

¹Επιτροπή Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων Γ. Ν. Αθηνών «Ευαγγελισμός»

²Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πυλαία Υπέρταση (Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί - Διαγνωστική προσέγγιση)

ΔΟΚΟΥΤΣΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗ¹, ΚΑΝΤΙΑΝΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ²

Η πυλαία υπέρταση αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή της χρόνιας ηπατοπάθειας και ορίζεται ως η αύξηση των πιέσεων εντός της πυλαίας φλέβας σε επίπεδα που υπερβαίνουν τα 1-5 mmHg. Τα αίτια της πυλαίας υπέρτασης ανάλογα με τη θέση του κωλύματος στην πυλαία κυκλοφορία, ταξινομούνται σε προηπατικά, ενδοηπατικά και μεθηπατικά. Η θεμελιώδης αιμοδυναμική διαταραχή συνίσταται στην αυξημένη αντίσταση στη ροή του αίματος εντός της πυλαίας φλέβας. Καθώς η πίεση της πυλαίας μειώνεται με την εκτροπή του πυλαίου αίματος στις συστηματικές φλέβες μέσω ενός εκτεταμένου δικτύου παράπλευρης κυκλοφορίας, η πυλαία υπέρταση διατηρείται από την αύξηση της ροής αίματος προς το πυλαίο σύστημα, που γίνεται υπερδυναμική. Ο αυξημένος όγκος αίματος και η μείωση των περιφερικών και σπλαγγχνικών αρτηριακών αντιστάσεων με ταυτόχρονη αύξηση της καρδιακής παροχής διαμορφώνουν και συντηρούν την κατάσταση υπερκίνητης κυκλοφορίας που χαρακτηρίζει την πυλαία υπέρταση. Η κυριότερη κλινική εκδήλωση της πυλαίας υπέρτασης είναι η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό, που οφείλεται είτε στη ρήξη των γαστροοισοφαγικών κισρών, είτε στην πυλαία συμφορητική γαστροπάθεια, ενώ συχνές επιπλοκές είναι ο ασκίτης και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι χρήσιμες για την ανάδειξη της υποκείμενης διάγνωσης, τον έλεγχο της βατότητας της πυλαίας φλέβας και την φύση και έκταση της παράπλευρης κυκλοφορίας. Η μέτρηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα με άμεσες ή έμμεσες τεχνικές είναι σημαντική, καθότι πίεση άνω των 12 mmHg είναι αναγκαία για να επέλθει ρήξη των κισρών του οισοφάγου, που αποτελεί την βαρύτερη και πιο επίφοβη εξέλιξη της πυλαίας υπέρτασης.

Λέξεις-Κλειδιά: Πυλαία υπέρταση, οισοφαγικοί κισσοί, πυλαία αιματική ροή, αιμοδυναμική κυκλοφορία, σπλαγγχνική κυκλοφορία

Εισαγωγή

Η πυλαία υπέρταση δεν είναι νόσο αλλά μία παθολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από μία ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων μετά από την αύξηση της πίεσης στο σύστημα της πυλαίας φλέβας. Ο όρος «πυλαία υπέρταση» δηλώνει τις αιμοδυναμικές μεταβολές, οι οποίες επέρχονται από κάποιο μηχανικό κώλυμα το οποίο εμποδίζει την είσοδο του μεσεντερικού και σπληνικού αίματος και την έξοδο του από τις ηπατικές φλέβες.

Ο όρος πυλαία υπέρταση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους A. Gilbert και M. Villart το 1906. Οι πρώτες παρατηρήσεις σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση έγιναν από τον Guido Banti προς το τέλος του 1800, ο οποίος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο διογκωμένος σπλήνας- ένα συχνό κλινικό εύρημα σε ασθενείς με κίρρωση- οδηγεί σε αυξημένη πυλαία φλεβική αιματική ροή, που με τη σειρά της καταλήγει σε πυλαία υπέρταση. Αυτή η θεωρία έγινε αποδεκτή από την ιατρική κοινότητα στις Ηνωμένες Πολιτείες και καθιέρωσε τη χρήση της σπληνεκτομής και της επιπλοοπηξίας (omentopexy-χειρουργική καθήλωση του επιπλόου) ως πρωταρχικής θεραπείας για την πυλαία υπέρταση. Ο Nicolai Eck το 1877 περιέγραψε για πρώτη φορά την τεχνητή αναστόμωση της πυλαίας και της κάτω κοίλης φλέβας (συρίγγιον του Eck) και οι πρώτες πυλαιοκοιλιακές αναστομώσεις άρχισαν να

