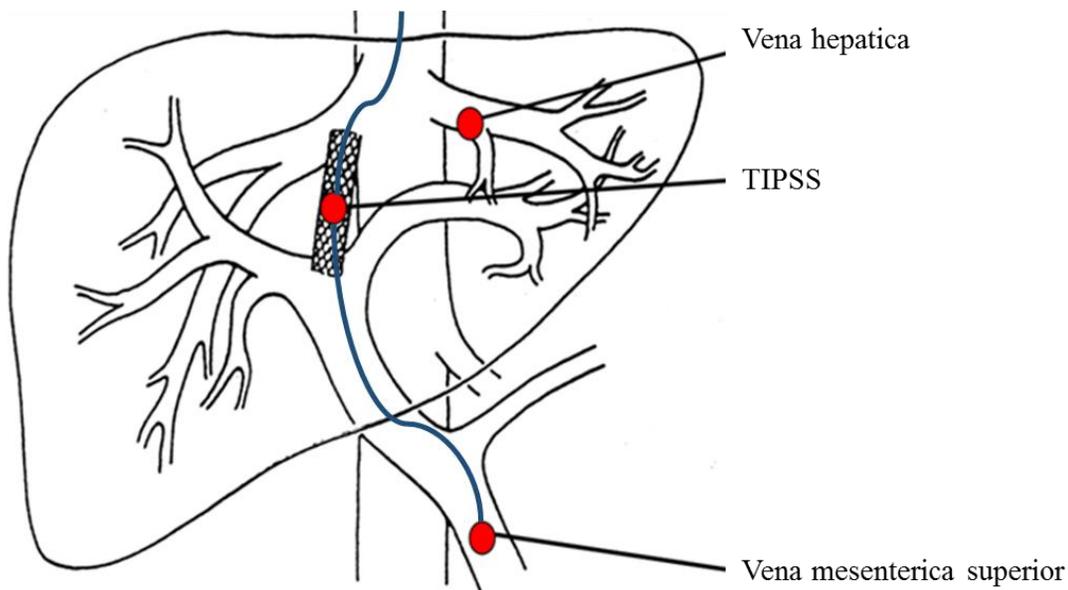
Mengenangaben pro Liter (630 kcal; 3-Kammer-System von *Clinomel*® 2,2% GF-E, Baxter)

Anmerkung: L-Aminosäuren=linksdrehend

#### 4.2.4 Materialgewinnung/Kathetertechnik

##### *Venöser Katheter*

Die TIPSS-Angiographie erfolgt regulär über einen transjugulären Gefäßzugang mittels Katheterschleuse, über die die Katheterisierung der Vena cava inferior bzw. der Vena portae vorgenommen wird. Hierüber können die Drücke in der Vena cava inferior bzw. der Vena portae gemessen und der portocavale Druckgradient zur Überprüfung der hämodynamischen Effizienz des TIPSS bestimmt werden (77).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der TIPSS-Anatomie und Platzierung des mesenterialvenösen Katheters (modifiziert mit frdl. Genehmigung nach Kasim E: *Intestinal-mucosale Ammoniogenese bei Patienten mit Leberzirrhose* (78)).

Nach erfolgter TIPSS-Angiographie wurde bei den Patienten ein mit seiner Spitze in der Vena mesenterica superior platzierter Katheter belassen, um die Blutentnahmen im Rahmen dieser Studie im mesenterialen Strombett zu ermöglichen. Nach Abschluss der Untersuchungen (ZP min. 360) wurde dieser entfernt.

Unmittelbar nach Katheterplatzierung wurde eine suffiziente Antikoagulation (Heparin intravenös mit Ziel einer pTT-Verlängerung auf 50-70s) zur Prophylaxe einer katheterbedingten Thrombosierung initiiert und diese für die Dauer der Studienuntersuchungen fortgeführt.

Zur Bestimmung periphervenöser Konzentrationen erfolgte zusätzlich die Anlage eines Katheters in eine Vene am rechten Unterarm (Vena cephalica).

Bei der KG wurden nur periphervenös gewonnene Proben asserviert.

#### *Arterieller Katheter*

Eine arterielle Kanüle (LeaderCath®, Vygon, 115/09, 20G, 8cm, 0,6-0,9mm) wurde in der LCI-Gruppe am Tag der Untersuchung vor Durchführung der Angiographie unter den üblichen Kautelen in die linke Arteria radialis platziert.

#### *Blutentnahmen/Asservate*

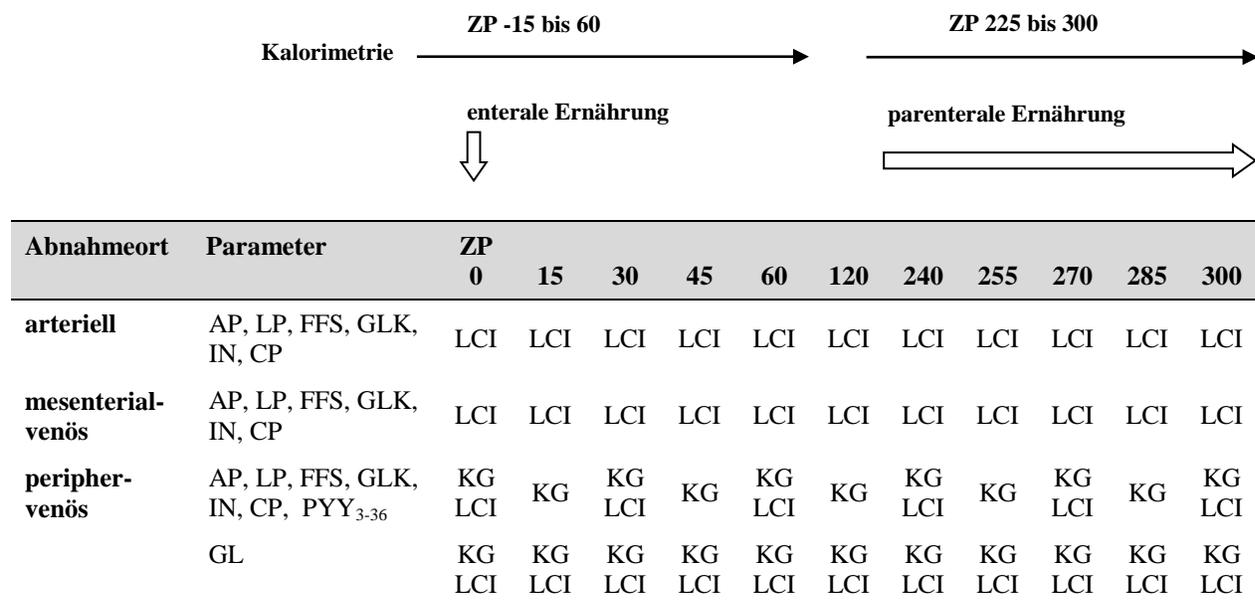
Unter fortwährender Dokumentation des klinischen und hämodynamischen Zustandes des Patienten erfolgten im weiteren Verlauf Blutentnahmen zu folgenden Zeitpunkten: vor Gabe der enteralen Ernährung zur Bestimmung der Ausgangswerte (ZP min. 0) sowie zu den ZP min. 15, 30, 45, 60, 120, 240, 255, 270, 285 und 300. Bei der LCI-Gruppe erfolgte periphervenös nur jede zweite Entnahme, um den Blutverlust zu minimieren (Zeitplan siehe Abbildung 3).

Vor der Probengewinnung wurden zunächst etwa 3 ml Flüssigkeit aus dem jeweiligen Katheter aspiriert und verworfen. Anschließend erfolgte die Entnahme der Untersuchungsproben in der Reihenfolge 1. arteriell, 2. mesenterialvenös und 3. periphervenös. Zur Bestimmung der Parameter AP, LP, freie Fettsäuren (FFS), Glukose (GL), Glukagon (GLK), Insulin (IN) und C-Peptid (CP) wurden 10 ml Serum benötigt (10 ml Monovette S, Sarstedt, 51588 Nümbrecht), für PYY weitere 5 ml EDTA-Blut (5 ml Monovette KE, Sarstedt, 51588 Nümbrecht), die zuvor mit 2000IE Aprotinin (Trasylol®, Antifibrinolytikum) versetzt wurden.

Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Abnahme auf Eis gelagert. Die EDTA-Monovette wurde unverzüglich bei 3000 rpm und 4°C zentrifugiert und der Plasma-Überstand in 4 x 500µl-Portionen aliquotiert.

Die Serum-Monovette wurde zunächst 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert und anschließend wie beschrieben verarbeitet.

Bis zur weiteren Analytik wurden sämtliche Proben bei -80°C gelagert.



**Abbildung 3:** Versuchsablauf mit Darstellung der Zeitpunkte (ZP in min.) für: Blutentnahmen, Kalorimetrie-Messungen und Ernährungsapplikation

#### 4.2.5 Analytische Methodik

Die Bestimmung von AP, LP, FFS, GLK und CP erfolgte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe der endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Hochschule Hannover.

GL wurde in der Universitätsmedizin Charité Berlin (Campus Virchow) im Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie unter der Leitung von Dr. Bernardino Gonzales gemessen.

IN wurde in der Arbeitsgruppe Dr. Oliver Blankensteins in der endokrinologischen Abteilung der Charité bestimmt.

PYY<sub>3-36</sub> analysierte die Arbeitsgruppe von Dr. Peter Nowotny in Wien.

### *Glukose*

Mittels UV-Test (Glucose HK Gen.3-In-vitro-Test, Roche/Hitachi cobas c-Systeme, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, FRG) wurde GL gemessen.

Bei dem Testprinzip handelt es sich um eine enzymatische Referenzmethode mit Hexokinase. Diese katalysiert die Phosphorylierung von GL durch ATP zu GL-6-Phosphat.

Nach Zugabe von NADP wird GL-6-Phosphat durch die GL-6-Phosphatdehydrogenase zu Glukonat-6-Phosphat oxidiert. Das während der Reaktion gebildete NADPH wird photometrisch gemessen und ist direkt proportional zur Glukosekonzentration. Der Messbereich liegt bei 0,11 – 41,6 mmol/l (79).

### *Insulin*

IN wurde mittels Fluoroimmunoassay bestimmt (AutoDELFLIA Insulin kit, automatic immunoassay system, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA, USA).

Es handelt sich hierbei um einen zweiseitigen, fluorometrischen Festphasentest nach dem direkten Sandwichprinzip. Die Wells der Mikrotiterplatte sind mit monoklonalen Antikörpern gegen eine separate Antigen determinante des IN-Moleküls beschichtet und bilden die Festphase. Des Weiteren enthält der Assay Europium-markierte Antikörper gegen eine zweite separate Antigen determinante des IN-Moleküls. Humanes IN, das in Standards, Kontrollen und im Patientenserum enthalten ist, wird an der Festphase gebunden. Nach Zugabe der Europium-markierten Antikörper binden diese an die zweite, noch freie Antigen determinante des IN-Moleküls und bilden einen Sandwichkomplex. Durch Zugabe einer Enhancement-Lösung werden Europiumionen von den markierten Antikörpern abgespalten; die Europiumionen bilden daraufhin mit den Komponenten der Enhancement-Lösung hochfluoreszente Chelatkomplexe. Die Fluoreszenz jedes Wells wird gemessen und ist direkt proportional zur IN-Konzentration der Probe. Der Referenzbereich liegt bei 2,8 – 20 mU/L (bei Nüchtern-BE), der Messbereich bei 5,16 – 174 mU/L (80).

### *C-Peptid*

CP wurde mittels C-Peptide-ELISA des Herstellers Merckodia (Uppsala, Schweden) gemessen.

Bei diesem Testverfahren handelt es sich um einen enzymatischen, zweiseitigen Immunoassay mit einer Festphase, dessen Prinzip auf der bei „IN“ beschriebenen direkten Sandwich-Technik basiert, bei der zwei monoklonale Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen im Insulinmolekül gerichtet sind. Während der Inkubation reagiert das CP in der Probe mit Anti-CP-Antikörpern, welche auf der Mikrotiterplatte gebunden sind. Nach der Waschung wird den Anti-CP-Antikörpern Peroxidasekonjugat zugefügt und dieser Komplex nach einer zweiten Inkubation nochmals gewaschen, um die ungebundenen, enzymatisch gekennzeichneten Antikörper zu entfernen. Das gebundene Konjugat wird durch 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine sichtbar gemacht, anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Säure gestoppt. Der dadurch erhaltene colometrische Endpunkt kann spektrophotometrisch abgelesen werden. Die Nachweisgrenze liegt bei 15 pmol/L (0,045 µg/L) (81).

### *Glukagon*

Zur quantitativen Bestimmung von GLK wurde ein sequenzieller Radioimmuno-Assay verwandt (Glukagon Doppelantikörper-RIA, SIEMENS Healthcare Diagnostics Inc., Camberley, UK).

Nach Vorinkubation der zu analysierenden Probe mit dem Anti-Glukagon-Antikörper konkurriert das radioaktiv (<sup>125</sup>I) markierte GLK mit dem GLK in der Probe um eine limitierte Zahl von Antikörperbindungsstellen. Nach einer definierten Inkubationszeit werden die gebundenen Komponenten von den freien getrennt und die Antikörper-gebundene Fraktion präzipitiert und gemessen. Die Konzentrationen werden an einer Standardkurve abgelesen. Der Messbereich für diesen Test liegt bei 25 – 500 pg/ml (82).

### *Freie Fettsäuren*

Die FFS wurden mit einem enzymatischen Farbttest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von FFS im Serum bestimmt (Wako NEFA-HR(2)-Test, Wako chemicals GmbH, Neuss).

Das Messprinzip basiert auf einer enzymatischen Methode mit 3-Methyl-N-Ethyl-N-(β-Hydroxyethyl)-Anilin (MEHA) als violette Farbstoff. Unveresterte Fettsäuren in der Probe werden durch Acyl-CoA-Synthetase zu Acyl-CoA, AMP und Phosphorsäure umgesetzt unter Mitwirkung von Co-Enzym A und Adenosin-5-Triphosphat-Dinatriumsalz. Es entsteht Acyl-CoA, das unter

Einwirkung von Acyl-CoA-Oxidase zu 2,3-trans-Enoyl-CoA und Wasserstoffperoxid umgewandelt wird. In Anwesenheit von Peroxidase wird unter Einwirkung von 3-Methyl-N-Ethyl-N-( $\beta$ -Hydroxyethyl)-Anilin (MEHA) und 4-Aminoantipyrin (4-AA) durch oxidative Kupplung ein blau-violetter Farbkomplex gebildet. Durch die Messung der Absorption der blau-violetten Farbe kann die Konzentration der freien Fettsäuren mit Hilfe einer Kalibrationskurve bestimmt werden.

Der Meßbereich liegt bei 0,01 - 4,00 mEq/l (bei Anwendung der Standard-Verfahren) (83).

### *Adiponektin*

Ap wurde mittels Radioimmuno-Assay (RIA) bestimmt (Human adiponectin RIA-Kit, LINCO Research Inc., St. Charles, Missouri, USA).

Das Prinzip des RIA basiert auf einer Technik, bei der ein radioaktiv markiertes Antigen (Tracer) in definierter Konzentration mit einer ebenfalls definierten Menge Antiserum inkubiert wird. Wird anschließend das unmarkierte, zu ermittelnde Antigen hinzugefügt, konkurrieren Tracer und unmarkiertes Antigen um die limitierten Bindungsplätze des Antikörpers. Je höher die Konzentration des unmarkierten Antikörpers, desto weniger markierter Tracer kann die Bindungsplätze besetzen. Anschließend werden gebundener und freier Tracer separiert und die jeweiligen Werte erfasst; mittels Kalibration bzw. Standardkurve können daraufhin die entsprechenden Werte für das gesuchte unmarkierte Antigen ermittelt werden.

Die Untergrenze für Ap-Messwerte, die mit diesem Assay gemessen werden können, liegt bei 2 ng/ml (84).

### *Leptin*

LP wurde ebenfalls mittels RIA gemessen; der zur Anwendung gekommene Assay wurde von der endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt (85). Hierbei fungieren die C-terminalen und N-terminalen Leptinfragmente als Tracer, wobei das C-terminale Fragment natürlicherweise einen Tyrosin-Rest enthält, der eine einfache radioaktive Markierung ermöglicht. Für diesen Zweck wird im N-terminalen Fragment die Aminosäure 25 (Glycin) mit Tyrosin ausgetauscht.

Die erforderlichen polyklonalen Antikörper wurden in Hasen generiert und in einer Verdünnung von 1:1500 (C-terminales Leptinfragment) bzw. 1:2000 (N-terminales Leptinfragment) verwendet.

### *Peptid YY<sub>3-36</sub>*

PYY<sub>3-36</sub> wurde mittels RIA analysiert (Test „PYY-67HK“, LINCO Research, St. Charles, Missouri, USA); das Testprinzip wurde bereits erläutert (siehe “Adiponektin”).

Das im Gastrointestinaltrakt synthetisierte Hormon Peptid YY<sub>3-36</sub> liegt zirkulierend in zwei Formen vor (PYY<sub>1-36</sub> und PYY<sub>3-36</sub>); der im Test verwandte Antikörper ist spezifisch für die 3-36-Form, die bei Gesunden einen Total-PYY-Anteil von 40% (nüchtern) bzw. 54% (postprandial) einnimmt (46).

Zur Analyse der PYY<sub>3-36</sub>-Werte werden <sup>125</sup>I-markiertes PYY sowie PYY<sub>3-36</sub>-Antiserum verwendet. Der mit diesem Testverfahren niedrigste messbare Wert für PYY<sub>3-36</sub> liegt bei 20 pg/ml (86).

#### **4.2.6 Statistik**

Unmittelbar nach Durchführung der Untersuchungen wurden sämtliche erhobene Daten der Patienten und der KG in eine Datenbank (Microsoft Excel®) übernommen. Für die statistischen Analysen wurde das Programm SPSS V17.0 (SPSS Inc.®, Chicago, IL, USA) verwendet.

Zur Beschreibung der Patienten wurden Verfahren der deskriptiven Statistik angewandt. Stetige Daten wurden in Mittelwert und  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Der *Kolmogorov-Smirnov-Test* zur Überprüfung auf Normalverteilung ergab, dass die zu analysierenden Parameter nicht normalverteilt waren. Daher erfolgte der Vergleich zwischen den Gruppen LCI und KG von stetigen Parametern mittels *Mann-Whitney-U-Test*.

Für die LCI-Gruppe wurden zudem Werte aus drei Strombetten verglichen (multiple Paarvergleiche). Diese Parameter wurden zunächst global mittels *Friedman-Test* verglichen und anschließend in einem zweiten Schritt mittels *Wilcoxon-Rangsummentest* analysiert mit dem Ziel, die sich konkret voneinander unterscheidenden Parameter zu detektieren.

Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant erachtet. Bei einem Vergleich von drei Gruppen wurde das Signifikanzniveau entsprechend auf  $p < 0,017$  adjustiert (*Bonferroni-Methode* zur Neutralisation der Alphafehler-Kumulierung).

## 5 Ergebnisse

Für die Studie wurden zehn Patienten mit LCI und TIPSS im kompensierten Zustand sowie zehn gesunde Kontrollprobanden, gematched nach Alter und BMI, eingeschlossen. Sämtliche Untersuchungen und Probenentnahmen konnten, wie im Versuchsprotokoll vorgesehen, an allen Patienten sowie Kontrollpersonen durchgeführt und ohne Komplikationen abgeschlossen werden.

**Tabelle 5:** Charakteristika der untersuchten Gruppen (LCI und KG)

Parameter	LCI (n=10)	KG (n=10)	p-Wert
männlich/weiblich	8/2	8/2	-
Alter (Jahre)	48 ± 10	43 ± 9	0,256
Größe (cm)	175 ± 10	180 ± 8	0,226
Gewicht (kg)	78,5 ± 7,6	85,3 ± 9,6	0,064
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 2,9	26,3 ± 3,5	0,733
Child-Pugh-Stadium (A/B/C)	9/1/0	keine Zirrhose	-

LCI=Leberzirrhose, KG=Kontrollgruppe; Werte angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung

### 5.1 Metabolische Charakterisierung

#### 5.1.1 Basisparameter (Nüchternwerte vor Versuchsbeginn), HOMA-Index

Die vor Versuchsbeginn bestimmten Routineparameter Blutbild (Hämatokrit, Hämoglobin, MCV, Thrombozyten, Leukozyten), Retentionsparameter (Harnstoff, Kreatinin), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Chlorid) sowie Gesamteiweiß, Albumin, Elektrophorese und Cholinesterase weisen keine signifikanten Abweichungen im Sinne der Ein- bzw. Ausschlusskriterien auf.

Bilirubin zeigt sich in der LCI-Gruppe im Mittelwert im Vergleich zur KG signifikant erhöht.

Die Thromboplastinzeit (TPZ) ist in der LCI-Gruppe signifikant erniedrigt.

Der HOMA-Index ergibt für acht von zehn Patienten der LCI-Gruppe pathologische Werte, die KG hingegen weist normale IN- und GL-Nüchternparameter auf.

Bei den mittels BIA erhobenen Daten fällt eine verminderte BCM in der LCI-Gruppe auf.

**Tabelle 6:** Relevante Basisparameter der LCI-Gruppe und der KG

Parameter	LCI	KG	p-Wert
Insulin ( $\mu\text{IU/l}$ )	$18 \pm 11$	$6 \pm 4$	<b>0,016</b>
Glukose (mg/dl)	$83 \pm 15$	$76 \pm 8$	0,063
HOMA-Index	$3,6 \pm 2,2$	$1,6 \pm 0,9$	<b>0,016</b>
ALAT (U/l)	$22 \pm 8$	$21 \pm 6$	0,807
ASAT (U/l)	$29 \pm 14$	$36 \pm 10$	0,197
Bilirubin (mg/dL)	$1,4 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,3$	<b>0,003</b>
TPZ (%)	$68 \pm 11$	$89 \pm 1$	<b>&lt;0,001</b>
Cholesterin (mg/dL)	$199 \pm 11$	$203 \pm 31$	0,786
Fettmasse (kg)	$18 \pm 8$	$20 \pm 8$	0,773
Fettfreie Masse (LBM) (kg)	$60 \pm 12$	$66 \pm 8$	0,441
Körperzellmasse (BCM) (kg)	$29 \pm 5$	$35 \pm 5$	<b>0,027</b>

Werte angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung; LBM=Lean body mass; BCM=Body cell mass.

### 5.1.2 Kalorimetrie

#### *Gasaustausch*

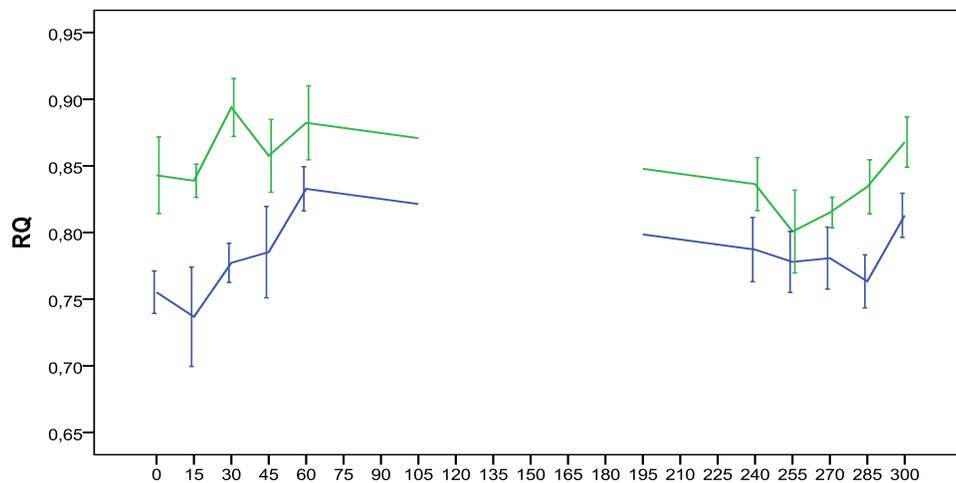
Zu keinem ZP zeigen sich für die Kohlendioxidproduktion ( $\text{VCO}_2$ ) signifikant unterschiedliche Werte in beiden Gruppen. Für den Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2$ ) weist die LCI-Gruppe tendenziell erhöhte Werte im Vergleich zur KG auf, davon zu den ZP min. 30, 255 und 270 signifikant.

Die aus den beiden Parametern ermittelten Werte für den Respiratorischen Quotienten (RQ) zeigen sich zu sämtlichen neun Mess-ZP in der LCI-Gruppe erniedrigt, davon zu sechs ZP (min. 0, 15, 30, 240, 255, 300) signifikant (siehe auch Abbildung 4).

**Tabelle 7:** Gasaustausch in der LCI-Gruppe und KG im Versuchsverlauf

ZP	0	15	30	45	60	120	240	255	270	285	300
<b>Kohlendioxidproduktion (<math>VCO_2</math>, ml/min)</b>											
LCI	200,1 ±15,0	208,3 ±19,0	223,0 ±17,0	225,8 ±20,3	226,1 ±24,5	215,6 ±39,4	209,9 ±28,8	206,4 ±24,0	220,9 ±28,8	205,0 ±28,4	218,5 ±30,3
KG	203,6 ±20,0	211,1 ±33,0	218,7 ±34,2	220,2 ±38,0	224,3 ±43,7	214,3 ±36,3	208,6 ±23,8	204,6 ±25,3	194,6 ±26,3	210,7 ±28,0	225,5 ±26,9
<i>p</i> -Wert	0,450	0,199	0,568	0,374	0,325	0,880	1,0	0,940	0,070	0,545	0,510
<b>Sauerstoffverbrauch (<math>VO_2</math>, ml/min)</b>											
LCI	264,9 ±24,8	287,7 ±38,0	286,9 ±6,8	290,3 ±27,6	272,1 ±31,96	273,0 ±35,7	278,3 ±47,3	271,7 ±30,9	282,4 ±25,0	259,5 ±44,2	268,9 ±36,0
KG	243,7 ±33,2	263,4 ±37,5	245,8 ±36,8	257,5 ±38,2	255,0 ±47,2	253,6 ±29,7	252,6 ±29,7	241,0 ±37,9	238,6 ±29,0	250,3 ±30,8	259,7 ±25,3
<i>p</i> -Wert	0,112	0,174	<b>0,022</b>	0,110	0,508	0,290	0,226	<b>0,034</b>	<b>0,002</b>	0,762	0,63
<b>Respiratorischer Quotient (RQ)</b>											
LCI	0,75 ±0,04	0,73 ±0,10	0,77 ±0,04	0,78 ±0,09	0,83 ±0,05	0,78 ±0,10	0,75 ±0,06	0,76 ±0,06	0,78 ±0,07	0,79 ±0,09	0,81 ±0,05
KG	0,84 ±0,09	0,84 ±0,03	0,89 ±0,07	0,57 ±0,08	0,88 ±0,08	0,84 ±0,05	0,82 ±0,05	0,85 ±0,07	0,81 ±0,03	0,84 ±0,05	0,87 ±0,05
<i>p</i> -Wert	<b>0,019</b>	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>	0,062	0,145	0,082	<b>0,034</b>	<b>0,013</b>	0,406	0,082	<b>0,034</b>

$VCO_2/VO_2$ -Werte in ml/Minute, angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.



**Abbildung 4:** RQ-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken ± ein Standardfehler.

### Ruheenergieumsatz (REE)

Aus den gemessenen Parametern  $VO_2$  und  $VCO_2$  ermittelt sich die REE. Die nach WEIR kalorimetrisch gemessenen Werte zeigen sowohl in der LCI-Gruppe als auch in der KG einen signifikanten Unterschied zu den initial nach HARRISON & BENEDICT (H&B) kalkulierten Werten (LCI: REE nach H&B=1657±173,1 kcal/d vs. REE n. WEIR=1769±160,67 kcal/d und KG: REE nach H&B=1799±191,6 kcal/d vs. REE n. WEIR=1694±257,94 kcal/d).

Nur die gemessenen REE-Werte nach WEIR betrachtend, finden sich im gesamten Zeitverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Korreliert man die REE der LCI-Gruppe mit der BCM, ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCI-Patienten und der KG mit höheren REE/BCM-Werten in der Patientengruppe nachweisbar ( $64,5 \pm 11,9$  kcal/d (LCI) versus  $50,2 \pm 7,2$  kcal/d (KG);  $p < 0,05$ ).

**Tabelle 8:** REE (kalorimetrisch gemessen nach WEIR) in der LCI-Gruppe und KG im Versuchsverlauf

ZP	0	15	30	45	60	240	255	270	285	300
LCI	1769 ±161	1871 ±158	1937 ±182	1961 ±162	1873 ±210	1801 ±222	1792 ±197	1802 ±212	1877 ±186	1799 ±281
KG	1694 ±258	1800 ±210	1807 ±329	1764 ±286	1756 ±331	1759 ±269	1779 ±224	1695 ±184	1822 ±265	1810 ±179
p-Wert	0,278	0,604	0,315	0,136	0,436	0,888	1,000	0,541	0,815	0,888

REE nach WEIR in kcal/d; angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

## 5.2 Vergleich der Freisetzung relevanter Neuropeptide der Energiehomöostase in der LCI-Gruppe im Vergleich zur KG

Da in der KG sämtliche Parameter nur periphervenös bestimmt wurden, beziehen sich in diesem Abschnitt alle Ergebnisse und Grafiken auf die periphervenösen Strombetten beider Gruppen.

GL wurde periphervenös in beiden Gruppen (LCI und KG) zu allen elf Abnahmezeitpunkten bestimmt. Alle weiteren Parameter, auf die in Abschnitt 4.2. eingegangen wird, wurden nur in der KG zu elf ZP abgenommen, in der LCI-Gruppe selektiv zu sechs ZP (min. 0, 30, 60, 240, 270 und 300; siehe auch Abb. 3). Die Einzelwerte und Signifikanzniveaus sind in Tabelle 10 aufgeführt.

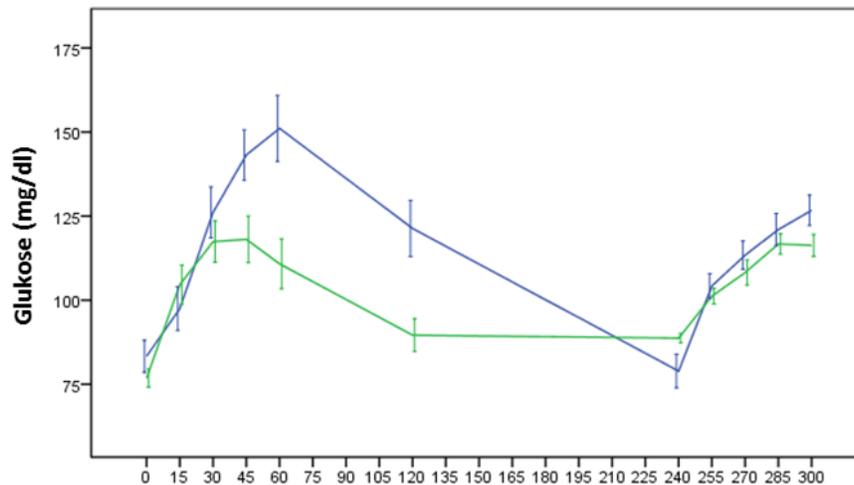
### 5.2.1 Glukose

Die GL-Werte zeigen sich in der LCI-Gruppe im Vergleich zur KG tendenziell erhöht (zu acht/elf Zeitpunkten; davon zu den ZP min. 0, 45, 60 und 120 signifikant. Siehe auch Abbildung 5).

**Tabelle 9:** Periphervenöse GL-Werte im Versuchsverlauf in LCI-Gruppe und KG

ZP	0	15	30	45	60	120	240	255	270	285	300
LCI	83,3 ±15,1	97,5 ±20,6	126,1 ±24,3	143,2 ±23,6	151,1 ±31,1	121,3 ±25,0	78,9 ±15,8	104,2 ±11,7	113,4 ±13,3	121,0 ±15,2	126,7 ±14,3
KG	76,8 ±8,4	104,6 ±18,5	117,4 ±18,5	118,1 ±22,0	110,8 ±23,6	89,6 ±15,4	88,7 ±4,5	101,2 ±7,3	108,2 ±11,8	116,7 ±9,6	116,3 ±10,3
<i>p</i> -Wert	<b>0,019</b>	0,344	0,384	<b>0,026</b>	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>	0,082	0,495	0,324	0,676	0,075

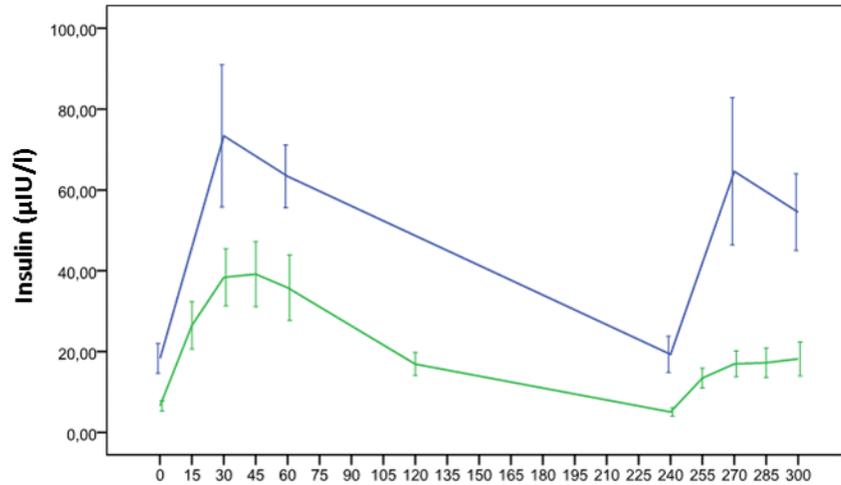
GL-Werte in mg/dl, angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.



**Abbildung 5:** GL-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken ± ein Standardfehler.

### 5.2.2 Insulin

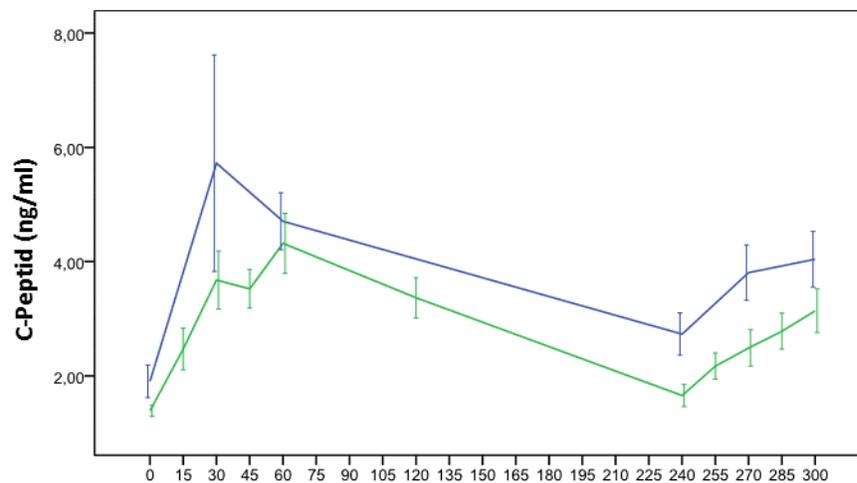
Die IN-Werte zeigen sich in der LCI-Gruppe im Vergleich zur KG bis auf ZP min. 30 zu sämtlichen Abnahme-ZP signifikant erhöht.



**Abbildung 6:** IN-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken  $\pm$  ein Standardfehler.

### 5.2.3 C-Peptid

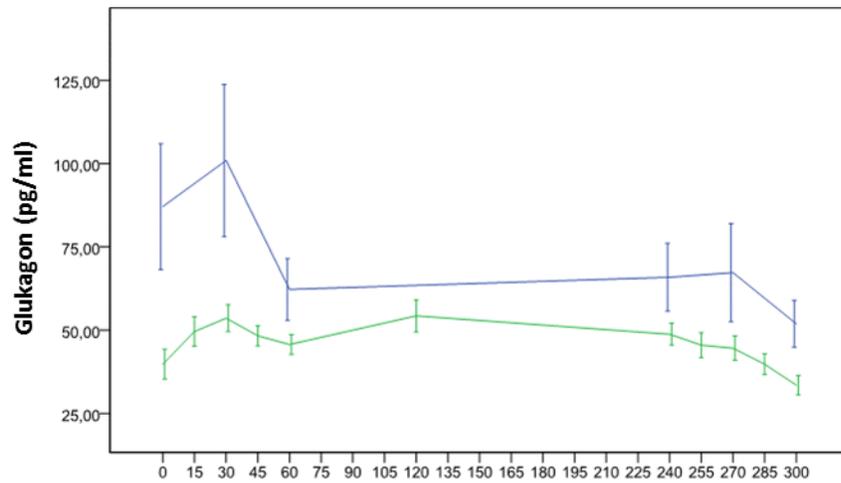
In der LCI-Gruppe zeigen sich für CP tendenziell erhöhte Werte im Vergleich zur KG (signifikant zu ZP min. 240).



**Abbildung 7:** CP-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken  $\pm$  ein Standardfehler.

## 5.2.4 Glukagon

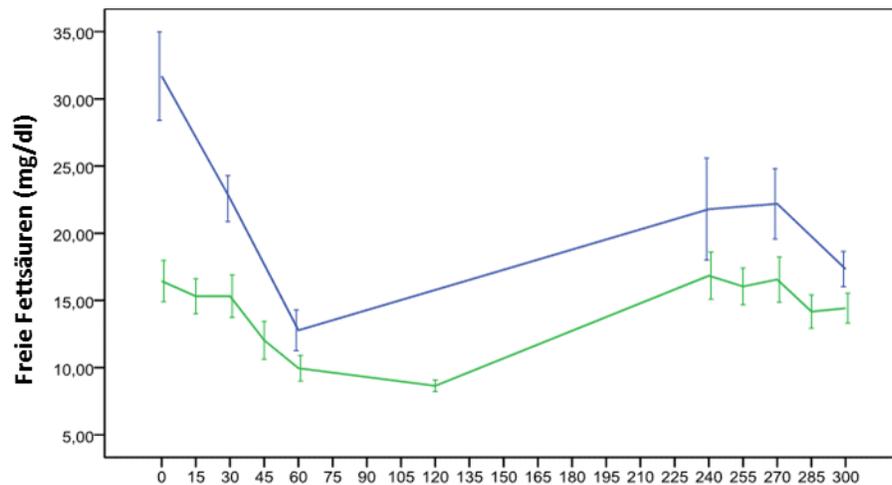
GLK zeigt sich in der LCI-Gruppe tendenziell erhöht (davon zu ZP min. 0 und 300 signifikant).



**Abbildung 8:** GLK-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken  $\pm$  ein Standardfehler.

## 5.2.5 Freie Fettsäuren (FFS)

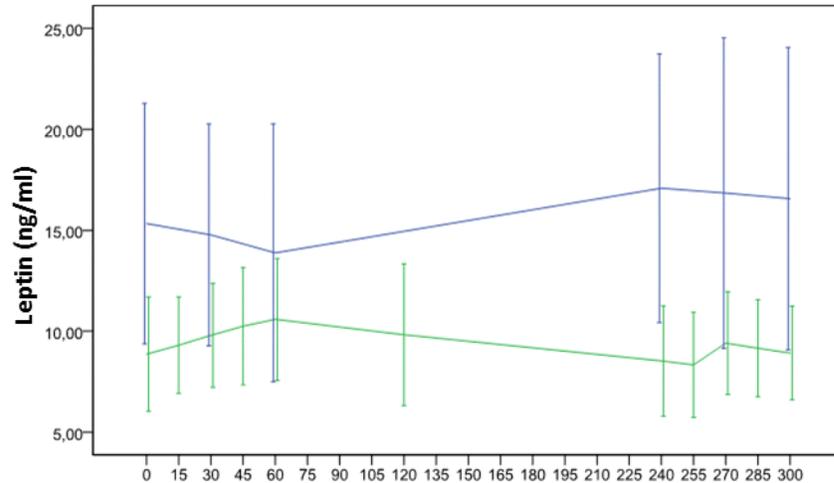
In der LCI-Gruppe zeigen die FFS einen Trend zu höheren Werten als in der Kontrollgruppe, davon zu zwei ZP signifikant (ZP min. 0 und 30).



**Abbildung 9:** FFS-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken  $\pm$  ein Standardfehler.

### 5.2.6 Leptin

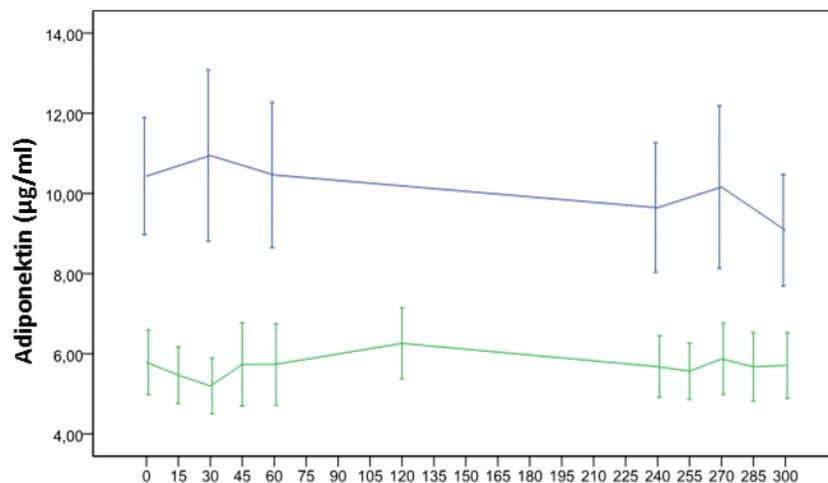
LP zeigt tendenziell erhöhte Parameter im Vergleich zur KG, allerdings ohne Signifikanz in der statistischen Auswertung.



**Abbildung 10:** LP-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken  $\pm$  ein Standardfehler.

### 5.2.7 Adiponektin

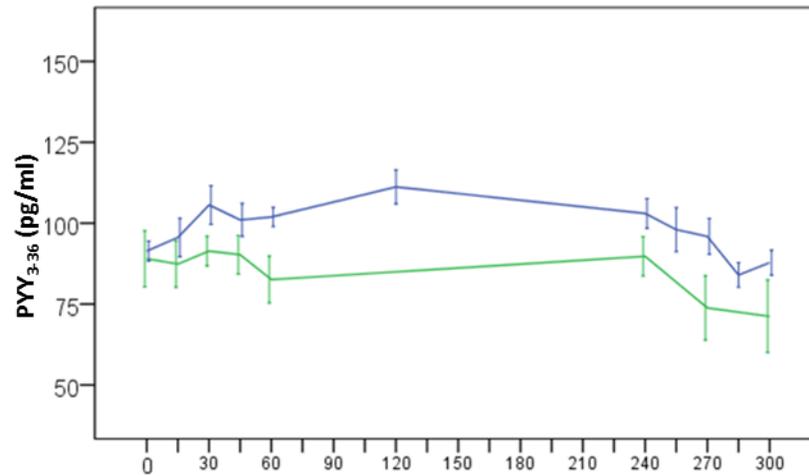
Ap weist in der LCI-Gruppe zu fünf von sechs Abnahmezeitpunkten signifikant höhere Werte auf als die KG (Ausnahme: min. 270).



**Abbildung 11:** Ap-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken  $\pm$  ein Standardfehler.

### 5.2.8 Peptid YY<sub>3-36</sub>

PYY<sub>3-36</sub> zeigt in der LCI-Gruppe tendenziell niedrigere Werte als in der KG (zu ZP min. 60 signifikant).



**Abbildung 12:** PYY<sub>3-36</sub>-Werte in der LCI-Gruppe (—) und KG (—) im Versuchsverlauf. Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken ± ein Standardfehler.

**Tabelle 10:** Peripherenöse Neuropeptidkonzentrationen in der LCI-Gruppe und KG im Vergleich

ZP	0	15	30	45	60	120	240	255	270	285	300
<b>Insulin (<math>\mu\text{U/l}</math>)</b>											
LCI	18,3 $\pm$ 1,6	-	73,3 $\pm$ 55,5	-	77,6 $\pm$ 50,1	-	19,3 $\pm$ 13,4	-	66,1 $\pm$ 53,3	-	61,3 $\pm$ 42,8
KG	6,5 $\pm$ 4,0	26,5 $\pm$ 18,4	38,4 $\pm$ 22,2	39,1 $\pm$ 25,4	35,8 $\pm$ 25,6	16,9 $\pm$ 9,0	5,0 $\pm$ 3,3	13,4 $\pm$ 7,7	16,9 $\pm$ 10,2	17,3 $\pm$ 11,4	18,2 $\pm$ 13,3
<i>p</i>	<b>0,016</b>	-	<b>0,131</b>	-	<b>0,016</b>	-	<b>0,001</b>	-	<b>0,002</b>	-	<b>0,002</b>
<b>C-Peptid (ng/ml)</b>											
LCI	1,9 $\pm$ 0,9	-	5,7 $\pm$ 5,9	-	4,7 $\pm$ 1,6	-	2,7 $\pm$ 1,1	-	3,6 $\pm$ 1,6	-	4,0 $\pm$ 1,5
KG	1,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 1,5	3,5 $\pm$ 1,0	4,3 $\pm$ 1,6	3,4 $\pm$ 1,0	1,6 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 1,0	3,1 $\pm$ 1,0
<i>p</i>	<b>0,141</b>	-	<b>0,514</b>	-	<b>0,762</b>	-	<b>0,022</b>	-	<b>0,126</b>	-	<b>0,135</b>
<b>Glukagon (pg/ml)</b>											
LCI	87,0 $\pm$ 56,6	-	91,0 $\pm$ 71,8	-	62,2 $\pm$ 27,7	-	65,9 $\pm$ 30,5	-	67,3 $\pm$ 44,2	-	51,8 $\pm$ 20,9
KG	39,8 $\pm$ 14,2	49,6 $\pm$ 14,0	53,6 $\pm$ 12,7	48,3 $\pm$ 9,5	45,7 $\pm$ 9,3	54,3 $\pm$ 15,2	48,8 $\pm$ 10,5	45,5 $\pm$ 11,8	44,6 $\pm$ 11,5	39,8 $\pm$ 10,0	33,5 $\pm$ 9,1
<i>p</i>	<b>0,014</b>	-	<b>0,198</b>	-	<b>0,191</b>	-	<b>0,326</b>	-	<b>0,141</b>	-	<b>0,050</b>
<b>Freie Fettsäuren (mg/dl)</b>											
LCI	31,7 $\pm$ 10,4	-	22,6 $\pm$ 5,4	-	12,8 $\pm$ 4,7	-	21,8 $\pm$ 12	-	22,1 $\pm$ 8,2	-	17,3 $\pm$ 4,1
KG	16,4 $\pm$ 4,9	15,3 $\pm$ 4,1	15,3 $\pm$ 5,0	12,0 $\pm$ 4,4	10,0 $\pm$ 3,0	8,6 $\pm$ 1,3	16,8 $\pm$ 5,5	16,0 $\pm$ 4,3	16,5 $\pm$ 5,3	14,1 $\pm$ 3,4	14,4 $\pm$ 3,5
<i>p</i>	<b>0,002</b>	-	<b>0,008</b>	-	<b>0,112</b>	-	<b>0,307</b>	-	<b>0,130</b>	-	<b>0,151</b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>											
LCI	15,3 $\pm$ 18,8	-	14,7 $\pm$ 17,3	-	14,9 $\pm$ 18,3	-	17,0 $\pm$ 21,0	-	16,8 $\pm$ 19,8	-	16,7 $\pm$ 19,4
KG	8,9 $\pm$ 8,5	9,3 $\pm$ 7,6	9,8 $\pm$ 8,1	10,2 $\pm$ 9,1	10,6 $\pm$ 9,5	9,8 $\pm$ 9,9	8,5 $\pm$ 8,1	8,3 $\pm$ 7,8	9,4 $\pm$ 8,0	9,2 $\pm$ 7,6	8,9 $\pm$ 7,3
<i>p</i>	<b>0,327</b>	-	<b>0,495</b>	-	<b>0,545</b>	-	<b>0,165</b>	-	<b>0,290</b>	-	<b>0,290</b>
<b>Adiponektin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>											
LCI	10,4 $\pm$ 4,6	-	10,9 $\pm$ 6,8	-	10,5 $\pm$ 5,7	-	9,6 $\pm$ 5,1	-	10,1 $\pm$ 6,4	-	9,0 $\pm$ 4,4
KG	5,8 $\pm$ 2,5	5,5 $\pm$ 2,2	5,2 $\pm$ 2,2	5,7 $\pm$ 3,3	5,7 $\pm$ 3,2	6,2 $\pm$ 2,8	5,7 $\pm$ 2,4	5,6 $\pm$ 2,2	5,8 $\pm$ 2,8	5,7 $\pm$ 2,7	5,7 $\pm$ 2,6
<i>p</i>	<b>0,016</b>	-	<b>0,008</b>	-	<b>0,028</b>	-	<b>0,041</b>	-	<b>0,082</b>	-	<b>0,034</b>
<b>Peptid YY<sub>3-36</sub> (pg/ml)</b>											
LCI	89,0 $\pm$ 25,0	87,4 $\pm$ 20,0	91,4 $\pm$ 13,0	90,2 $\pm$ 17,0	80,0 $\pm$ 19,0	-	89,8 $\pm$ 17,0	-	73,8 $\pm$ 22,0	-	71,2 $\pm$ 25,0
KG	91,4 $\pm$ 10,0	95,6 $\pm$ 19,0	105,6 $\pm$ 19,0	101,0 $\pm$ 17,0	101,9 $\pm$ 9,0	111,2 $\pm$ 17,0	103,0 $\pm$ 14,0	98,0 $\pm$ 21,0	95,9 $\pm$ 18,0	84,0 $\pm$ 12,0	87,8 $\pm$ 12,0
<i>p</i>	<b>0,829</b>	<b>0,460</b>	<b>0,122</b>	<b>0,274</b>	<b>0,012</b>	-	<b>0,167</b>	-	<b>0,055</b>	-	<b>0,310</b>

Parameter angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

### 5.3 Freisetzungskinetik aus dem intestinalen und peripheren Gewebe in der LCI-Gruppe

Da von der Kontrollgruppe nur periphervenöse Parameter erhoben wurden, bezieht sich dieser Abschnitt selektiv auf die Gruppe der LCI-Patienten. In dieser Gruppe wurden Werte aus drei Strombetten zu elf (arteriell, mesenterialvenös) bzw. sechs (periphervenös) ZP bestimmt, auf deren Vergleich hier in Hinblick auf obige Fragestellung eingegangen werden soll.

#### 5.3.1 Insulin

Über den gesamten Versuchsverlauf findet sich die höchste Konzentration von IN im mesenterialvenösen Strombett, die niedrigste im periphervenösen.

**Tabelle 11:** Strombettenvergleich der IN-Konzentration

ZP	arteriell	periphervenös	mesenterialvenös
0	18,1 ± 11,3	18,3 ± 11,6	20,1 ± 12,2
15	51,7 ± 45,3	-	65,9 ± 50,0
30	79,7 ± 67,1	73,4 ± 55,5	79,8 ± 50,4
45	86,9 ± 58,2	-	88,2 ± 43,9
60	80,5 ± 48,9	77,6 ± 50,1	88,4 ± 43,7
120	70,2 ± 49,1	-	108,5 ± 91,2
240	22,1 ± 14,8	19,3 ± 13,4	26,4 ± 26,4
255	48,4 ± 51,9	-	95,4 ± 102,5
270	69,7 ± 61,7	66,2 ± 53,2	121,2 ± 107,0
285	67,5 ± 49,8	-	110,5 ± 83,4
300	63,0 ± 40,8	61,3 ± 42,9	92,4 ± 52,5

IN-Konzentration ( $\mu\text{U/l}$ ) in drei Strombetten im Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

Im Strombettenvergleich finden sich zudem jeweils zu zwei (unterschiedlichen) ZP signifikante Konzentrationsunterschiede.

**Tabelle 12:** Statistischer Vergleich der IN-Konzentration in den Strombetten

ZP	mesenterialvenös vs. periphervenös	mesenterialvenös vs. arteriell	periphervenös vs. arteriell
0	ns	ns	ns
15	-	ns	-
30	ns	ns	ns
45	-	ns	-
60	ns	ns	<b>0,047</b>
120	-	ns	-
240	ns	ns	<b>0,012</b>
255	-	<b>0,028</b>	-
270	<b>0,025</b>	<b>0,025</b>	ns
285	-	ns	-
300	<b>0,036</b>	ns	ns

IN-Konzentration aus drei Strombetten im statistischen Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); Zeitpunkt (ZP) in Minuten. p-Werte (Wilcoxon-Test), ns=nicht signifikant. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

### 5.3.2 C-Peptid

**Tabelle 13:** Strombettenvergleich der CP-Konzentration

ZP	arteriell	periphervenös	mesenterialvenös
0	1,92 ± 0,89	1,91 ± 0,90	2,06 ± 0,98
15	2,84 ± 1,51	-	3,52 ± 1,82
30	3,87 ± 1,40	5,72 ± 5,91	4,18 ± 1,68
45	4,45 ± 1,46	-	4,81 ± 1,57
60	4,75 ± 1,44	4,71 ± 1,58	4,98 ± 1,85
120	5,80 ± 1,26	-	7,50 ± 2,76
240	2,83 ± 1,11	3,73 ± 1,18	3,79 ± 1,40
255	3,96 ± 1,79	-	6,00 ± 2,92
270	3,93 ± 1,68	3,62 ± 1,59	5,16 ± 2,86
285	4,56 ± 1,98	-	6,78 ± 2,52
300	3,93 ± 1,49	4,04 ± 1,46	4,29 ± 1,99

CP-Konzentration (ng/ml) in drei Strombetten im Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

Im Gesamtverlauf zeigt sich die höchste Konzentration für CP im mesenterialvenösen Strombett. Hier zeigen sich auch signifikante Unterschiede zum arteriellen Strombett (ZP min. 0, 15, 45, 240, 270).

**Tabelle 14:** Statistischer Vergleich der CP-Konzentration in den Strombetten

ZP	mesenterialvenös vs. periphervenös	mesenterialvenös vs. arteriell	periphervenös vs. arteriell
0	ns	<b>0,038</b>	ns
15	-	<b>0,047</b>	-
30	ns	ns	ns
45	-	<b>0,028</b>	-
60	ns	ns	ns
120	-	ns	-
240	<b>0,021</b>	<b>0,036</b>	<b>0,021</b>
255	-	ns	-
270	<b>0,036</b>	<b>0,018</b>	ns
285	-	ns	-
300	ns	ns	ns

CP-Konzentration aus drei Strombetten im statistischen Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); p-Werte (Wilcoxon-Test), ns=nicht signifikant. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

### 5.3.3 Glukagon

Die höchste Konzentration von GLK findet sich im mesenterialvenösen Strombett.

Im Strombettenvergleich zeigen sich signifikante Konzentrationsunterschiede zu ZP min. 15, 30, 240 und min. 270.

**Tabelle 15:** Strombettenvergleich der GLK-Konzentration

ZP	arteriell	periphervenös	mesenterialvenös
0	84,4 ± 58,0	87,1 ± 56,6	105,6 ± 68,5
15	98,4 ± 81,1	-	116,9 ± 79,3
30	97,5 ± 75,0	91,1 ± 71,7	113,8 ± 74,5
45	76,1 ± 56,9	-	83,0 ± 48,0
60	58,0 ± 38,3	62,2 ± 27,7	67,5 ± 45,0
120	-	-	-
240	57,3 ± 35,8	66,0 ± 30,6	81,9 ± 55,7
255	-	-	-
270	75,4 ± 55,2	67,3 ± 44,2	85,0 ± 35,6
285	-	-	-
300	57,7 ± 27,8	51,9 ± 20,9	71,5 ± 32,7

GLK-Konzentration (pg/ml) in drei Strombetten im Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

**Tabelle 16:** Statistischer Vergleich der GLK-Konzentration in den Strombetten

ZP	mesenterialvenös vs. periphervenös	mesenterialvenös vs. arteriell	periphervenös vs. arteriell
0	ns	ns	ns
15	-	<b>0,015</b>	-
30	<b>0,028</b>	ns	ns
45	-	ns	-
60	ns	ns	ns
120	-	-	-
240	ns	<b>0,036</b>	ns
255	-	-	-
270	<b>0,025</b>	<b>0,035</b>	<b>0,038</b>
285	-	-	-
300	ns	ns	ns

GLK-Konzentration aus drei Strombetten im statistischen Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); p-Werte (Wilcoxon-Test), ns=nicht signifikant. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

### 5.3.4 Freie Fettsäuren

Die Konzentration der FFS zeigt in den einzelnen Strombetten ein inhomogenes Verlaufsbild. So zeigt sich nach Gabe der enteralen Ernährung (ZP min. 15 – 60) ein Trend für höchste Werte im arteriellen, während Applikation der parenteralen Ernährung hingegen im mesenterialvenösen Strombett.

**Tabelle 17:** Strombettenvergleich der FFS-Konzentration

ZP	arteriell	periphervenös	mesenterialvenös
0	30,7 ± 8,8	31,7 ± 10,4	30,1 ± 8,4
15	29,9 ± 8,0	-	29,7 ± 5,7
30	27,0 ± 9,7	22,6 ± 5,4	24,2 ± 6,3
45	16,9 ± 5,7	-	15,9 ± 5,0
60	12,6 ± 4,3	12,8 ± 4,7	10,5 ± 4,2
120	-	-	-
240	21,7 ± 14,4	21,8 ± 12,0	19,1 ± 8,8
255	-	-	-
270	24,1 ± 10,8	22,2 ± 8,2	22,8 ± 9,0
285	-	-	-
300	17,4 ± 4,0	17,3 ± 4,2	17,6 ± 4,0

FFS-Konzentration (mg/ml) in drei Strombetten im Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

Signifikante Konzentrationsunterschiede im Strombettenvergleich finden sich bis auf ZP min. 30 und min. 60 nicht.

**Tabelle 18:** Statistischer Vergleich der FFS-Konzentration in den Strombetten

ZP	mesenterialvenös vs. periphervenös	mesenterialvenös vs. arteriell	periphervenös vs. arteriell
0	ns	ns	ns
15	-	ns	-
30	<b>0,041</b>	ns	ns
45	-	ns	-
60	<b>0,033</b>	ns	ns
120	-	-	-
240	ns	ns	ns
255	-	-	-
270	ns	ns	ns
285	-	-	-
300	ns	ns	ns

FFS-Konzentration aus drei Strombetten im statistischen Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); p-Werte (Wilcoxon-Test), ns=nicht signifikant. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

### 5.3.5 Adiponektin

Ap zeigt inhomogene Konzentrationsverläufe in den einzelnen Strombetten.

**Tabelle 19:** Strombettenvergleich der Ap-Konzentration

ZP	arteriell	periphervenös	mesenterialvenös
0	10,03 ± 3,76	10,43 ± 4,62	10,01 ± 5,13
15	9,59 ± 4,09	-	9,69 ± 4,56
30	11,38 ± 7,18	10,94 ± 6,76	10,88 ± 6,32
45	10,24 ± 4,55	-	10,48 ± 5,90
60	10,65 ± 6,81	10,46 ± 5,73	10,04 ± 5,55
120	-	-	-
240	10,15 ± 4,68	9,64 ± 5,11	11,33 ± 5,74
255	-	-	-
270	8,85 ± 4,96	10,16 ± 6,43	10,88 ± 6,38
285	-	-	-
300	10,10 ± 6,20	9,08 ± 4,40	9,01 ± 5,10

Ap-Konzentration (µg/ml) in drei Strombetten im Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

Im gesamten Versuchsverlauf finden sich zudem für Ap bis auf den Vergleich mesenterialvenös vs. arteriell zum ZP min. 270 ( $p=0,038$ ) keine signifikanten Konzentrationsunterschiede in den drei Strombetten.

**Tabelle 20:** Statistischer Vergleich der Ap-Konzentration in den Strombetten

ZP	mesenterialvenös vs. periphervenös	mesenterialvenös vs. arteriell	periphervenös vs. arteriell
0	ns	ns	ns
15	-	ns	-
30	ns	ns	ns
45	-	ns	-
60	ns	ns	ns
120	-	-	-
240	ns	ns	ns
255	-	-	-
270	ns	<b>0,038</b>	ns
285	-	-	-
300	ns	ns	ns

Ap-Konzentration aus drei Strombetten im statistischen Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); p-Werte (Wilcoxon-Test), ns=nicht signifikant. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

### 5.3.6 Leptin

Die höchste Konzentration zeigt LP im periphervenösen Strombett.

Bis auf die Zeitpunkte min. 30 (mesenterialvenös vs. arteriell,  $p=0,034$ ) und min. 240 (mesenterialvenös vs. arteriell,  $p=0,028$ , sowie periphervenös vs. arteriell,  $p=0,035$ ) finden sich keine weiteren signifikanten Konzentrationsunterschiede in den drei Strombetten.

**Tabelle 21:** Strombettenvergleich der LP-Konzentration

ZP	arteriell	periphervenös	mesenterialvenös
0	14,6 ± 17,0	15,3 ± 18,8	13,2 ± 12,4
15	14,7 ± 17,8	-	14,2 ± 16,2
30	13,7 ± 15,1	14,8 ± 17,3	14,1 ± 15,4
45	14,0 ± 15,6	-	13,2 ± 16,9
60	14,4 ± 16,7	14,9 ± 18,3	13,5 ± 17,8
120	15,1 ± 17,7	-	13,9 ± 18,0
240	16,1 ± 18,9	17,1 ± 21,0	17,4 ± 21,4
255	16,0 ± 18,7	-	16,2 ± 20,3
270	15,9 ± 18,3	16,8 ± 19,9	16,0 ± 20,9
285	16,1 ± 18,4	-	16,0 ± 19,0
300	16,2 ± 18,2	16,7 ± 19,4	16,6 ± 20,0

LP-Konzentration (ng/ml) in drei Strombetten im Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

**Tabelle 22:** Statistischer Vergleich der LP-Konzentration in den Strombetten

ZP	mesenterialvenös vs. periphervenös	mesenterialvenös vs. arteriell	periphervenös vs. arteriell
0	ns	ns	ns
15	-	ns	-
30	ns	<b>0,034</b>	ns
45	-	ns	-
60	ns	ns	ns
120	-	ns	-
240	ns	<b>0,028</b>	<b>0,035</b>
255	-	ns	-
270	ns	ns	ns
285	-	ns	-
300	ns	ns	ns

LP-Konzentration aus drei Strombetten im statistischen Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); p-Werte (Wilcoxon-Test), ns=nicht signifikant, ZP = Zeitpunkt in Minuten.

### 5.3.7 Peptid YY<sub>3-36</sub>

Die höchsten Konzentrationen für PYY<sub>3-36</sub> finden sich tendenziell im mesenterialvenösen Strombett. Zum ZP min. 30 zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen mesenterialvenösen und periphervenösem ( $p=0,012$ ) sowie mesenterialvenösen und arteriellem Stromgebiet ( $p=0,017$ ). Weitere signifikante Unterschiede lassen sich nicht aufzeigen.

**Tabelle 23:** Strombettenvergleich der PYY<sub>3-36</sub>-Konzentration

ZP	arteriell	periphervenös	mesenterialvenös
0	86,8 ± 22	89,0 ± 25	98,1 ± 40
15	87,4 ± 20	87,4 ± 20	102,0 ± 34
30	91,8 ± 21	91,4 ± 13	118,8 ± 34
45	90,2 ± 17	90,3 ± 17	104,5 ± 34
60	81,1 ± 14	80,0 ± 19	92,3 ± 26
120	-	-	-
240	86,8 ± 25	89,8 ± 17	103,0 ± 41
255	-	-	-
270	76,8 ± 24	73,8 ± 22	93,0 ± 40
285	-	-	-
300	75,6 ± 21	71,2 ± 25	88,8 ± 44

PYY<sub>3-36</sub>-Konzentration (pg/ml) in drei Strombetten im Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

**Tabelle 24:** Statistischer Vergleich der PYY<sub>3-36</sub>-Konzentration in den Strombetten

ZP	mesenterialvenös vs. periphervenös	mesenterialvenös vs. arteriell	periphervenös vs. arteriell
0	ns	ns	ns
15	ns	ns	ns
30	<b>0,012</b>	<b>0,017</b>	ns
45	ns	ns	ns
60	ns	ns	ns
120	-	-	-
240	ns	ns	ns
255	-	-	-
270	ns	ns	ns
285	-	-	-
300	ns	ns	ns

PYY<sub>3-36</sub>-Konzentration aus drei Strombetten im statistischen Vergleich (arteriell, periphervenös, mesenterialvenös); p-Werte (Wilcoxon-Test), ns=nicht signifikant. Zeitpunkt (ZP) in Minuten.

#### **5.4 Beeinflussung der Neuropeptidspiegel durch Kalorienzufuhr in der LCI- und KG und Auswirkung der Applikationsart (enteral versus parenteral)**

Da in der KG nur periphervenöse Parameter bestimmt wurden, beziehen sich zur Vergleichbarkeit beider Gruppen sämtliche Ergebnisse in diesem Abschnitt auf die periphervenös bestimmten Werte.

Die entsprechenden Wertetabellen und Grafiken sind unter Punkt 4.2 einsehbar.

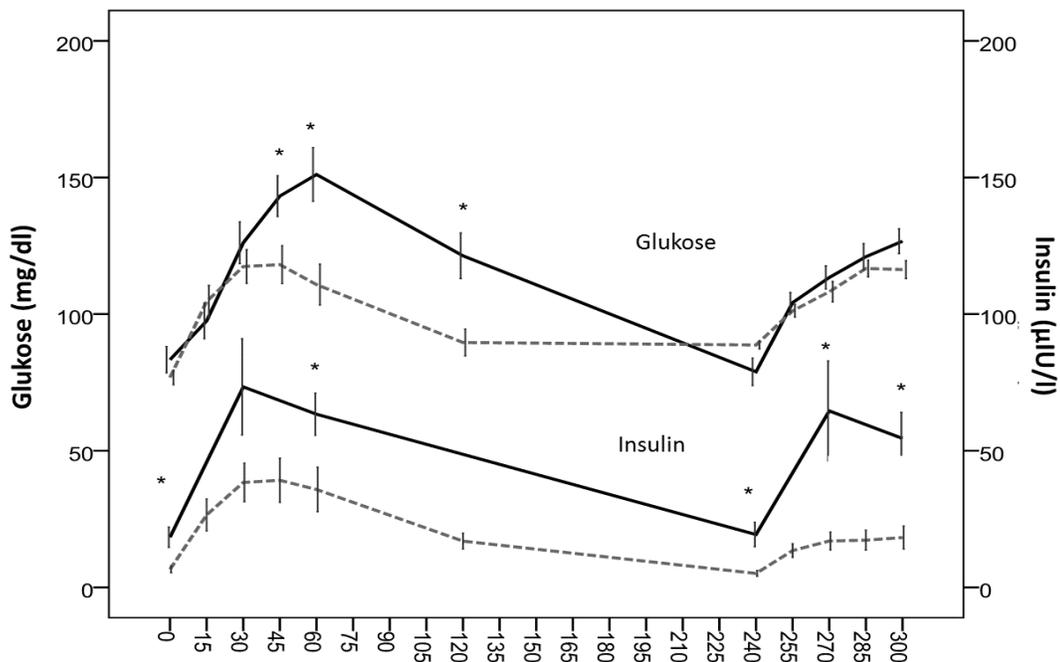
##### **5.4.1 Glukose, Insulin, C-Peptid**

Nach einmaliger Bolus-Gabe der enteralen Ernährung zeigt sich in beiden Gruppen ein schneller Anstieg der GL-Konzentration, wobei dieser in der LCI-Gruppe einen tendenziell überschießenden Charakter hat und länger anhält (Mittelwert für min. 120: 121,33 mg/dl (LCI) versus 89,60 mg/dl (KG); p=0,002).

Unter der kontinuierlich applizierten parenteralen Ernährung kommt es ebenfalls in beiden Gruppen zu einem GL-Anstieg, allerdings insgesamt weniger ausgeprägt (Maximalmittelwerte unter enteraler Ernährung: min. 60: 151,10 mg/dl (LCI) bzw. min. 45: 118,10 mg/dl (KG) versus Maximalwert unter parenteraler Ernährung: min. 300: 126,70 mg/dl (LCI) bzw. 116,30 mg/dl (KG)) und weniger unterschiedlich.

Für IN bietet sich ein ähnliches Bild mit einem überschießenden Anstieg in der LCI-Gruppe nach Gabe der enteralen Ernährung und erneutem Anstieg während Applikation der parenteralen Ernährung.

Die KG zeigt einen im Vergleich zur LCI-Gruppe niedrigeren IN-Anstieg über den Verlauf beider Messintervalle (Mittelwerte für min. 60: 35.8  $\mu$ IU/l (KG) versus 77.6  $\mu$ IU/l (LCI),  $p > 0,016$ ; min. 300: 18.2  $\mu$ IU/l (KG) versus 61.3  $\mu$ IU/l (LCI),  $p < 0,002$ ) sowie einen größeren Unterschied im Vergleich enterale/parenterale Messphase mit einem insgesamt niedrigeren Werteanstieg während Gabe der parenteralen Ernährung.



**Abbildung 13:** GL- und IN-Werte im Verlauf nach Gabe oraler (ZP min. 0) und während Applikation parenteraler Ernährung (ab ZP min. 225) für LCI-Gruppe (—) und KG (---). Zeit in Minuten (x-Achse). Fehlerbalken  $\pm$  ein Standardfehler.

CP steigt in beiden Gruppen sowohl unter enteraler als auch unter parenteraler Ernährung an, wobei der Anstieg im parenteralen Messintervall insgesamt niedriger ist als nach Gabe der enteralen Ernährung (Maximal-Mittelwerte nach enteraler Ernährung: min. 30: 5.7 ng/ml (LCI) bzw. min. 60: 4.3 ng/ml (KG) versus Maximal-Mittelwerte während parenteraler Ernährung: min. 300: 4.0 ng/ml (LCI) bzw. 3.1 ng/ml (KG)).

### **5.4.2 Glukagon**

In der LCI-Gruppe zeigt GLK sowohl im enteralen als auch im parenteralen Messintervall einen kurzzeitigen Anstieg, um am Messintervallende wieder abzufallen. Die Werte liegen dabei im parenteralen Bereich durchweg niedriger (maximaler Mittelwert enteral: 91 pg/ml (min. 30) versus 67.3 pg/ml (min.270)).

In der Kontrollgruppe verhält sich GLK im enteralen Messintervall vergleichbar zur LCI-Gruppe mit insgesamt niedrigeren Werten (Maximalwert: 53.6 pg/ml (min. 30)). Unter parenteraler Ernährungszufuhr hingegen fällt GLK in der KG kontinuierlich ab bei tendenziell durchweg niedrigeren Werten im Vergleich zur LCI-Gruppe.

### **5.4.3 Freie Fettsäuren**

In beiden Gruppen fallen die FFS sowohl nach Gabe von enteraler als auch parenteraler Ernährung im Messintervall ab.

### **5.4.4 Adiponektin, Leptin**

Ap und LP zeigen sämtlich sowohl in der LCI- als auch in der KG im Verlauf beider Messintervalle keine signifikanten Schwankungen.

### **5.4.5 Peptid YY<sub>3-36</sub>**

Nach Gabe von parenteraler Ernährung zeigt PYY<sub>3-36</sub> in der KG einen tendenziellen Anstieg im Gegensatz zur LCI-Gruppe, in der es zu keinen signifikanten Konzentrationsänderungen kommt.

Unter Applikation parenteraler Ernährung weist PYY<sub>3-36</sub> in beiden Gruppen keine wesentlichen Schwankungen auf.

## 6 Diskussion

Die vorliegende Dissertation zeigt am Beispiel der untersuchten Mediatoren Veränderungen in der neurohumoralen Energiehomöostase bei Patienten mit LCI und TIPSS im Vergleich zu einer gesunden KG.

Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand der in der Einleitung formulierten Fragestellungen (siehe Punkt 2: *Herleitung der Aufgabenstellung*) sowie die Methodik diskutiert.

### 6.1 Diskussion der Resultate im Kontext der Fragestellungen

#### 6.1.1 Fragestellung A

*Inwiefern besteht ein Unterschied in der Freisetzung relevanter Mediatoren der Energiehomöostase bei Patienten mit LCI und TIPSS im Vergleich zu Gesunden? Korrelieren diese Unterschiede mit der metabolischen Charakterisierung beider Gruppen mittels BIA und Kalorimetrie?*

#### **Patienten mit LCI und TIPSS zeigen bereits im Stadium CHILD A Unterschiede in der Körperzusammensetzung, die sich mittels BIA validieren lassen.**

Die Geschlechtsverteilung, das Altersspektrum sowie die allgemeinen Angaben zur körperlichen Verfassung und zum Ernährungsstatus der untersuchten zehn LCI-Patienten entsprechen im Wesentlichen Studienkollektiven von Kalaitzakis et al. (52), Selberg et al. (73) und Müller et al. (20), die Untersuchungen zu Hormonprofilen und Körperzusammensetzung bei Patienten mit LCI durchführten.

So findet sich auch in unserem Patientenkollektiv mit Child A-Zirrhose kein erniedrigter BMI als Zeichen einer etwaigen Malnutrition ( $25,7 \text{ kg/m}^2 \pm 2,9$  (LCI) versus  $26,3 \text{ kg/m}^2 \pm 3,5$  (KG),  $p < 0,733$ ). Zur Detektion einer solchen ist allerdings neben Körpergewicht und BMI die mittels BIA ermittelte Körperzusammensetzung entscheidend. Von den drei Kompartimenten, die mittels BIA differenziert werden können (Fettmasse, Körperzellmasse und Extrazellulärmasse), ist die BCM das wichtigste metabolisch aktive Körperkompartiment (87), da sämtliche Stoffwechsellarbeiten des Organismus innerhalb dieses Kompartiments geleistet werden. Sie ist somit eine zentrale Größe bei der Beurteilung des Ernährungszustandes und obligater Bestandteil von Stoffwechseluntersuchungen. Hier weist unsere Patientengruppe signifikant reduzierte Werte auf

(BCM: 29,4 kg  $\pm$  5,5 (LCI) versus 35,4 kg  $\pm$  4,9 (KG),  $p < 0,033$ ). Ein Verlust der BCM ist prognostisch als ungünstig einzuschätzen (88) und geht u.a. mit einer signifikant erhöhten Posttransplantations-Mortalität bei LCI-Patienten einher (89).

### **Patienten mit LCI und TIPSS beziehen ihre Energie primär über eine gesteigerte Fettsäure-Oxidationsrate.**

Im beschriebenen Versuchsablauf zeigen sich signifikant erniedrigte RQ-Werte für die LCI-Gruppe im Vergleich zur KG, was für eine gesteigerte FS- sowie erniedrigte GL-Oxidation bei Patienten mit LCI im Vergleich zu Gesunden spricht. In der Literatur wird dieses veränderte metabolische Bild mit einer Prädominanz des Lipidstoffwechsels zur Energiegewinnung auf pathologische Organveränderungen der Leber zurückgeführt, die zu einer herabgesetzten GL-Produktion sowie reduzierten GLK-Speicherung führen (90, 91). Als weitere Ursache für dieses Phänomen gilt ein häufig mit einer LCI einhergehender Hyperinsulinismus, da IN bekanntermaßen als wesentlicher Kontrollfaktor der Lipolyse fungiert und zu einer vermehrten Lipidspeicherung respektive -verfügbarkeit führt (90, 92).

### **Patienten mit LCI und TIPSS weisen eine hypermetabole Stoffwechsellage auf, die mit einer ungünstigen Prognose einhergeht.**

Veränderungen in der REE sind bei Patienten mit LCI bekannt und wiederholt beschrieben. Müller et al. (20, 93, 94) berichten sowohl über Hyper- als auch Hypometabolismus bei LCI, wobei eine normometabole Stoffwechsellage als REE von  $100 \pm 10\%$  des nach HARRIS & BENEDICT kalkulierten Wertes definiert ist (95).

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten REE-Werte sowohl für die LCI-Patienten als auch für die gesunden Kontrollpersonen entsprechen in ihrer Bandbreite im Wesentlichen den Werten vergleichbarer Kohorten in der Literatur (94). In der LCI-Gruppe zeigt sich im Vergleich zur KG keine signifikante Steigerung des mittleren REE zu ZP 0 ( $1769 \pm 161$  kcal/d (LCI) versus  $1694 \pm 258$  kcal/d (KG),  $p = 0,278$ ). Unter Zugrundelegung der erwarteten REE nach HARRIS und BENEDICT ergibt sich jedoch für die Patientengruppe eine signifikante Erhöhung der REE ( $108 \pm$

13% versus KG:  $94 \pm 11\%$ ,  $p < 0,009$ ), was nach obiger Definition einem Übergang zum Hypermetabolismus entspricht.

Korreliert man zudem die REE der LCI-Gruppe mit der BCM als metabolisch aktivstes Körperkompartiment, fällt ein signifikanter Unterschied zwischen LCI-Patienten und der KG auf mit höheren REE/BCM-Werten in der Patientengruppe ( $64,5 \pm 11,9$  kcal/d (LCI) versus  $50,2 \pm 7,2$  kcal/d (KG);  $p < 0,05$ ). Legt man also die reduzierte BCM der LCI-Patienten zugrunde, wird deren hypermetabole Stoffwechsellage noch eindrucksvoller erkennbar.

In der Literatur belaufen sich Angaben diesbezüglich bei einer insgesamt großen Variationsbreite auf eine Prävalenz von ca. 10-30% hypometabole (96-99), 10-20% normometabole (100-102) und 15-50% hypermetabole (62, 103, 104) Stoffwechsellagen bei LCI. Heymsfield et al. fragen „*Are patients with chronic liver disease really hypermetabolic?*“ (74) und führen als wesentliche Ursache für die Diversität der Ergebnisse die unterschiedlichen Patientenkollektive (Alter, Körperzusammensetzung, Ernährungszustand) in variierenden Stadien ihrer LCI mit unterschiedlich ausgeprägter Inflammation an (105).

Ursachen der ausgeprägten Variabilität können auch in unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (direkte oder indirekte Kalorimetrie, letztere in einer Untersuchungskammer durchgeführt oder mit einer Atemhaube) begründet sein. Fehler können sich aus der Kalibrierung, der „Nicht-Linearität“ der CO<sub>2</sub>-Analyse und der Zusammensetzung des CO<sub>2</sub>-Eichgases ergeben (65).

Die ausgeprägte Variationsbreite der Ergebnisse in der Literatur macht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Charakterisierung des Patientenkollektivs und korrekten Durchführung und Interpretation der Ergebnisse deutlich. Für die in der vorliegenden Arbeit verwandte indirekte Kalorimetrie mittels Atemhaube wird ein Variationskoeffizient von ca. 3% angegeben (106). Wesentliche Störfaktoren wie Stoffwechsel- oder pulmonale Erkrankungen, Fieber, Hyper- bzw. Hypoventilation usw. (107) wurden im Vorfeld ausgeschlossen, sodass davon auszugehen ist, dass die Methodik sachgerecht angewandt wurde und unsere Ergebnisse valide sind.

Eine hypermetabole Stoffwechsellage bei LCI-Patienten weist vielfältige Ursachen auf. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind komplex und nach wie vor nicht vollständig geklärt. Bei der Entstehung spielen u.a. Entzündungsprozesse und chronische Inflammation eine wesentliche Rolle. So detektierten Tilg et al. bei LCI-Patienten aller Krankheitsstadien signifikant erhöhte Spiegel der

---

proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-6 sowie deren Assoziation mit einer erhöhten REE (108).

Malnutrition ist ein weiterer relevanter Faktor, der mit einer erhöhten REE einhergeht (94, 109). Sie ist ein häufiges Problem bei LCI-Patienten in sämtlichen Krankheitsstadien und von prognostischer Relevanz (110, 111). So zeigten Selberg et al. bei LCI-Patienten mit Mangelernährung und erhöhter REE eine signifikant schlechtere Überlebensrate nach erfolgter Lebertransplantation auf und klassifizieren diese als Hochrisikogruppe (73).

Henderson et al. untersuchten die hämodynamischen Aspekte des Splanchnicusgebietes bei Patienten in fortgeschrittenen LCI-Stadien und fanden eine Assoziation zwischen erhöhtem Portalvenendruck respektive erniedrigter Leberperfusion und erhöhter REE (112).

Als weitere Ursache für einen Hypermetabolismus bei LCI-Patienten diskutieren Henriksen et al. erhöhte Katecholaminspiegel, die sie auf die zirrrosebedingte erniedrigte hepatische Clearance zurückführen, und die zu einer erhöhten adrenergen Aktivität führen (113).

Ein Hypermetabolismus kann nicht hinreichend über klinische Untersuchungsmethoden oder Laborparameter detektiert werden. Die damit einhergehende Malnutrition wird bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen oft durch Auftreten von Ödemen und Aszites maskiert (114). Ihre prognostische Relevanz aber ist nicht zu unterschätzen: eine positive Energiebilanz ist bei schwerkranken Patienten mit einer schnelleren Restitution assoziiert und reduziert das Auftreten von Komplikationen (115). Korrespondierend beschreiben Barlett et al. eine dreifach erhöhte Mortalität für intensivtherapeutisch behandelte chirurgische Patienten mit negativer Energiebilanz (116).

Bei einer signifikanten Anzahl von LCI-Patienten in allen Krankheitsstadien lässt sich mit der entsprechenden Methodik ein Hypermetabolismus detektieren (20, 117), daher sollte eine metabolische Charakterisierung dieses Patientengutes obligat sein. Die Energieumsatzmessung via indirekter Kalorimetrie unter Berücksichtigung ihrer Limitierungen ist hierfür eine sinnvolle, nichtinvasive und effektive Methode (118, 119).

---

**Patienten mit LCI und TIPSS weisen eine Hyperinsulinämie sowie eine gestörte Glukosetoleranz auf und zeigen eine Aufhebung der physiologischen Gegenregulation von Glukagon und Insulin.**

Für den HOMA-Index zur Detektion einer Insulinresistenz zeigen acht von zehn LCI-Patienten pathologische Werte mit signifikant erhöhten Nüchternglukose- und -insulinspiegeln. Die ebenfalls erhöhten CP-Werte sprechen dabei für eine tatsächlich gesteigerte Freisetzung von IN. Dieses Ergebnis widerspricht der Hypothese von Petrides et al., die in ihren Untersuchungen eine verringerte IN-Clearance durch LCI-assoziierte Phänomene (vermindertes aktives Leberparenchym, intrahepatische Shunts) als Ursache der erhöhten IN-Spiegel postulieren (120). Andere Autoren wie Greco et al. und Kruszynska et al. kommen zu mit unseren Ergebnissen vergleichbaren Resultaten, die für eine tatsächlich erhöhte IN-Freisetzung bei LCI sprechen (121, 122).

Eine Insulinresistenz bei LCI ist beschrieben (110, 123) und korreliert häufig mit einer Verschlechterung des Ernährungszustandes (124). Interessanterweise ist die mit LCI assoziierte Insulinresistenz hauptsächlich durch eine periphere Insulinresistenz (u.a. im Skelettmuskel) charakterisiert, während die GL-Aufnahme in die Leber normal oder sogar erhöht ist (125). In diesem Zusammenhang wird das Phänomen der peripheren Insulinresistenz bei LCI als protektiver Mechanismus diskutiert, da die daraus resultierende Hyperglykämie einen konstanten GL-Transport zum geschädigten Leberorgan gewährleistet. Damit steht ein essentielles Substrat für regenerative Prozesse kontinuierlich zur Verfügung, sodass es keiner Glukoneogenese zur Energiebereitstellung bedarf (126).

Über eine gestörte Glukosetoleranz wird schon in frühen Stadien einer LCI mit einer Inzidenz von 60-80% berichtet (14, 15). Die Zahlenangaben in der Literatur schwanken zwischen 20 und 40% der Patienten, die in Abhängigkeit des Schweregrades ihrer Erkrankung im Verlauf einen manifesten Diabetes mellitus entwickeln (15). In diesem Zusammenhang weisen rezente Untersuchungen darauf hin, dass bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus bei LCI nicht nur die damit einhergehenden klassischen diabetesassoziierten Probleme berücksichtigt werden müssen. Vielmehr kann die diabetische Stoffwechsellage bei LCI zu einer Aggravierung des Leberschadens bis hin zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines HCC führen (127).

Wie bereits beschrieben, verwerfen unsere LCI-Patienten primär vermehrt Lipide in Relation zum Glukoseverbrauch zur Energiebereitstellung. Mit dieser LCI-bedingt veränderten

Energiesubstratverwertung korrelieren erhöhte GLK-Spiegel, die zu einer Steigerung der Lipolyse beitragen. Als Nebeneffekt kommt es offenbar zu einer Abschwächung der physiologischen Gegenregulation von IN und GLK.

**Adiponektinspiegel sind bei Patienten mit LCI und TIPSS erhöht. Hohe Adiponektinspiegel bei LCI korrelieren mit einer erniedrigten hepatischen Clearance und einer erhöhten Entzündungsaktivität.**

Für Ap werden multiple protektive Einflüsse auf die Leber und ihren Metabolismus diskutiert im Sinne antiinflammatorischer (30), antifibrotischer (34) und antitumoröser (128) Wirkungen. Unsere Patienten mit LCI und TIPSS zeigen signifikant erhöhte Spiegel für Ap. Soweit methodisch vergleichbar, lassen sich diese Ergebnisse in der Literatur reproduzieren, wobei berücksichtigt werden muss, dass in sämtlichen Studien ein heterogeneres Patientengut mit sowohl unterschiedlichen Ätiologien als auch variablen Child-Stadien untersucht wurde (27, 129). Offenbar korrelieren die Ap-Spiegel mit der Schwere der Lebererkrankung, wohingegen die Ätiologie der LCI keinen Einfluss hat. Bei Patienten mit NASH, von denen 8-25% im Krankheitsverlauf eine LCI generieren (130), zeigen Untersuchungen von Matteoni et al. eine negative Assoziation von Ap mit der hepatischen Entzündungs- und Fibroseaktivität. Die Autoren ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass eine Hypoadiponektinämie eine wesentliche Rolle in der Progression einer NASH zur LCI spielt (131).

Wie aber kommt es zu erhöhten Ap-Spiegeln bei LCI? Hier wird in der Literatur als eine wesentliche Ursache die verminderte hepatische Clearance diskutiert, die erst bei fortgeschrittener Lebererkrankung signifikant zum Tragen kommt und sowohl aus dem manifesten Parenchymschaden als auch aus den sich bei LCI entwickelnden portosystemischen Shunts resultiert (27). Bei unseren Patienten trägt zudem der „iatrogene Shunt“ TIPSS zusätzlich zu diesem Phänomen bei. Für eine verringerte Clearance als Ursache sprechen auch unsere Ergebnisse, die keine signifikante Konzentrationsunterschiede von Ap in den unterschiedlichen Strombetten, respektive prä- und posthepatisch, zeigen. Daraus resultiert die Frage, ob die Leber tatsächlich der Hauptort des Ap-Metabolismus ist; unsere Methodik der Materialgewinnung aus dem unmittelbar prähepatischen Strombett via TIPSS lässt diesbezüglich keinen weiterführenden Vergleich mit einer gesunden KG zu. Interessanterweise zeigen Tietge et al. in einem ähnlich konzipierten Studienablauf bei 20 Patienten mit LCI unterschiedlicher CHILD-Stadien, dass niedrigere

posthepatische Ap-Werte negativ mit dem Schweregrad der Lebererkrankung korrelieren und schlussfolgern daraus, dass die Leber ein wesentlicher Extraktionsort für Ap ist (27).

Bekanntermaßen erhöhte Ap-Spiegel bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Dialysepflichtigkeit werden in der Literatur weniger auf eine etwaige verminderte renale Clearance zurückgeführt als auf eine chronische systemische Inflammation mit konsekutiv erhöhter Ap-Freisetzung (132, 133).

Die Inflammation im Rahmen der Grunderkrankung wird auch bei LCI-Patienten als ein wesentlicher Faktor diskutiert, der zu erhöhten Ap-Spiegeln beiträgt. Proinflammatorisch agierende Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-6 sind bei LCI erhöht und tragen wesentlich zum Pathomechanismus bei Steatohepatitis bei. Ap hingegen supprimiert ihre Expression und wirkt damit antiinflammatorisch (134, 135). Masaki et al. fanden bei mit Ap vorbehandelten Nagern mit induzierter Steatohepatitis erniedrigte TNF $\alpha$ -Spiegel und histologisch deutlich weniger Inflammations- und Fibrosezeichen im Vergleich zu nicht behandelten Tieren (136). Kaser et al. therapierten sieben Patienten mit schwererer Steatohepatitis mit dem TNF- $\alpha$ -Antagonist Infliximab und konnten im Verlauf sinkende TNF- $\alpha$ - wie Ap-Spiegel demonstrieren (31). Erhöhte Ap-Spiegel bei LCI können insofern auch als Antwort auf die Überschwemmung mit proinflammatorischen Zytokinen bei fortgeschrittenem chronischen Leberschaden interpretiert werden.

### **Erhöhte Adiponektin-Spiegel bei Patienten mit LCI und TIPSS korrelieren nicht mit Parametern des metabolischen Syndroms.**

Eine Korrelation von Ap mit Surrogatparametern des metabolischen Syndroms bei Gesunden, Adipösen sowie Diabetikern ist wiederholt beschrieben. Ap-Spiegel korrelieren negativ mit dem BMI und wirken „anti-diabetisch“ durch Inhibition der Glukolyse und Glukoneogenese in der Leber sowie durch Erhöhung der Insulinsensitivität (137). Im Lipidstoffwechsel induziert Ap die Fettsäureoxidation in Leber und Muskel und inhibiert die Lipogenese (29). Diese Phänomene haben sich auch wiederholt für Patienten mit NASH reproduzieren lassen (138, 139). Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten LCI-Patienten mit TIPSS ist das hingegen nicht der Fall: die erhöhten Ap-Spiegel zeigen keine vergleichbaren Korrelationen mit dem GL- oder Lipidstoffwechsel. Diese Beobachtung wird in der Literatur unterschiedlich interpretiert: so sehen auch Tietge et al. in ihren Untersuchungen an 20 Patienten mit LCI keine Assoziation zwischen

erhöhten Ap-Spiegeln und Parametern der Körperzusammensetzung, des Energiehaushaltes sowie des GL- und Lipidstoffwechsels und führen als Ursache die eingeschränkte Leberfunktion und konsekutiv verminderte Clearance von Ap an. Kaser et al. interpretieren ihre vergleichbaren Resultate bei 87 LCI-Patienten in dem Sinne, dass der Schweregrad der Organpathologie bei LCI zu so tiefgreifenden Veränderungen im Metabolismus führt, dass sie u.a. auch in einer Aufhebung der Regulationsmechanismen von Ap resultieren. Die erhöhten Ap-Spiegel werten sie als (frustranten) Versuch des Organismus, Phänomenen wie dem Hyperinsulinismus entgegen zu wirken (31). Einen weiteren interessanten Interpretationsansatz bieten Thomsen et al. in ihrer Analyse von Ap-Spiegeln bei 25 LCI-Patienten vor und sechs Monate nach TIPSS-Implantation (140): der beobachtete Anstieg von Ap im zeitlichen Verlauf wird von den Autoren als Begleitphänomen des Gewichts- respektive Körperfettaufbaus nach TIPSS bewertet.

**Leptinspiegel sind bei Patienten mit LCI und TIPSS tendenziell erhöht; ursächlich werden eine erniedrigte renale Clearance sowie eine positive Korrelation mit proinflammatorischen Zytokinen im Rahmen der Grunderkrankung diskutiert.**

Die tendenziell erhöhten Gesamt-LP-Spiegel bei unseren Patienten mit LCI und TIPSS zeigen keine statistische Signifikanz, sodass allenfalls von einem Trend gesprochen werden kann. Dieser korreliert mit vergleichbaren Untersuchungen an Patienten mit LCI in der Literatur, in denen erhöhte LP-Konzentrationen gemessen wurden (41, 124, 141). Die beschriebenen Ursachen sind multifaktoriell: so maßen Henriksen et al. LP-Spiegel in Nierenarterie und –vene und fanden erniedrigte Parameter im venösen Strombett, was auf eine mindestens anteilige renale Clearance von LP schließen lässt. Für die Kontrollgruppe zeigte sich dabei eine in etwa doppelt so hohe Extraktionsrate als die der LCI-Patienten, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass erhöhte LP-Spiegel bei LCI u.a. auf eine reduzierte renale Clearance zurückzuführen sind (43). Eine renale Schädigung tritt bei LCI in fortgeschrittenem Stadium regelhaft auf (142). Unsere Patienten weisen keine erhöhten Retentionsparameter auf, bekanntermaßen tritt aber eine Verminderung der renalen Perfusion bereits in frühen Stadien einer LCI auf, in denen sich das Ausmaß des Organschadens noch nicht paraklinisch widerspiegelt (143). Eine verminderte renale Extraktion von LP kann daher auch für unser Patientenkollektiv als Ursache für die tendenziell erhöhten Spiegel diskutiert werden.

Als weitere Ursache für erhöhte LP-Spiegel bei LCI wird (wie für Ap) die chronische Inflammation im Rahmen der Grunderkrankung und die damit einhergehend erhöhten Spiegel proinflammatorischer Zytokine diskutiert. Deren Freisetzung korreliert sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen positiv mit der Sekretion von LP aus Adipozyten, sodass eine dosisabhängige stimulierende Wirkung auf die LP-Sekretion angenommen werden kann (144). Der Mechanismus der LP-Induktion ist noch nicht vollständig geklärt; neuere Daten lassen auf eine direkte Interaktion von TNF- $\alpha$  mit Adipozyten respektive Stimulation der LP-Synthese schließen (145).

**Erhöhte Leptinspiegel bei Patienten mit LCI und TIPSS korrelieren mit deren hypermetabolen Stoffwechsellage; als Ursache werden via Leptin erhöhte Katecholaminspiegel bei LCI diskutiert.**

Veränderungen der LP-Konzentration in Abhängigkeit klinischer Situationen mit Malnutrition und Katabolismus sind beschrieben: so dokumentieren Ockenga et al. bei Patienten mit HIV und akuten Infektionen deutlich erhöhte Werte für LP (22) und werten LP in dem Zusammenhang als potentiellen Mediator für ein *wasting*-Syndrom. Malnutrition und Katabolismus sind auch bei LCI häufig auftretende Phänomene, in deren Zusammenhang eine Assoziation zwischen erhöhten LP-Spiegeln und Hypermetabolismus/Anorexie postuliert wird (146). Unsere Patienten weisen sowohl einen Übergang zum Hypermetabolismus als auch eine Tendenz zu erhöhten LP-Werten auf. Die oben genannten Autoren fanden in einer weiteren Untersuchung an 27 Patienten mit LCI ebenfalls diese Korrelation der REE mit erhöhten Spiegeln gebundenen LPs, welches den Substrat-Metabolismus repräsentiert. Dabei führen sie den erhöhten Energieumsatz auf eine direkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems via LP zurück, das sowohl peripher als auch zentral in hypothalamischen Regionen agiert (62). Erhöhte Katecholaminspiegel bei LCI-Patienten sind bekannt (113); so findet sich als ein Nebeneffekt der medikamentösen Therapie der portalen Hypertension mittels Betablocker auch eine Reduktion der REE (20). Da in unserem Studiendesign keine Katecholaminmessung inkludiert war, bleibt offen, ob das Phänomen erhöhter Katecholaminspiegel bei LCI auch auf unsere Patienten zutrifft.

---

**Peptid YY<sub>3-36</sub>-Basalspiegel bei Patienten mit LCI und TIPSS zeigen keine signifikanten Unterschiede zur KG und zeigen sich damit als „Anorexie“-Marker nur für fortgeschrittene Stadien der Malnutrition geeignet.**

Die Basalwerte für PYY<sub>3-36</sub> in der LCI-Gruppe mit TIPSS zeigen keinen signifikanten Unterschied zu denen der KG. Vergleicht man hierzu die wenigen vorliegenden Daten in der Literatur, finden sich überwiegend erhöhte PYY-Werte bei LCI, die in dem Zusammenhang als „Anorexie“-Marker gewertet werden (Kalaitzakis et al. bei Messungen an 42 teils dekompenzierten LCI-Patienten (52), eigene Daten (5)). Dies erscheint plausibel, da PYY<sub>3-36</sub> als ein „Sättigungshormon“ von größter biologischer Relevanz gilt: es reduziert das Hungergefühl respektive weitere Nahrungsaufnahme, setzt die intestinale Motilität herab (47) und korreliert somit mit Gewichtsverlust, der wiederum ein Phänomen der (fortgeschrittenen) LCI ist. Dass sich diese Ergebnisse nicht für unser Patientenkollektiv mit LCI und TIPSS reproduzieren lassen, hat mehrere Gründe. Zum einen präsentieren sich ihre Lebererkrankungen sämtlich in den initialen Child-Stadien A und B, die per se ein eher geringes Risiko einer Kachexie-Entwicklung aufweisen (147). Die nachweislich reduzierte BCM sowie die beginnend hypermetabole Stoffwechsellage zeigen zwar erste Hinweise für eine beginnende Malnutrition und Kachexie, aber offensichtlich lassen sich diese noch nicht in erhöhten PYY<sub>3-36</sub>-Spiegeln reproduzieren. Dieses in der Literatur bislang zum ersten Mal beschriebene Resultat ist besonders interessant in der Diskussion um PYY als relevanter Marker für Katabolismus und Anorexie, als der es für Erkrankungen wie Anorexia nervosa (148) oder bei kritischen Intensivtherapiepatienten (149) kolportiert wird. Unsere Ergebnisse berücksichtigend, gilt dies bei LCI offensichtlich nicht für beginnende Stadien der Malnutrition und Katabolie.

Als weiterer Faktor, der zur Verminderung einer katabolen Stoffwechsellage und damit zu Normalwerten von PYY<sub>3-36</sub> in unserer LCI-Gruppe beiträgt, kann die Implantation des TIPSS mit ihren Folgen für Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlauf herangezogen werden. Das häufig auftretende Phänomen eines gesteigerten Appetits respektive einer Verbesserung des Ernährungszustandes mit signifikanter Steigerung des Körpergewichtes innerhalb der ersten sechs Monate nach TIPSS-Implantation ist bekannt (57, 150). Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell und schlussendlich noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden u.a. eine Verbesserung der gastrointestinalen Motilität und Resorptionskapazität infolge der Verringerung der portalen Hypertension sowie der gesteigerte Appetit der Patienten aufgrund des verbesserten

Allgemeinbefindens und reduzierten Völlegefühls (151, 152). Normalisierte bzw. nicht mehr erhöhte PYY<sub>3-36</sub>-Werte passen in dieses Bild.

### **Peptid YY<sub>3-36</sub>-Basalspiegel zeigen eine negative Korrelation mit der REE bei Patienten mit LCI und TIPSS.**

Neben den beschriebenen kurzfristigen postprandialen Effekten von PYY<sub>3-36</sub> im Sinne eines Sättigungshormons wird auch eine direkte Beteiligung von PYY<sub>3-36</sub> an der Regulation des Energiehaushaltes postuliert. Das „wie“ wird dabei in der Literatur kontrovers diskutiert: Doucet et al. sowie Sloth et al. berichten über eine positive Korrelation von PYY<sub>3-36</sub> und der REE (50, 153), während Guo et al. eine negative Korrelation zwischen Nüchtern-Total-PYY und der REE aufzeigen (51). Auch unsere Ergebnisse zeigen eine negative Korrelation für PYY<sub>3-36</sub>-Basalspiegel mit der REE, wobei berücksichtigt werden muss, dass sowohl diese als auch Guos Resultate für *Nüchtern-PYY<sub>3-36</sub>*-Werte gelten. Da PYY<sub>3-36</sub> aber physiologisch präprandial die niedrigsten Spiegel aufweist, ist dieser Wert also nur bedingt für den Einfluss von PYY<sub>3-36</sub> auf den Energiehaushalt aussagekräftig.

#### **6.1.2 Fragestellung B**

*Inwiefern werden die Neuropeptid-Spiegel durch Kalorienzufuhr und der damit bedingten kurzfristigen Konzentrationsänderung der wesentlichen Energiesubstrate Glukose und freie Fettsäuren beeinflusst? Finden sich Auswirkungen in Abhängigkeit der Applikationsform der Ernährung (enteral versus parenteral)?*

### **Der zu erwartende postprandiale Anstieg der REE zeigt sich bei LCI-Patienten verzögert und nur nach oral verabreichter Nahrung.**

Nach Gabe der oralen Trinknahrung lässt sich in beiden Gruppen ein kontinuierlicher Anstieg der REE beobachten mit Maximalwerten zu ZP min. 30 (KG) und in der LCI-Gruppe etwas verzögert zu ZP min. 45.

Ein solcher postprandialer Anstieg ist zu erwarten und entspricht dem von Deuel beschriebenen sogenannten „thermischen Effekt der Nahrung“, nach dem die REE nach Nahrungsaufnahme

aufgrund der erforderlichen Energie ansteigt, die für die intrazellulären metabolischen Speicherprozesse (Glykogensynthese, Lipogenese etc.) benötigt wird (154). So werden z.B. für die Speicherung von 1 mol GL als Glykogen in der Leber ein Energieaufwand von 2 mol ATP benötigt; 38 mol ATP werden via Glykogensynthese akquiriert, sodass die theoretischen „Speicherkosten“ für 1 mol GL  $2/38$  bzw. 5% betragen (119).

Als ursächlich für den verzögerten postprandialen Anstieg der REE in der LCI-Gruppe wird u.a. eine verzögerte Magenentleerung sowie eine längere intestinale Transitzeit der Nahrung diskutiert. Diese Pathologien sind bei LCI-Patienten in der Literatur bekannt: Kalaitzakis et al. detektierten beide Phänomene bei 42 LCI-Patienten mittels Messungen mit radioaktiv markierten Markern (52); diverse andere Autoren beschreiben sie bei kleineren Fallzahlen (155-157). Als Ursache werden Hyperglykämie und –insulinämie sowie autonome Neuropathien bei LCI diskutiert.

Die ab ZP min. 240 über eine Stunde parenteral applizierte Ernährung hingegen zeigt in beiden Gruppen keinen nennenswerten Effekt auf die REE. Zu der Fragestellung „*postprandiale Thermogenese unter kontinuierlicher parenteraler Ernährung versus oraler Bolusapplikation*“ existieren wenige vergleichbare Daten. Vermutlich spielen bei unseren Ergebnissen sowohl die reduzierte kcal-Menge eine Rolle, die parenteral im Vergleich zur oralen Ernährung verabreicht wurde (siehe auch 5.2: „Diskussion der Methodologie“), als auch die unterschiedlichen Applikationsarten (kontinuierlich über eine Stunde versus einmaligen oralen Bolus). Unter diesen Bedingungen ist es bei der parenteralen Gabe z.B. weniger wahrscheinlich, dass GL als Glykogen zwischengespeichert wird. Insgesamt scheint es so zu sein, dass es unter parenteraler Ernährung zu einer mit einer isonitrogenen und isokalorischen oralen Ernährung vergleichbaren Thermogenese kommt (158, 159).

### **Applikation von enteraler wie parenteraler Nahrung führt bei Patienten mit LCI und TIPSS zu einer überschießenden Insulin- und Glukoseantwort sowie zu einem Absinken der Freien Fettsäuren- und Glukagon-Spiegel.**

Die für unsere LCI-Patienten diagnostizierten Phänomene einer Glukoseintoleranz und Insulinresistenz wurden bereits diskutiert. Entsprechend zeigen sich in dieser Gruppe nach Applikation sowohl enteraler als auch parenteraler Ernährung überschießende GL- und IN-Anstiege sowie absinkende FFS- und GLK-Spiegel mit deutlicherer Ausprägung nach oraler Gabe. Dies lässt

sich durch den Boluscharakter der oralen Gabe erklären, während die parenterale Ernährungslösung kontinuierlich über einen Zeitraum von 60 min. appliziert wurde, was zu einer entsprechend protrahierten Änderung der Spiegelkonzentrationen der Substrate führt.

In der Literatur lassen sich diese „*metabolischen Defekte*“ (Greco et al. (160)) in vergleichbaren Studien an LCI-Patienten zahlreich reproduzieren (123, 161-163). Erwähnenswert sind dabei ergänzende Resultate von Richardson sowie Taylor et al. (123, 163), die ihre Untersuchungen an 65 respektive 22 LCI-Patienten unterschiedlicher Ätiologie durchführten und bei einer Subgruppe mit Diagnose einer primär biliären Zirrhose *physiologische* IN- und GL-Konzentrationen postprandial dokumentierten. Offenbar scheint die zugrundeliegende Erkrankung, die zu einer LCI geführt hat, einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Stoffwechselveränderungen des Organs zu haben. Die Ergebnisse dieser und anderer Arbeitsgruppen sprechen dafür, dass die Diagnose einer alkoholisch bedingten LCI zu besonders manifesten Veränderungen und Schädigungen führt (164).

Die absinkenden Spiegel der FFS sprechen für eine gesteigerte Verwendung von Lipiden als primäres Energiesubstrat, was sich auch in der kalorimetrischen Messung in den signifikant erniedrigten RQ-Werten für die LCI-Gruppe abbildet. Dieses Phänomen ist bei LCI bekannt; die Ursachen wurden hier bereits diskutiert.

Bei Betrachtung dieser Resultate ist von nicht zu unterschätzender Bedeutung, dass der Großteil der erwähnten Studien inklusive unserer eigenen Untersuchungen an Patienten in Child A- und B-Stadien ihrer LCI durchgeführt wurden. Offenbar treten die genannten metabolischen Veränderungen also bereits in (para-)klinisch noch relativ unauffälligen Krankheitsstadien auf.

**Adiponektinspiegel sind bei Patienten mit LCI erhöht. Durch eine orale oder parenterale Kalorienzufuhr und der damit assoziierten kurzfristigen Spiegelveränderung von Glukose und Freien Fettsäuren werden sie nicht beeinflusst.**

Weder in der LCI- noch in der KG finden sich postprandial im weiteren Verlauf signifikante Ap-Spiegeländerungen. Offensichtlich wird die Ap-Expression durch kurzfristige Konzentrationsänderung der wesentlichen Energiesubstrate GL und FFS nicht beeinflusst.

Die fundamentalen Rollen von Ap im GL- und IN-Stoffwechsel sind bekannt, und seine Eigenschaften, GL-Spiegel zu senken, die Glukoneogenese in der Leber zu hemmen und die

periphere IN-Sensitivität zu erhöhen, mehrfach beschrieben (165-167). Zu der Fragestellung, ob sich kurzfristig erhöhte GL-Spiegel auf die Ap-Expression auswirken, finden sich in der Literatur zu Patienten mit LCI und TIPSS keine vergleichbaren Daten. Einzig Tietge et al. führten eine mit unserem Studienprotokoll vergleichbare Untersuchung an 20 Patienten mit LCI und TIPSS durch und fanden keine Assoziation von Ap mit zirkulierenden GL- und IN-Spiegeln (27). Eine Nahrungsapplikation und damit kurzfristige Erhöhung der GL-Spiegel erfolgte im Rahmen dieses Studienprotokolls nicht.

Bei Gesunden, Diabetikern und Adipösen finden sich in der Literatur mit unseren Ergebnissen vergleichbare Resultate. Schindler et al. untersuchten Diabetiker mit postprandial erhöhten BZ-Werten mit einer gesunden KG und fanden in beiden Kohorten keine Korrelation zwischen Ap-Konzentrationen und GL-Spiegeln (168). Heliövaara et al. sahen bei 30 gesunden Probanden stabile Ap-Spiegel, auf die die Durchführung eines oralen GL-Toleranztests mit Gabe von 75g GL keinen Einfluss hatte (169). Gleiches zeigten Peake et al. an 36 Gesunden (170). Einen interessanten Aspekt bieten neuere Untersuchungen von Aso et al. sowie Ozeki et al. an 60 bzw. 40 gesunden Probanden nach einem oralen GL-Toleranztest (171, 172). Beide Arbeitsgruppen sahen postprandial ebenfalls keine signifikanten Spiegelveränderungen von Total-Ap, wohl aber ein signifikantes Absinken der hochmolekularen Form (HMW-Ap, die vermutlich aktive Isoform von Ap) (173). Als Ursache diskutieren die Autoren eine im Vergleich zum Total-Ap deutlich verkürzte Halbwertszeit der HMW-Form mit einem daraus resultierenden erhöhten Metabolismus. Des Weiteren besteht offenbar eine direkte Hemmwirkung von Insulin auf die Sekretion von HMW-Ap.

Für FFS sind neben den metabolischen Effekten auch Einflüsse auf die Regulation der Genexpression von Adipozytokinen beschrieben. So zeigten Juan et al. im Mäusemodell eine Hemmung der Expression des Adipozytokins Resistin via FFS (174). Shintani et al. fanden bei *in vitro* differenzierten Adipozyten eine Herabregulation der Expression von LP durch FFS (175). Die fehlenden Einflüsse von FFS auf die Ap-Expression in unserer Studie lassen sich ebenfalls in der Literatur reproduzieren: in der erwähnten Untersuchung von Tietge et al. an 20 Patienten mit LCI und TIPSS fand sich keine Assoziation von Ap mit FFS-Spiegeln und deren Oxidationsrate (27). Staiger et al. provozierten bei gesunden Probanden mittels Lipidinfusion hohe sowie medikamentös induziert niedrige FFS-Spiegel und korrelierten diese mit den Ap-Verläufen über einen Zeitraum von 360 min., ohne eine Beeinflussung letzterer festzustellen (176). Bernstein et al. hingegen sahen in einem mit Staiger et al. vergleichbaren Studienprotokoll sowohl sinkende Spiegel von FFS als

auch von AP, vermuten allerdings in einem Erklärungsansatz, dass die Reduktion von Ap weniger mit der niedrigeren FFS-Konzentration zusammenhängt als mit der ebenfalls im Versuchsverlauf veränderten IN-Sensitivität (177). In der erwähnten Studie von Ozeki et al. zeigten sich weder für Total- noch für HMW-Ap Spiegelveränderungen in Abhängigkeit der FFS-Spiegel (172).

Die z.T. widersprüchlichen Ergebnisse betrachtend, muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass sämtliche Studien mit geringen Fallzahlen unterschiedlichen Geschlechts sowie Morbidität durchgeführt wurden. Für die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Resultate auf unsere Daten muss berücksichtigt werden, dass nur die Untersuchungen von Tietge et al. an LCI-Patienten mit TIPSS durchgeführt wurde.

**Leptin zeigt in der LCI-Gruppe eine signifikante Beeinflussung des Insulin- und Glukosestoffwechsels im Sinne einer Steigerung der Insulinsensitivität und Verbesserung der peripheren Insulinresistenz. Dieses Phänomen lässt sich nur nach parenteraler Nahrungszufuhr nachweisen.**

Wesentliche Veränderungen der LP-Konzentration nach sowohl oral wie parenteral applizierter Nahrung konnten in beiden Gruppen nicht beobachtet werden.

In der LCI-Gruppe korreliert LP bereits zum Baselinezeitpunkt mit IN sowie der IN-Freisetzung (indirekt via CP gemessen); diese Beteiligung LPs am GLK- und IN-Stoffwechsel spiegelt sich in der LCI-Gruppe auch im postprandialen Verlauf wider. Hier zeigt sich ein Trend zu einer positiven Korrelation von LP mit IN und CP, was auf eine direkte Beeinflussung des Pankreas als Syntheseort von IN via LP schließen lässt. LP-Rezeptoren an den  $\beta$ -Zellen des Pankreas detektierten auch Niswender, Boghossian und Yarandi et al. und zeigten sowohl direkte Interaktionen auf als auch indirekte über hypothalamische Regelkreise (178-180). In unserer LCI-Gruppe lässt sich eine negative Korrelation von LP und GL nachweisen, interessanterweise aber nur für den Versuchsablauf unter parenteraler Nahrungsapplikation. Als ein Erklärungsansatz für diese Beobachtung können weitere Resultate unserer Arbeitsgruppe herangezogen werden, die im selben Versuchsansatz vergleichbare Korrelationen von Gallensäuren (GS) mit dem IN-/GL-Metabolismus aufzeigen (126). Diese wiederum präsentieren sich vorrangig nach oral verabreichter Nahrung, woraus die Autoren schlussfolgern, dass nur eine oral respektive enteral verabreichte Nahrung als obligater Stimulus für die GS-Freisetzung fungiert, deren Effekte im weiteren Verlauf die des LPs

überlagern. Parenteral verabreichte Nahrung hingegen führt nur zu einer geringen GS-Freisetzung, sodass in unserem Versuchsablauf die LP-Effekte im Vordergrund stehen.

Unsere Resultate implizieren eine Stimulation der postprandialen Insulinsensitivität sowie eine Verbesserung der peripheren Insulinresistenz bei LCI durch LP. Diese stehen im Gegensatz zu den bisher beschriebenen metabolischen Effekten, nach denen LP in physiologischen Konzentrationen die Expression und Sekretion von IN aus den  $\beta$ -Zellen herunterreguliert sowie spezifisch die glukosestimulierte IN-Sekretion via Proteinkinasen hemmt (181, 182). Kieffer et al. liefern einen Ansatz zur Erklärung dieser scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse in einem Review über die Effekte LPs auf die  $\beta$ -Zellen des Pankreas: so existiert nicht nur eine herabregulierende Wirkung von LP auf IN, sondern umgekehrt stimuliert IN wiederum die LP-Synthese und –Sekretion im Sinne einer klassischen endokrinen adipo-insularen Feedbackschleife (183). Diese Effekte könnten bei einer (bei unseren Patienten) vorliegenden Hyperinsulinämie im Vordergrund stehen und die physiologischen Mechanismen verdrängen. Einen weiteren Erklärungsansatz bieten die von Ockenga et al. detektierten Phänomene einer LP-Resistenz sowie erhöhter Werte gebundenen LPs bei LCI-Patienten, die zu einer Abschwächung der LP-vermittelten Herabregulation der Insulinsekretion und konsekutiv zur Hyperinsulinämie führen könnten (62, 184). Levi et al. zeigen in rezenten Untersuchungen am Mausmodell, dass bereits eine Antagonisierung der direkten Signalvermittlung LPs an den  $\beta$ -Zellen des Pankreas in einer Hyperinsulinämie und Insulinresistenz resultieren (185).

### **LCI-Patienten mit TIPSS zeigen im Vergleich zu Gesunden eine abnormale Regulation von PYY<sub>3-36</sub> nach oral applizierter Nahrung.**

Nach Gabe des oralen Nahrungsbolus zeigt sich in der KG einen Anstieg der PYY<sub>3-36</sub>-Konzentration, der von ZP min. 30 bis min. 120 andauert. Diese postprandiale Antwort wird in der Literatur auf sowohl direkte luminale Stimuli wie auch indirekte neurohumorale Mechanismen zurückgeführt (186, 187). In der Gruppe der LCI-Patienten mit TIPSS hingegen zeigen sich nach oral verabreichter Nahrung keine wesentlichen Spiegeländerungen. Dieses Resultat lässt sich schwerlich erklären, zumal sich in der Literatur keine Vergleichsdaten zur Interpretation von postprandialen PYY<sub>3-36</sub>-Werten bei stabilen LCI-Patienten mit TIPSS finden lassen. Kalaitzakis et al. führten Untersuchungen an einem gemischten Kollektiv aus sowohl kompensierten wie auch

dekompensierten LCI-Patienten durch und detektierten einen Trend zu erhöhten PYY-Werten. Allerdings wurden nur Nüchternwerte bestimmt und nur Total-PYY, nicht die biologisch relevantere 3-36-Isoform wie in unserer Untersuchung (52). Aktuelle Daten unserer Arbeitsgruppe aus Versuchen mit ähnlich konzipiertem Studiendesign demonstrieren erhöhte PYY<sub>3-36</sub>-Basalwerte bei dekompensierten LCI-Patienten im Vergleich zu Gesunden und stabilen LCI-Patienten mit TIPSS. Dies stützt die Hypothese von PYY<sub>3-36</sub> als Anorexie-Marker (5). In diesen Versuchen zeigt die Gruppe der Patienten mit dekompensierter LCI ebenfalls einen postprandialen Anstieg von PYY<sub>3-36</sub>, wenn auch verzögert im Vergleich zur KG (min. 120 versus min. 30). Als Erklärungsansatz können Ergebnisse von Di Francesco et al. dienen, die in Untersuchungen an geriatrischen Patienten (mit ebenfalls hohem Risiko für die Entwicklung einer Malnutrition) einen vergleichbar verspäteten und länger anhaltenden postprandialen PYY<sub>3-36</sub>-Anstieg dokumentierten mit konsekutiv geringerem Appetit und länger anhaltendem Sättigungsgefühl im Vergleich zur KG. Die Autoren führen diese Ergebnisse auf eine ebenfalls in ihren Untersuchungen nachgewiesene verzögerte Magenentleerung bei den älteren Patienten zurück; ein Phänomen, das auch für Patienten mit LCI beschrieben ist (52). Warum aber bleibt ein postprandialer PYY<sub>3-36</sub>-Anstieg bei unseren LCI-Patienten mit TIPSS aus? Als Nebeneffekt einer TIPSS-Anlage ist bekannt, dass die Patienten häufig über einen gesteigerten Appetit berichten und im ersten halben Jahr nach TIPSS-Implantation eine Verbesserung ihres Ernährungszustandes mit signifikanter Steigerung ihres Körpergewichtes erreichen (57, 150). Der ausbleibende postprandiale PYY<sub>3-36</sub>-Anstieg könnte diesen gesteigerten Appetit widerspiegeln.

### **Nach Gabe von parenteraler Ernährung zeigen LCI-Patienten mit TIPSS und die KG tendenziell sinkende PYY<sub>3-36</sub>-Spiegel.**

Die Gabe von parenteraler Ernährung führt weder in der LCI- noch in der gesunden KG zu signifikanten Spiegelveränderungen; allenfalls kann in beiden Gruppen von einem Trend zu sinkenden Werten gesprochen werden. Offensichtlich spielt der luminale Stimulus eine entscheidende Rolle für die Freisetzung von PYY<sub>3-36</sub>. Interessanterweise klagen Patienten unter parenteraler Ernährung häufig über Hungergefühle, obwohl sie formal ausreichend mit Nährstoffen und Kalorien versorgt werden. Sinkende PYY<sub>3-36</sub>-Werte während parenteraler Ernährung, infolgedessen ein Sättigungseffekt ausbleibt, könnten für dieses Phänomen mit verantwortlich gemacht werden.

Die Zusammensetzung der verabreichten parenteralen Ernährungslösung spielt vermutlich ebenfalls eine Rolle: Murray et al. berichten über sinkende Total-PYY-Werte nach Gabe einer Lipidlösung, nicht aber nach Infusion von GL und Aminosäuren, und sehen in dem Zusammenhang eine Korrelation von PYY mit IN-Spiegeln (188). Da die unseren Probanden verabreichte Ernährungslösung ebenfalls einen wesentlichen Lipidanteil enthält, könnte dieser Zusammenhang auch für unser Kollektiv gelten (unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl sowohl in der hier vorliegenden Studie als auch bei Murray et al. mit sechs Probanden).

### **6.1.3 Fragestellung C**

*Existiert für die untersuchten Neuropeptide eine unterschiedliche Freisetzungskinetik im intestinalen und peripheren Gewebe bei Patienten mit LCI und TIPSS?*

In unserer Untersuchung fanden sich für die periphervenös, mesenterialvenös und arteriell bestimmten Neuropeptide Ap, LP und PYY<sub>3-36</sub> sowohl zum Baselinezeitpunkt als auch postprandial nur Tendenzen aufweisende, aber nicht überzeugend signifikant unterschiedliche Konzentrationen in den verschiedenen Strombetten. Bei Patienten mit LCI und TIPSS scheint also keine gesteigerte Freisetzung im definiert lokalisierten, also intestinalen, Fettgewebe im Vergleich zu den übrigen Kompartimenten zu erfolgen.

Dieses Ergebnis deckt sich im Wesentlichen mit Studienergebnissen in der Literatur, deren geringe Anzahl sich durch die aufwändige Methodik mit invasivem Zugang zum mesenterialen Strombett erklärt. Fontana et al. fanden bei 25 adipösen Patienten, die sich einer Magenbypass-Operation unterzogen, keine Unterschiede von Ap-Konzentrationen in arteriell und portalvenös gewonnenen Proben (189). Eine unserem Studiendesign vergleichbar konzipierte Untersuchung führten Wiest et al. bei 50 Patienten mit LCI und TIPSS durch. Diese Arbeitsgruppe bestimmte die Konzentration u.a. von Ap und LP im arteriellen Strombett, periphervenös sowie in den Lebervenen. Für Ap kamen sie dabei zu mit unseren Ergebnissen vergleichbaren Resultaten mit praktisch identischen Spiegeln in den unterschiedlichen Kompartimenten; für LP sahen die Autoren im Gegensatz zu unseren Ergebnissen die Tendenz zu einer erhöhten Sekretion aus dem peripheren Fettgewebe. Interessanterweise zeigte sich der ebenfalls gemessene postprandiale Anstieg von LP wiederum ausschließlich in diesem dem peripher subkutanen Fettgewebe zugehörigen Kompartiment (190). Schlussendlich sind die Fallzahlen der analysierten Studien inklusive unserer eigenen zu gering, um aus den Ergebnissen allgemeingültige und definitive Schlussfolgerungen zu postulieren.

Die fehlenden Konzentrationsunterschiede in den verschiedenen Strombetten verleiten zu der Schlussfolgerung, dass Ap, PYY<sub>3-36</sub> und LP keiner signifikanten hepatischen Clearance unterliegen. Für diese Interpretation müssen allerdings zwei für unser Patientengut exklusive Phänomene berücksichtigt werden: 1. die Grunderkrankung LCI, die per se zu einer verminderten hepatischen Clearance führt, sowie 2. der nicht unerhebliche iatrogene Shunt via TIPSS, der ein wesentliches Blutvolumen an der Leber vorbeischleust und dieses Shuntvolumen im first-pass keiner Clearance unterliegt. Für LP und PYY ist eine vorwiegend renale Clearance beschrieben (191, 192). Tietge et al. sehen allerdings erhöhte posthepatische Ap-Werte in Abhängigkeit des Schweregrades der LCI, was die These einer zumindest anteiligen hepatischen Ap-Clearance stützt (27). Zur Klärung deren Signifikanz im Vergleich zu anderen Faktoren, die bekanntermaßen für erhöhte Ap-Werte verantwortlich sind (z.B. chronische Inflammation bei LCI), bedarf es weiterer Untersuchungen.

## 6.2 Diskussion der Methodologie

Die *Patientenauswahl* präsentiert sich hinsichtlich der Stadien ihrer LCI (neun Patienten im Child A-Stadium, ein Patient Child B) als Studienpopulation, die trotz ihrer portalen Hypertension eine noch relativ gute hepatische Funktion aufweist. Im Rahmen dieser Studie stand für uns im Vordergrund, bei der geringen Fallzahl von zehn Patienten durch eine hohe methodische Standardisierung valide und vergleichbare Resultate erzielen zu können, was bei fortgeschrittenen LCI-Stadien und den damit obligat auftretenden Komplikationen wie Aszites, hepatische Enzephalopathie oder derangiertem Stoffwechsel schwieriger zu erzielen gewesen wäre (193-195). In der Literatur sind viele Veränderungen in der Energiehomöostase von LCI-Patienten bereits in frühen Stadien ihrer Erkrankung beschrieben (117), sodass wir unsere Ergebnisse für sowohl repräsentabel als auch relevant für dieses Krankheitsbild halten. Des Weiteren ist ein hoher Anteil der Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion per se keiner Behandlung durch TIPSS zugänglich, da sie Kontraindikationen für diese Intervention unterworfen sind. Der Zugangsweg zur Materialgewinnung im mesenterialen Strombett, einem methodischen Charakteristikum und Alleinstellungsmerkmal dieser Studie, wäre jedoch ohne TIPSS nicht gegeben gewesen.

Die Untersuchungsmethoden *BIA* sowie *indirekte Kalorimetrie* zur metabolischen Charakterisierung der Patienten- und Kontrollkollektive sind allgemein etabliert, validiert und standardisiert (62, 71, 196) und werden auch bei Patienten mit LCI langjährig erfolgreich angewandt (75, 197, 198). Die Ergebnisse unserer Messungen liegen in der KG in Bereichen, wie sie aus

vergleichbaren Vorarbeiten reproduzierbar sind (20, 199) und sprechen damit für eine valide Durchführung der Methodik. Eine Übertragbarkeit der Validität auf die LCI-Gruppe kann somit angenommen werden und wird durch Vergleiche in der Literatur gestützt.

Die Methode, zur **Probenasservierung aus dem mesenterialvenösen Strombett** einen Zugang zu diesem via TIPSS zu schaffen, ist etabliert (200). Bisher war die Katheterisierung von mesenterialen Venen nur im Rahmen von tierexperimentellen Studien oder elektiven abdominalen Eingriffen beim Menschen möglich (59). Mit dem hier angewandten Verfahren eröffnet sich die Möglichkeit, minimal-invasiv und selektiv mesenterialvenöse Proben zu gewinnen. Für GL-Spiegel sowie die IN-Clearance ist beschrieben, dass sie sich nach TIPSS-Anlage nicht signifikant verändern (201). Unser Patientengut mit LCI und TIPSS darf insofern als repräsentativ auch für LCI-Patienten ohne TIPSS gelten.

Bei der Interpretation der posthepatischen, d.h. periphervenösen Probenresultate muss allerdings die Methodik der Gewinnung berücksichtigt werden. Via TIPSS wird ein nicht unerhebliches Blutvolumen an der Leber vorbeigeleitet (202), wobei dieser Shunt prinzipiell zur Verminderung der portalen Hypertension gewünscht ist. Dementsprechend muss beachtet werden, dass es sich posthepatisch um „Mischblut“ handelt mit größtenteils posthepatischen, aber auch (aufgrund des Shuntings via TIPSS) mesenterialvenösen Anteilen.

Bei der **Applikationsform und Menge der Ernährung** im Versuchsablauf soll nochmals erwähnt werden, dass die Probanden beider Gruppen oral einen standardisierten Bolus von 200 ml (was 300 kcal entspricht) erhielten, während der Kaloriengehalt der parenteralen Ernährungslösung jeweils individualisiert wurde (Grundumsatz  $\times 1,5/24h$ , zur Ermittlung des stündlichen Bedarfs). Dies führt dazu, dass die kcal-Menge der parenteralen Ernährung in einem Bereich von 90-150 kcal und damit deutlich unter der kcal-Menge der enteralen Ernährung liegt. Hier bedarf es eines erneuten Blickes auf die Fragestellungen dieser Studie: initial war nach Unterschieden in der Freisetzung intestinaler Neuropeptide bei LCI-Patienten versus Gesunden gefragt, was eine Vergleichbarkeit beider Gruppen verlangt. Daher war im ersten Versuchsteil die Gabe einer identischen Ernährungsmenge notwendig. Im Rahmen der zweiten Fragestellung sollten Veränderungen der Neuropeptidspiegel untersucht werden während kurzfristiger (= oraler Bolus, hohe Dosis) bzw. kontinuierlicher (= parenterale Applikation über 1h, geringere Dosis) Konzentrationsänderung der wesentlichen

Energiesubstrate GL und FFS. Um die erwünschte kontinuierliche, langsame Spiegelveränderung zu erreichen, machte hier eine individuell angepasste parenterale Nahrungsmenge Sinn.

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, Veränderungen in der neurohumoralen Energiehomöostase bei Patienten mit Leberzirrhose und TIPSS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufzuzeigen. Inhaltliche Schwerpunkte lagen dabei auf einer Analyse der Neuropeptide Adiponektin, Leptin und Peptid YY<sub>3-36</sub> und ihrer Konzentrationsänderung nach Gabe von enteraler und parenteraler Kost. Jeweils zehn Patienten und gesunde Probanden erhielten nach einer metabolischen Charakterisierung mittels indirekter Kalorimetrie und Bioimpedanzanalyse einen Bolus enteraler Nahrung sowie in einem zweiten Versuchsabschnitt eine definierte parenterale Ernährung über eine Stunde. Parallel erfolgten Blutentnahmen aus venösem (beide Gruppen) sowie arteriellem und mesenterialvenösen Strombett (nur Patienten). Da der TIPSS in der Patientengruppe einen Zugang zum mesenterialen Strombett ermöglichte, sollte zudem die Frage beantwortet werden, ob für die drei Parameter unterschiedliche Freisetzungskinetiken in den verschiedenen Strombahnen bzw. Kompartimenten existieren.

Die **erste Hypothese**, nach der Patienten mit Leberzirrhose und TIPSS im Vergleich zu Gesunden veränderte Spiegel der beschriebenen Neuropeptide aufweisen, kann für *Adiponektin* bestätigt werden. Adiponektinspiegel sind bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant erhöht, wofür als wesentliche Ursachen 1. die verringerte hepatische Clearance bei Leberzirrhose, sowie 2. die systemische Inflammation bei Leberzirrhose und die daraus resultierende „Überschwemmung“ des Organismus mit Inflammediatoren, die nachweislich Einfluss auf die Freisetzung von Adiponektin haben, diskutiert werden.

Auch für die in unserer Patientengruppe tendenziell erhöhten *Leptin*-Spiegel wird ein Zusammenhang mit Inflammation bei Leberzirrhose diskutiert. Eine positive Korrelation von Leptin mit pro-inflammatorischen Zytokinen ist beschrieben; im Rahmen des vorliegenden Studienkonzeptes wurden Inflammediationsmarker allerdings nicht berücksichtigt. Eine weitere aufschlussreiche Interaktion von Leptin bei Patienten mit Leberzirrhose stellt die positive Korrelation mit dem Ruheenergieumsatz dar. Als mögliche Ursache kommt eine direkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems respektive Erhöhung der Katecholaminspiegel via Leptin infrage.

Für *PeptidYY<sub>3-36</sub>* zeigen sich keine signifikant unterschiedlichen Spiegel in beiden Gruppen. In der Literatur werden überwiegend erhöhte PYY<sub>3-36</sub>-Spiegel bei Leberzirrhose beschrieben und PYY<sub>3-36</sub>

als „Anorexie“-Marker für Leberzirrhose und weitere katabole Erkrankungen kolportiert. Offensichtlich gilt dies aber nicht für die in dieser Studie inkludierte Patientenpopulation mit niedrigen CHILD-Stadien. Um einen katabolen Zustand frühzeitig zu detektieren und einer Malnutrition präventiv entgegen zu wirken, ist PYY<sub>3-36</sub> somit nach unseren Ergebnissen als Frühmarker nicht geeignet.

Die **zweite Hypothese**, nach der die untersuchten Neuropeptide nach Applikation von Nahrung in der Leberzirrhose-Gruppe andere Spiegelverläufe zeigen als in der gesunden Kontrollgruppe, lässt sich nur für PYY<sub>3-36</sub> uneingeschränkt bestätigen. Während die Kontrollgruppe den zu erwartenden postprandialen Anstieg zeigt, bleibt eine Spiegeländerung in der Patientengruppe mit Leberzirrhose aus. Vermutlich spielt dabei der TIPSS mit seinen klinischen Effekten wie Appetitsteigerung und Gewichtszunahme eine Rolle. Da sich die beschriebenen Veränderungen bei der Kontrollgruppe nicht auf die Spiegelverläufe während kontinuierlicher Gabe von parenteraler Nahrung übertragen lassen, ist der luminale Stimulus offenbar wesentlich für die Freisetzung von PYY<sub>3-36</sub>. Einfluss nimmt offenbar auch die Zusammensetzung der Ernährung, für die eine Korrelation des Lipidgehaltes mit sinkenden PYY<sub>3-36</sub>-Werten beschrieben ist.

*Adiponektin-Spiegel* sind bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht, postprandial zeigen sie hingegen in beiden Gruppen keine signifikanten Konzentrationsänderungen. Trotz der bekannten Interaktionen von Adiponektin mit dem Glukose- und Lipidstoffwechsel haben kurzfristige Spiegelveränderungen von Glukose und freien Fettsäuren nach Kalorienzufuhr offensichtlich keinen Einfluss auf die Adiponektinfreisetzung.

Auch *Leptin* demonstriert postprandial in beiden Gruppen keine relevanten Konzentrationsunterschiede. Der Trend zu einer positiven Korrelation von Leptin mit Insulin und C-Peptid im Sinne einer Steigerung der Insulinsensitivität zeigt sich nur nach Gabe *parenteraler* Nahrung. Neuere Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe lassen diesbezüglich auf einen Zusammenhang mit der Freisetzung von Gallensäuren schließen, die vorrangig nach enteraler Nahrung erfolgt und die ebenfalls Interaktionen mit dem Glukose- und Insulinmetabolismus aufweisen. Vermutlich überlagern sie die des Leptins, sodass diese nur nach parenteraler Kost messbar werden.

Die **dritte Hypothese** kolportiert, dass bei Patienten mit Leberzirrhose und TIPSS unterschiedliche Freisetzungskinetiken für die gemessenen Neuropeptide im intestinalen und peripheren Gewebe existieren. Unsere Ergebnisse können dies nicht bestätigen: für Adiponektin, Leptin und PYY<sub>3-36</sub> zeigen sich keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationsverläufe in den drei Strombetten arteriell, periphervenös und mesenterialvenös, was ein Hinweis auf eine gesteigerte Freisetzung in einem dieser Kompartimente bedeutet hätte.

## 8 Ausblick

Bewertet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz, zeigen sich interessante Optionen für potenzielle diagnostische Marker auf. *Adiponektin* beispielsweise könnte als Indikator für das Ausmaß der Inflammation sowie des Fibrosegrades bei Lebererkrankungen dienen; Aussagen, die bislang nur durch invasive und risikoreiche Maßnahmen wie die biopsische Sicherung getroffen werden können. *Leptin* könnte im Rahmen seiner positiven Korrelation mit dem Ruheenergieumsatz und seines Einflusses auf den Katecholaminspiegel eine Rolle in der Detektion einer beginnenden Katabolie spielen. Für *PYY<sub>3-36</sub>* hingegen zeigten wir die Grenzen seines prädiktiven Wertes auf: als „Anorexie-Hormon“ hat es zumindest in den Anfangsstadien der Leberzirrhose eher keinen Stellenwert.

Die prognostische Relevanz einer Malnutrition und daraus resultierenden Kachexie für Patienten mit Leberzirrhose kann nicht oft genug betont werden. Unsere Ergebnisse betreffen eine Patientengruppe in noch nicht fortgeschrittenen Stadien ihrer Leberzirrhose, und doch weisen auch sie bereits erste Anzeichen für diese Komorbiditäten auf. Eine frühzeitige Detektion ist von größter Bedeutung, und der Bedarf an einfach anzuwendenden, validen klinischen Methoden und paraklinischen Früherkennungsmarkern unverändert groß.

Die Energiehomöostase des Menschen und die zahlreichen sie beeinflussenden, miteinander interagierenden Faktoren stellen ein komplexes Thema dar. Kommt eine schwerwiegende metabolische Erkrankung wie die der Leberzirrhose hinzu, ist es umso anspruchsvoller, eindeutige Kausalitäten für die zahlreichen Veränderungen in der Energiehomöostase dieser Patienten aufzuzeigen. Für einige ist es in dieser Arbeit gelungen.

Es bleibt die Erkenntnis, dass viele der diffizilen Regelkreise und Interaktionen noch immer nicht vollständig verstanden sind, und dass es weiterer Untersuchungen auf diesem so spannenden wie wichtigen Gebiet bedarf.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Schmidt RF TG, Lang F. Physiologie des Menschen. Springer-Lehrbuch, Springer Verlag Berlin. 2000(28. Auflage):827 ff.
2. Novin D, Robinson K, Culbreth LA, Tordoff MG. Is there a role for the liver in the control of food intake? *Am J Clin Nutr.* 1985;42(5 Suppl):1050-62.
3. Russek M. Participation of hepatic glucoreceptors in the control of intake of food. *Nature.* 1963;197:79-80.
4. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology.* 2009;50(3):957-69.
5. Valentini L, Schuetz T, Omar A, Gläser S, Kasim E, Nowotny P, Kroencke T, Ockenga J. Abnormal plasma peptide YY3–36 levels in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2011;27(9):880-4.
6. da Vinci L. "Del Vecchio". ca 234 Blätter über das Sezieren von über 30 Leichen. 1506(Codex Windsor, Royal Collection at Windsor Castle, United Kingdom).
7. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clinical medicine & research.* 2006;4(3):230-5.
8. Fauci AS BE, Kasper DL et al. . *Harrisons Innere Medizin*, darin: Bacon RB: Leberzirrhose und ihre Komplikationen (302). ABW Wissenschaftsverlag. 2009;Band II(17. Auflage):2434 - 45.
9. Riede U WM, Schaefer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1995(4. Auflage).
10. Robert-Koch-Institut SBiKmd. *Gesundheitsberichterstattung für Deutschland*, Kapitel 5.22: chronische Leberkrankheit und -zirrhose. 1998.
11. Dilling H RC. *Mißbrauch und Abhängigkeit.* Psychiatrie und Psychotherapie. 1997(Springer Verlag Berlin):Kapitel 5, ab S. 75.
12. Child CG TJ. *Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension,* Saunders, Philadelphia. 1964:50-64.
13. Burak KW. Prognosis in the early stages of hepatocellular carcinoma: Predicting outcomes and properly selecting patients for curative options. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(9):482-4.
14. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol.* 2009;8(1):13-20.
15. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009;15(3):280-8.
16. Hagel S, Bruns T, Herrmann A, Stallmach A, Schmidt C. Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Z Gastroenterol.* 2011;49(3):331-4.
17. Plauth M, Schutz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):83-7.

18. Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, Gregory GG, Casner NA, Crane RS, Hernandez JA. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci.* 2004;49(4):621-6.
19. Triger DR, Boyer TD, Levin J. Portal and systemic bacteraemia and endotoxaemia in liver disease. *Gut.* 1978;19(10):935-9.
20. Muller MJ, Bottcher J, Selberg O, Weselmann S, Boker KH, Schwarze M, von zur Muhlen A, Manns MP. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(6):1194-201.
21. Sahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros CS. Advances in adipokines. *Metabolism.* 2012;61(12):1659-65.
22. Ockenga J, Widjaja A, Holtmannspotter M, Schmidt RE, Brabant G. Bound leptin is regulated by tumour necrosis factor-alpha in HIV-infected patients: a potential mediator of wasting? *AIDS.* 1998;12(16):2233-5.
23. Horvath TL, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance - a hypothalamic perspective. *Endocrinology.* 2001;142(10):4163-9.
24. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):772-83.
25. Staiger H, Haring HU. Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(2):67-79.
26. Bradley WD, Zwingelstein C, Rondinone CM. The emerging role of the intestine in metabolic diseases. *Archives of physiology and biochemistry.* 2011;117(3):165-76.
27. Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(1):E82-9.
28. de Oliveira C, de Mattos AB, Silva CB, Mota JF, Zemdegs JC. Nutritional and hormonal modulation of adiponectin and its receptors adipoR1 and adipoR2. *Vitamins and hormones.* 2012;90:57-94.
29. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6.
30. Tilg H, Wolf AM. Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin Ther Targets.* 2005;9(2):245-51.
31. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, Jaschke W, Patsch JR, Tilg H. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. *J Intern Med.* 2005;258(3):274-80.
32. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002;8(7):731-7.

33. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112(1):91-100.
34. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, Fukui K, Maeda N, Nishizawa H, Nagaretani H, Okamoto Y, Kihara S, Miyagawa J, Shinomura Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1796-807.
35. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(8):2476-81.
36. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995;83(7):1263-71.
37. Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, Schnabel D, Gruters-Kieslich A, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia.* 2000;43(4):438-42.
38. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995;269(5223):543-6.
39. Chehab FF, Qiu J, Mounzih K, Ewart-Toland A, Ogus S. Leptin and reproduction. *Nutrition reviews.* 2002;60(10 Pt 2):S39-46; discussion S68-84, 5-7.
40. Andreelli F, Foretz M, Knauf C, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, Pillot B, Bado A, Tronche F, Mithieux G, Vaulont S, Burcelin R, Viollet B. Liver adenosine monophosphate-activated kinase-alpha2 catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin. *Endocrinology.* 2006;147(5):2432-41.
41. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol.* 2002;37(2):206-13.
42. Ramani K, Yang H, Xia M, Ara AI, Mato JM, Lu SC. Leptin's mitogenic effect in human liver cancer cells requires induction of both methionine adenosyltransferase 2A and 2beta. *Hepatology.* 2008;47(2):521-31.
43. Henriksen JH, Holst JJ, Moller S, Brinch K, Bendtsen F. Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal. *Hepatology.* 1999;29(6):1818-24.
44. Shimizu H, Kakizaki S, Tsuchiya T, Nagamine T, Takagi H, Takayama H, Kobayashi I, Mori M. An increase of circulating leptin in patients with liver cirrhosis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(12):1234-8.
45. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):120-8.

46. Grandt D, Schimiczek M, Struk K, Shively J, Eysselein VE, Goebell H, Reeve JR, Jr. Characterization of two forms of peptide YY, PYY(1-36) and PYY(3-36), in the rabbit. *Peptides*. 1994;15(5):815-20.
47. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006;444(7121):854-9.
48. Sodowski K, Zwirska-Korczala K, Kuka D, Kukla M, Budziszewska P, Czuba B, Wloch A, Cnota W, Bielanski W, Brzozowski T, Rehfeld JF, Zdun R, Konturek PC. Basal and postprandial gut peptides affecting food intake in lean and obese pregnant women. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 1:37-52.
49. Roth CL, Enriori PJ, Harz K, Woelfle J, Cowley MA, Reinehr T. Peptide YY is a regulator of energy homeostasis in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6386-91.
50. Sloth B, Holst JJ, Flint A, Gregersen NT, Astrup A. Effects of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(4):E1062-8.
51. Guo Y, Ma L, Enriori PJ, Koska J, Franks PW, Brookshire T, Cowley MA, Salbe AD, Delparigi A, Tataranni PA. Physiological evidence for the involvement of peptide YY in the regulation of energy homeostasis in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(9):1562-70.
52. Kalaitzakis E, Sadik R, Holst JJ, Ohman L, Bjornsson E. Gut transit is associated with gastrointestinal symptoms and gut hormone profile in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(3):346-52.
53. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr*. 2004;134(2):295-8.
54. Rosch J, Keller FS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives. *World J Surg*. 2001;25(3):337-45; discussion 45-6.
55. Somberg KA, Laberge JM. Use of TIPS for refractory, not routine, variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1995;108(3):954.
56. Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts JP, Lake JR. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(4):549-55.
57. Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, Kreyman G, Pirlich M, Grungreiff S, Romaniuk P, Ertl S, Weiss ML, Lochs H. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol*. 2004;40(2):228-33.
58. Weber FL Jr. MW, Walser M. Amino acid metabolism of dog jejunum before and during absorption of keto analogues. *Am J Physiol*. 1977(28):E263-9.
59. Owen OE, Mozzoli MA, Reichle FA, Kreulen TH, Owen RS, Boden G, Polansky M. Hepatic and renal metabolism before and after portosystemic shunts in patients with cirrhosis. *J Clin Invest*. 1985;76(3):1209-17.

60. Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med.* 1994;330(3):165-71.
61. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95.
62. Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Rifai K, Widjaja A, Boker KH, Manns MP, Brabant G. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1656-62.
63. Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(4):377-88.
64. MacDonald A, Hildebrandt L. Comparison of formulaic equations to determine energy expenditure in the critically ill patient. *Nutrition.* 2003;19(3):233-9.
65. Selberg O WA, Müller MJ (Hrsg.). *Ernährungsmedizinische Untersuchungen. Ernährungsmedizinische Praxis.* 1998:29-201.
66. Harris JA BF. A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington. 1919;297, Washington DC.
67. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997;3(9):1029-33.
68. van Lanschot JJ, Feenstra BW, Vermeij CG, Bruining HA. Calculation versus measurement of total energy expenditure. *Crit Care Med.* 1986;14(11):981-5.
69. Koot P, Deurenberg P. Comparison of changes in energy expenditure and body temperatures after caffeine consumption. *Ann Nutr Metab.* 1995;39(3):135-42.
70. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949;109(1-2):1-9.
71. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, Plauth M. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 2000;32(6):1208-15.
72. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr.* 1996;64(3 Suppl):388S-96S.
73. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology.* 1997;25(3):652-7.
74. Heymsfield SB WM, Reinus J. Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology.* 1990;11:502-5.
75. Pirlich M, Selberg O, Boker K, Schwarze M, Muller MJ. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1996;24(6):1422-7.
76. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schutz T, Lochs H, Kondrup J. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr.* 2009;28(1):78-82.

77. LaBerge JM, Ring EJ, Gordon RL, Lake JR, Doherty MM, Somberg KA, Roberts JP, Ascher NL. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the wallstent endoprosthesis: results in 100 patients. *Radiology*. 1993;187(2):413-20.
78. Kasim E. Intestinal-mucosale Ammoniogenese bei Patienten mit Leberzirrhose : Eine Studie mit stabilen Isotopen (Dissertation). <http://edochu-berlin.de/dissertationen/kasim-esmatollah-2004-04-30/HTML>. 2004:9.
79. ROCHE Diagnostics GmbH M, FRG. Glucose HK Gen.3-In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von Glucose im Humanserum Produktinformation des Herstellers, Nummer 0516879110V3.1-4.
80. PerkinElmer Life Science Inc. B, MA, USA. AutoDELFI A Insulin kit, automatic immunoassay system. Produktinformation des Herstellers, Catalog Number B080-101.1-15.
81. Merckodia developing diagnostics (Uppsala S. Merckodia C-Peptide ELISA - Directions for Use. Produktinformation des Herstellers.1-64.
82. SIEMENS Healthcare Diagnostics Inc. C, UK. Glukagon Doppelantikörper-Radioimmunoassay (PIKGND-7). Produktinformation des Herstellers. 2009:1-51.
83. Wako Chemicals GmbH N, Germany. Wako NEFA-HR(2) enzymatischer Farbstest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung der freien Fettsäuren (NEFA) im Serum. Produktinformation des Herstellers.1-2.
84. LINCO Research Inc. SC, Missouri, USA. Human Adiponectin RIA Kit (Cat. HADP-61HK) - Rev 11/28/01. Produktinformation des Herstellers.1-10.
85. Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan CJ, Dunlop D, Medley GF, O'Hare P, Brabant G. Free Leptin, Bound Leptin, and Soluble Leptin Receptor in Normal and Diabetic Pregnancies. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):300-6.
86. LINCO Research Inc. SC, Missouri, USA. Human PYY(3-36) Specific RIA-Kit (Cat. PYY-67HK) - Rev. 06/28/05 Produktinformation des Herstellers:1-15.
87. Moore FD, Boyden CM. Body Cell Mass and Limits of Hydration of the Fat-Free Body: Their Relation to Estimated Skeletal Weight. *Ann N Y Acad Sci*. 1963;110:62-71.
88. Plauth M. Sinnvolle Messgrößen zur Erfassung von Mangel- und Fehlernährung. *Klinik der Gegenwart*. 1997;XV(8):1-15.
89. Muller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Burger M, Korber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology*. 1992;15(5):782-94.
90. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes/metabolism reviews*. 1989;5(8):691-709.
91. Merli M, Iapichino S, Bolognese A, Bruni A, Cantafora A, Riggio O, Capocaccia L. Fatty acid composition of adipose tissue in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1986;3(1):104-10.
92. Merli M, Eriksson LS, Hagenfeldt L, Wahren J. Splanchnic and leg exchange of free fatty acids in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 1986;3(3):348-55.

93. Muller MJ. Hepatic energy and substrate metabolism: a possible metabolic basis for early nutritional support in cirrhotic patients. *Nutrition*. 1998;14(1):30-8.
94. Muller MJ, Bottcher J, Selberg O. Energy expenditure and substrate metabolism in liver cirrhosis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17 Suppl 3:S102-6; discussion S15.
95. Boothby WM BJ, Dunn HL. Studies on the energy of metabolism of normal individuals: A standard for basal metabolism with a normogram for clinical application. *Am J Physiol*. 1936;3:468-83.
96. Bosari S MC, Chiara O, Bevilacqua G, Nespoli A. Energy expenditure in cirrhotic patients. *Advances in hepatic encephalopathy and urea cycle diseases*. 1984:674-81.
97. Muller MJ, Fenk A, Lautz HU, Selberg O, Canzler H, Balks HJ, von zur Muhlen A, Schmidt E, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol-induced liver cirrhosis. *Am J Physiol*. 1991;260(3 Pt 1):E338-44.
98. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B, Laggner AN, Lenz K, Kleinberger G. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology*. 1990;11(3):387-93.
99. Shanbhogue RLK BB, Jenkins RL, Jones C, Benotti P, Blackburn GL. Resting energy expenditure in patients with end stage liver disease and in normal population. *J Parenter Enterol Nutr* 1987;11:305-8.
100. Owen OE TV, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Scutches CL et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic liver cirrhosis. *J Clin Invest*. 1983;72:1821-32.
101. Jhangiani SS AN, Holmes R, Cayton CG. Energy expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:323-9.
102. Mullen KD, Denne SC, McCullough AJ, Savin SM, Bruno D, Tavill AS, Kalhan SC. Leucine metabolism in stable cirrhosis. *Hepatology*. 1986;6(4):622-30.
103. M M. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol*. 1994;21(3):317-25.
104. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1257-66.
105. Kamimura MA DS, Dalboni MA. Serum and cellular interleukin-6 in haemodialysis patients: relationship with energy expenditure. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:839-44.
106. Lukaski H. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:537-56.
107. da Rocha EE, Alves VG, da Fonseca RB. Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(3):247-56.
108. Tilg H, Nordberg J, Vogel W, Luger TA, Herold M, Aulitzky WE, Margreiter R, Huber C. Circulating serum levels of interleukin 6 and C-reactive protein after liver transplantation. *Transplantation*. 1992;54(1):142-6.

109. Muller MJ, Boker KH, Selberg O. Metabolism of energy-yielding substrates in patients with liver cirrhosis. *Clin Investig.* 1994;72(8):568-79.
110. Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(5):391-7.
111. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Muller MJ, Nolte W. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25(2):285-94.
112. Henderson JM. Abnormal splanchnic and systemic hemodynamics of end-stage liver disease: what happens after liver transplantation? *Hepatology.* 1993;17(3):514-6.
113. Henriksen JH, Moller S, Ring-Larsen H, Christensen NJ. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol.* 1998;29(2):328-41.
114. Muller MJ. Malnutrition and hypermetabolism in patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1167-8.
115. McClave SA, Kleber MJ, Lowen CC. Indirect calorimetry: can this technology impact patient outcome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;2(1):61-7.
116. Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erlandson EE. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery.* 1982;92(4):771-9.
117. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27(1):239-47.
118. McClave SA, Snider HL, Ireton-Jones C. Can we justify continued interest in indirect calorimetry? *Nutr Clin Pract.* 2002;17(3):133-6.
119. Simonson DC, DeFronzo RA. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol.* 1990;258(3 Pt 1):E399-412.
120. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol.* 1989;8(1):107-14.
121. Greco AV, Mingrone G, Mari A, Capristo E, Manco M, Gasbarrini G. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. *Gut.* 2002;51(6):870-5.
122. Kruszynska YT, Goulas S, Wollen N, McIntyre N. Insulin secretory capacity and the regulation of glucagon secretion in diabetic and non-diabetic alcoholic cirrhotic patients. *J Hepatol.* 1998;28(2):280-91.
123. 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 Clin Nutr.* 1999;69(2):331-7.
124. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Bjornsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):808-15.
125. Petrides AS, Groop LC, Riely CA, DeFronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest.* 1991;88(2):561-70.

126. Valentini L, Gläser S, Schuetz T, Omar A, Kasim E, Kroencke T, Tietge UJF, Lochs H, Schulzke J-D, Brabant G, Ockenga J. Serum bile acids and leptin interact with glucose metabolism in patients with liver cirrhosis. *Clinical Nutrition*. 2013;32(1):122-9.
127. Huang YW, Wang TC, Lin SC, Chang HY, Chen DS, Hu JT, Yang SS, Kao JH. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with new onset diabetes: A nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013.
128. Ezaki H, Yoshida Y, Saji Y, Takemura T, Fukushima J, Matsumoto H, Kamada Y, Wada A, Igura T, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Tamura S, Kiso S, Hayashi N. Delayed liver regeneration after partial hepatectomy in adiponectin knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;378(1):68-72.
129. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, Patsch JR, Tilg H. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54(1):117-21.
130. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
131. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011;60(3):313-26.
132. Markaki A, Gkouskou K, Stylianou K, Dermitzaki E, Perakis K, Margioris A, Daphnis E. Relationship between adiposity, adipokines, inflammatory markers and lipid profile in hemodialysis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(10):1496-8.
133. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):134-41.
134. An L, Wang X, Cederbaum AI. Cytokines in alcoholic liver disease. *Arch Toxicol*. 2012;86(9):1337-48.
135. Stojšavljević S, Gomercić Palčić M, Virović Jukić L, Smircić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18070-91.
136. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 2004;40(1):177-84.
137. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology*. 2004;40(1):46-54.
138. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, Gentilcore E, Natale S, Cassader M, Rizzetto M, Pasquali R, Marchesini G. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3498-504.

139. Gatselis NK, Ntaios G, Makaritsis K, Dalekos GN. Adiponectin: a key playmaker adipocytokine in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Med*. 2013.
140. Thomsen KL, Sandahl TD, Holland-Fischer P, Jessen N, Frystyk J, Flyvbjerg A, Gronbaek H, Vilstrup H. Changes in adipokines after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt indicate an anabolic shift in metabolism. *Clin Nutr*. 2012;31(6):940-5.
141. Krawczyk K, Szczesniak P, Kumor A, Jasinska A, Omulecka A, Pietruczuk M, Orszulak-Michalak D, Sporny S, Malecka-Panas E. Adipohormones as prognostic markers in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl 3:71-5.
142. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2007;13(42):5552-9.
143. Ring-Larsen H. Hepatic nephropathy, related to haemodynamics. *Liver*. 1983;3(5):265-89.
144. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4080-2.
145. Khattab MA, Eslam M, Aly MM, Shatat M, Hussen A, Moussa YI, Elsaghir G, Abdalhalim H, Aly A, Gaber S, Harrison SA. Association of serum adipocytokines with insulin resistance and liver injury in patients with chronic hepatitis C genotype 4. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(10):871-9.
146. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology*. 1998;115(4):997-1001.
147. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2442-7.
148. Scheid JL, Williams NI, West SL, VanHeest JL, De Souza MJ. Elevated PYY is associated with energy deficiency and indices of subclinical disordered eating in exercising women with hypothalamic amenorrhea. *Appetite*. 2009;52(1):184-92.
149. Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman M, Bryant LK, Wishart J, Holloway RH, Horowitz M. Fasting and nutrient-stimulated plasma peptide-YY levels are elevated in critical illness and associated with feed intolerance: an observational, controlled study. *Crit Care*. 2006;10(6):R175.
150. Dasarathy J, Alkhoury N, Dasarathy S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent in cirrhosis: a critical review of literature. *Liver Int*. 2011;31(9):1250-8.
151. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, 3rd, Shiffman ML, DeMeo J, Cole PE, Tisnado J. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology*. 1997;112(3):889-98.
152. Trotter JF, Suhocki PV, Rockey DC. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with refractory ascites: effect on body weight and Child-Pugh score. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(10):1891-4.
153. Doucet E, Laviolette M, Imbeault P, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D. Total peptide YY is a correlate of postprandial energy expenditure but not of appetite or energy intake in healthy women. *Metabolism*. 2008;57(10):1458-64.

154. Deuel H. The respiratory metabolism following the administration of various carbohydrates. *J Biol Chem.* 1927;75:367-91.
155. Gumurdulu Y, Yapar Z, Canataroglu A, Serin E, Gumurdulu D, Kibar M, Colakoglu S. Gastric emptying time and the effect of cisapride in cirrhotic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(2):175-8.
156. Sadik R, Abrahamsson H, Bjornsson E, Gunnarsdottir A, Stotzer PO. Etiology of portal hypertension may influence gastrointestinal transit. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(10):1039-44.
157. Verne GN, Soldevia-Pico C, Robinson ME, Spicer KM, Reuben A. Autonomic dysfunction and gastroparesis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(1):72-6.
158. Sekhar RV, Shetty PS, Kurpad AV. Diet induced thermogenesis with oral & intravenous feeding in chronically undernourished human subjects. *Indian J Med Res.* 1998;108:265-71.
159. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutrition & metabolism.* 2004;1(1):5.
160. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(2):346-50.
161. Erice E, Llop E, Berzigotti A, Abraldes JG, Conget I, Seijo S, Reverter E, Albillos A, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Insulin resistance in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(12):G1458-65.
162. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavallo-Gonzalez FJ, Reyes-Cabello E, Gonzalez-Gonzalez JA, Munoz-Espinosa LE, Vazquez-Elizondo G, Villarreal-Perez JZ, Maldonado-Garza HJ. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol.* 2012;11(2):240-8.
163. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OF, Alberti KG. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology.* 1985;5(1):64-71.
164. Makita S, Abiko A, Nagai M, Yonezawa S, Koshiyama M, Ohta M, Nakamura M. Influence of daily alcohol consumption on serum adiponectin levels in men. *Metabolism.* 2013;62(3):411-6.
165. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-53.
166. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8(11):1288-95.
167. Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet.* 2003;362(9394):1431-2.
168. Schindler K, Vila G, Hoppichler F, Lechleitner M, Luger A, Anderwald C, Hoefler J, Tomasec G, Kautzky-Willer A, Ludvik B. The Impact of Type 2 Diabetes on Circulating Adipokines in Patients with Metabolic Syndrome. *Obes Facts.* 2012;5(2):270-6.

169. Heliovaara MK, Strandberg TE, Karonen SL, Ebeling P. Association of serum adiponectin concentration to lipid and glucose metabolism in healthy humans. *Horm Metab Res.* 2006;38(5):336-40.
170. Peake PW, Kriketos AD, Campbell LV, Shen Y, Charlesworth JA. The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and in experimental animals. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(3):409-17.
171. Aso Y, Terasawa T, Kato K, Jojima T, Suzuki K, Iijima T, Kawagoe Y, Mikami S, Kubota Y, Inukai T, Kasai K. The serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase 4 increases in response to acute hyperglycemia after an oral glucose load in healthy subjects: association with high-molecular weight adiponectin and hepatic enzymes. *Transl Res.* 2013.
172. Ozeki N, Hara K, Yatsuka C, Nakano T, Matsumoto S, Suetsugu M, Nakamachi T, Takebayashi K, Inukai T, Haruki K, Aso Y. Serum high-molecular weight adiponectin decreases abruptly after an oral glucose load in subjects with normal glucose tolerance or impaired fasting glucose, but not those with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009;58(10):1470-6.
173. Aso Y, Yamamoto R, Suetsugu M, Matsumoto S, Wakabayashi S, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. Comparison of the effects of pioglitazone and voglibose on circulating total and high-molecular-weight adiponectin, and on two fibrinolysis inhibitors, in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24(9):962-8.
174. Juan CC, Au LC, Fang VS, Kang SF, Ko YH, Kuo SF, Hsu YP, Kwok CF, Ho LT. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;289(5):1328-33.
175. Shintani M, Nishimura H, Yonemitsu S, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Nakao K. Downregulation of leptin by free fatty acids in rat adipocytes: effects of triacsin C, palmitate, and 2-bromopalmitate. *Metabolism.* 2000;49(3):326-30.
176. Staiger H, Tschritter O, Kausch C, Lammers R, Stumvoll M, Haring HU. Human serum adiponectin levels are not under short-term negative control by free fatty acids in vivo. *Horm Metab Res.* 2002;34(10):601-3.
177. Bernstein EL, Koutkia P, Ljungquist K, Breu J, Canavan B, Grinspoon S. Acute regulation of adiponectin by free fatty acids. *Metabolism.* 2004;53(6):790-3.
178. Niswender KD, Magnuson MA. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *J Clin Invest.* 2007;117(10):2753-6.
179. Yarandi SS, Hebbar G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition.* 2011;27(3):269-75.
180. Boghossian S, Dube MG, Torto R, Kalra PS, Kalra SP. Hypothalamic clamp on insulin release by leptin-transgene expression. *Peptides.* 2006;27(12):3245-54.
181. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(4):E567-84.

182. Cinti S, de Matteis R, Ceresi E, Pico C, Oliver J, Oliver P, Palou A, Obrador A, Maffei C. Leptin in the human stomach. *Gut*. 2001;49(1):155.
183. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(1):E1-E14.
184. Ockenga J, Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, Brabant G, Bahr MJ. Distinct roles of free leptin, bound leptin and soluble leptin receptor during the metabolic-inflammatory response in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(11):1301-9.
185. Levi J, Gray SL, Speck M, Huynh FK, Babich SL, Gibson WT, Kieffer TJ. Acute disruption of leptin signaling in vivo leads to increased insulin levels and insulin resistance. *Endocrinology*. 2011;152(9):3385-95.
186. Lin HC, Taylor IL. Release of peptide YY by fat in the proximal but not distal gut depends on an atropine-sensitive cholinergic pathway. *Regul Pept*. 2004;117(1):73-6.
187. Zhang T, Brubaker PL, Thompson JC, Greeley GH, Jr. Characterization of peptide-YY release in response to intracolonic infusion of amino acids. *Endocrinology*. 1993;132(2):553-7.
188. Murray CD, le Roux CW, Gouveia C, Bassett P, Ghatei MA, Bloom SR, Emmanuel AV, Gabe SM. The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. *Clin Nutr*. 2006;25(4):626-33.
189. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
190. Wiest R, Moleda L, Farkas S, Scherer M, Kopp A, Wonckhaus U, Buchler C, Scholmerich J, Schaffler A. Splanchnic concentrations and postprandial release of visceral adipokines. *Metabolism*. 2010;59(5):664-70.
191. Korolczuk A, Dudka J. Increased Risk of Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease: A Possible Role of Leptin. *Curr Pharm Des*. 2013.
192. Beckh K, Monnikes H, Loos S, Arnold R, Koop H. Low hepatic clearance of peptide YY (PYY) in the perfused rat liver. *Regul Pept*. 1992;37(3):205-12.
193. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*. 2008;48(3):1002-10.
194. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996;23(1):164-76.
195. Sahagun G, Benner KG, Saxon R, Barton RE, Rabkin J, Keller FS, Rosch J. Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(9):1444-52.
196. Shizgal HM. Validation of the measurement of body composition from whole body bioelectric impedance. *Infusionstherapie*. 1990;17 Suppl 3:67-74.
197. Lautz HU, Selberg O, Korber J, Burger M, Muller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig*. 1992;70(6):478-86.

- 
198. Cabre E, de Leon R, Planas R, Bertran X, Domenech E, Gassull MA. [Reliability of bioelectric impedance analysis as a method of nutritional monitoring in cirrhosis with ascites]. *Gastroenterol Hepatol*. 1995;18(7):359-65.
  199. Zillikens MC, van den Berg JW, Wilson JH, Rietveld T, Swart GR. The validity of bioelectrical impedance analysis in estimating total body water in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1992;16(1-2):59-65.
  200. Plauth M, Roske AE, Romaniuk P, Roth E, Ziebig R, Lochs H. Post-feeding hyperammonaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration. *Gut*. 2000;46(6):849-55.
  201. Holland-Fischer P, Nielsen MF, Vilstrup H, Tonner-Nielsen D, Mengel A, Schmitz O, Gronbaek H. Insulin sensitivity and body composition in cirrhosis: changes after TIPS. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(2):G486-93.
  202. Umgelter A, Reindl W, Geisler F, Saugel B, Huber W, Berger H, Schmid RM. Effects of TIPS on global end-diastolic volume and cardiac output and renal resistive index in ICU patients with advanced alcoholic cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2010;9(1):40-5.

## 10 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Silja Susanne Gläser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Veränderungen in der neurohumoralen Energiehomöostase bei Patienten mit Leberzirrhose und transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) nach enteraler und parenteraler Ernährung“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

## 11 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Silja Susanne Gläser hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation 1:**

Valentini L, **Gläser S**, Schuetz T, Omar A, Kasim E, Kroencke T, Tietge UJ, Lochs H, Schulzke JD, Brabant G, Ockenga J: Serum bile acids and leptin interact with glucose metabolism in patients with liver cirrhosis. J.Clin Nutr. 2013 Feb;32(1):122-9. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.006. Epub 2012 Jul .

*Beitrag: Datenerhebung, Datenerfassung, Auswertung, Manuskriptverfassung*

### **Publikation 2:**

Ockenga J, Valentini L, Schuetz T, Wohlgemuth F, **Glaeser S**, Omar A, Kasim E, duPlessis D, Featherstone K, Davis JR, Tietge UJ, Kroencke T, Biebermann H, Köhrle J, Brabant G: Plasma bile acids are associated with energy expenditure and thyroid function in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb;97(2):535-42. doi: 10.1210/jc.2011-2329. Epub 2011 Dec 7.

*Beitrag: Datenerhebung, Datenerfassung, Auswertung, Manuskriptverfassung*

### **Publikation 3:**

Valentini L, Schuetz T, Omar A, **Gläser S**, Kasim E, Nowotny P, Kroencke T, Ockenga J: Abnormal plasma peptide YY(3-36) levels in patients with liver cirrhosis. Nutrition. 2011 Sep;27(9):880-4. doi: 10.1016/j.nut.2010.12.013.

*Beitrag: Datenerhebung, Datenerfassung, Auswertung, Manuskriptverfassung*

## **12 Curriculum vitae**

*„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“*



### 13 Publikationsverzeichnis

#### Originalarbeiten:

Valentini L, **Gläser S**, Schuetz T, Omar A, Kasim E, Kroencke T, Tietge UJ, Lochs H, Schulzke JD, Brabant G, Ockenga J: Serum bile acids and leptin interact with glucose metabolism in patients with liver cirrhosis. **J.Clin Nutr.** 2013 Feb;32(1):122-9.

Ockenga J, Valentini L, Schuetz T, Wohlgemuth F, **Glaeser S**, Omar A, Kasim E, duPlessis D, Featherstone K, Davis JR, Tietge UJ, Kroencke T, Biebermann H, Köhrle J, Brabant G: Plasma bile acids are associated with energy expenditure and thyroid function in humans. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012 Feb;97(2):535-42.

Valentini L, Schuetz T, Omar A, **Gläser S**, Kasim E, Nowotny P, Kroencke T, Ockenga J: Abnormal plasma peptide YY(3-36) levels in patients with liver cirrhosis. **Nutrition.** 2011 Sep;27(9):880-4.

#### Veröffentlichte Vorträge und Posterbeiträge:

A. Omar, E. Kasim, **S. Mueller**, T. Schuetz, T. Kroenke, G. Brabant, H. Lochs, J. Ockenga: Evaluation of intestinal mediators of energy homeostasis in a human model. *Vortrag 25<sup>th</sup> ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) Society Congress, Cannes 2003*

**Müller S**: Intestinal mediators of energy homeostasis in liver cirrhosis – Influence of nutrition. *Stipendiaten-Vortrag 26<sup>th</sup> ESPEN Society Congress, Lissabon 2004*

**Müller S**, Omar A, Tietge UJW, Schuetz T, Kasim E, Kröncke T, Lochs H, Ockenga J: Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis: effect of fatty acids and glucose on arterial, peripheral venous and mesenterial levels. *Posterbeitrag 26<sup>th</sup> ESPEN Society Congress, Lissabon 2004*

**Müller S**: Evaluated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis: effect of fatty acids and glucose on arterial, peripheral venous and mesenterial levels. *Vortrag 26<sup>th</sup> ESPEN Society Congress, Lissabon 2004*

**Müller S**, Omar A, Tietge UJW, Schuetz T, Kasim E, Kröncke T, Lochs H, Ockenga J: Erhöhte Adiponektinkonzentrationen bei Leberzirrhose: Effekt von Fettsäuren und Glukose auf arterielle, periphervenöse und mesenteriale Spiegel. *Posterbeitrag 59. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Leipzig 2004*

A. Omar, UJW. Tietge, T. Schuetz, E. Kasim, **S. Müller**, T. Kröncke, H. Lochs, J. Ockenga: Einfluss von oraler oder parenteraler Kalorienzufuhr auf arterielle, periphervenöse oder mesenteriale Adiponektinkonzentrationen. *Posterbeitrag Kongress der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin), München 2004*

**S. Müller**, A. Omar, UJW. Tietge, T. Schuetz, E. Kasim, T. Kröncke, H. Lochs, J. Ockenga: Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis: effect of fatty acids and glucose on arterial, peripheral venous and mesenterial levels. *Posterbeitrag Digestive Disease Week 2005 (DDW) of the American Gastroenterological Association (AGA), Chicago 2005*

**S. Müller**, A. Omar, T. Schuetz, E. Kasim, T. Kröncke, H. Lochs, J. Ockenga: Leberzirrhose und TIPSS: veränderte Freisetzung gastrointestinaler Hormone und Peptide? *Posterbeitrag 60. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Köln 2005*

**S. Müller**, A. Omar, UJW. Tietge, T. Schuetz, T. Kröncke, H. Lochs, J. Ockenga: Energieregulation durch intestinale Neuropeptide bei Leberzirrhose: Einfluss von oraler und parenteraler Kalorienzufuhr auf arterielle, periphervenöse und mesenteriale Spiegel am Beispiel Adiponektin. *Posterbeitrag 111. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Wiesbaden 2005*

**S. Müller**, A. Omar, UJW. Tietge, T. Schuetz, E. Kasim, T. Kröncke, H. Lochs, J. Ockenga: Regulation der Energiehomöostase bei Leberzirrhose nach TIPSS: Einfluss oraler und parenteraler Kalorienzufuhr auf systemische und mesenteriale Neuropeptid-Spiegel. *Vortrag Nutrition & EFAD (European Federation of the Association of the Dietitians) 2005, Genf 2005*

**S. Mueller**, T. Schuetz, A. Omar, E. Kasim, T. Kröncke, H. Lochs, J. Ockenga: Effekt of porto-systemic shunting on postprandial energy expenditure and substrate metabolism in cirrhosis. *Posterbeitrag 28<sup>th</sup> ESPEN Society Congress, Istanbul 2006*

**Buchbeiträge** [beide Beiträge erschienen auch in der 15. und 16. Auflage (2002, 2005)]:

**Silja Gläser** und Hartmut H.-J. Schmidt: Hepatobiliäre Erkrankungen: Hyperbilirubinämien, *Harrisons Innere Medizin, Band II, S. 2379-2385, 17.Auflage, Berlin 2009. Ed.: M. Dietl, N. Suttorp, M. Zeitz. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin*

**Silja Gläser** und Hartmut H.-J. Schmidt: Störungen des Intermediärstoffwechsels: Genetisch bedingte Defekte des Membrantransports, *Harrisons Innere Medizin, Band II, S. 3056-3059, 17.Auflage, Berlin 2009. Ed.: M. Dietl, N. Suttorp, M. Zeitz. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin*

## 14 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen medizinischen und pflegerischen Mitarbeitern der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité Campus Mitte unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Herbert Lochs, die mich sowohl praktisch bei der Durchführung der Patientenuntersuchungen auf der Station 141 als auch theoretisch bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Danke an alle Patienten und Kollegen, die sich dazu bereit erklärt haben, die komplexen, teils invasiven Untersuchungen an sich durchführen zu lassen.

Es ist mir ein Bedürfnis, einige Personen namentlich zu erwähnen:

Als erstes möchte ich meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. Johann Ockenga und Herrn Prof. Dr. med. Matthias Pirlich danken: für die Bereitstellung des Themas und die klugen wie pragmatischen Hilfestellungen und Diskussionen im Arbeitsprozess.

Unabhängig von dieser Promotion möchte ich ihnen an dieser Stelle für die gemeinsame Zeit an der Charité danken, in der sie meine Auffassung vom Arzt-sein und vom Umgang mit Patienten maßgeblich geprägt haben.

Fr. Dr. Tatjana Schütz und Fr. PD. Dr. Luzia Valentini möchte ich für ihr in jeder Hinsicht unermüdliches Engagement danken, ob bei der Durchführung der Untersuchungen morgens um 06.30h oder der Diskussion der Ergebnisse in den Abendstunden.

Danke an:

- die *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) für Verleihung der Fellowship-Auszeichnung, sowie an die Universitätsmedizin Charité Berlin für Genehmigung des Antrags auf außerordentliche universitäre Forschungsförderung; beides stellte die finanzielle Grundlage für dieses Projekt
- Fr. Dr. Anne Obst aus dem Institut für Statistik und Biomathematik der Klinik für Innere Medizin B der Universitätsmedizin Greifswald für die effektive Diskussion der statistischen Auswertung.

Danke an meinen wunderbaren Mann und unsere drei zauberhaften Kinder.

Letztere haben zwar wenig Konstruktives zum Arbeitsprozess beigetragen, dafür machen sie mich jeden Tag glücklich. Dies gilt auch für Ersteren, der mir dazu noch unermüdlich mit Rat und Geduld zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Dirk. Sie haben mich in meiner Berufswahl bedingungslos unterstützt und waren in allen Lebensbereichen immer für mich da. Danke für dieses Glück.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet. In dem Wissen, dass ein großer Teil meines Vaters in mir weiterlebt.