διενεργούνται στην Ευρώπη ήδη από τις αρχές της πρώτης δεκαετίας του περασμένου αιώνα. Αντίθετα, στις Ηνωμένες Πολιτείες τέτοιου είδους επεμβάσεις άρχισαν να εκτελούνται όχι νωρίτερα από τα μέσα της δεκαετίας του '40 με πρωτοπόρους τους Blakemore και Whipple και με τη χρήση πιο βελτιωμένων τεχνικών. Η πρώτη μέτρηση της πυλαίας φλεβικής πίεσης πραγματοποιήθηκε από τον Thompson και τους συνεργάτες του στην Κολούμπια, οι οποίοι αργότερα προχώρησαν στη σύγχρονη ταξινόμηση της πυλαίας υπέρτασης αναφορικά με τη βαρύτητά της. Οι έμμεσες μέθοδοι για την μέτρηση της ηπατικής αιματικής ροής περιγράφηκαν από τον Bradley και τους συνεργάτες του το 1945, ενώ στη δεκαετία του '50 έχουμε τις πρώτες αναφορές για μη χειρουργικές μεθόδους μέτρησης της πυλαίας φλεβικής πίεσης (Myers και Taylor, 1951). Οι πρώιμες αυτές έρευνες αποτέλεσαν την απαρχή που οδήγησε στον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβανόμαστε σήμερα την κλινική νοσολογική οντότητα που ονομάζεται πυλαία υπέρταση.¹

Ορισμός και Αίτια Πυλαίας Υπέρτασης

Η φυσιολογική πίεση στην πυλαία φλέβα είναι 1 έως 5 mmHg και κάθε αύξηση αυτής ορίζεται ως πυλαία υπέρταση. Τα αίτια της πυλαίας υπέρτασης, ανάλογα με την θέση του κωλύματος στην πυλαία κυκλοφορία, ταξινομούνται σε προηπατικά,

ενδοηπατικά και μεθηπατικά. Τα ενδοηπατικά αίτια, ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης, υποδιαιρούνται σε προκολποειδικά (πυλαία φλεβίδια), κολποειδικά (κολποειδή) και μετακολποειδικά (ηπατικά φλεβίδια). Τα κυριότερα αίτια, ανάλογα με την ανατομική θέση του αιτίου, είναι τα ακόλουθα:¹

A) Προηπατικά αίτια πυλαίας υπέρτασης

1) Θρόμβωση πυλαίας φλέβας: ενδοκοιλιακές φλεγμονές, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, κύηση, αντισυλληπτικά, καρκίνος ήπατος, χειρουργικές επεμβάσεις (σπληνεκτομή) και ιδιοπαθής θρόμβωση πυλαίας φλέβας.

2) Απόφραξη σπληνικής φλέβας: νοσήματα παγκρέατος

3) Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία: ενδοκοιλιακοί τραυματισμοί, βιοψία ήπατος, ρήξη αρτηριακού ανeurύσματος και νεοπλάσματα.

4) Μεγαλοσπληνία: πολυκυτταραιμία, μυελοσκληρυνση, νόσος Gaucher.

B) Ενδοηπατικά αίτια πυλαίας υπέρτασης

1) Προκολποειδικά (πυλαία φλεβίδια): σχιστοσωμίαση, συγγενής ηπατική ίνωση, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση, σαρκοείδωση και τοξική βλάβη από ουσίες όπως είναι το αρσενικό, ο χαλκός και το βινυλοχλωρίδιο.

2) Κολποειδικά (κολποειδή): κίρρωση ήπατος (ιδιαίτερα η αλκοολικής αιτιολογίας, για τις άλλες μορφές συμμετέχει και μετακολποειδικό στοιχείο), χρόνια ενεργός ηπατίτιδα (συνυπάρχει και μετακολποειδικό κώλυμα λόγω της ίνωσης), οξείας αναγεννητική υπερπλασία, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, δηλητηρίαση από βιταμίνη A, κυτταροστατικά φάρμακα (μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη).

3) Μετακολποειδικά (ηπατικά φλεβίδια): φλεβοποφρακτική νόσος του ήπατος.

Γ) Μεθηπατικά αίτια πυλαίας υπέρτασης

1) Σύνδρομο Budd-Chiari (απόφραξη ηπατικών φλεβών): μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαινουρία, λήψη αντισυλληπτικών, θρομβώσεις σε κακότητες, διαφράγματα κάτω κοίλης φλέβας και συστηματικός ερυθματώδης λύκος.

2) Καρδιακής αιτιολογίας πυλαία υπέρταση: συμπίεστική περικαρδίτιδα και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Παθογένεια της Πυλαίας Υπέρτασης

Η πυλαία υπέρταση αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή της χρόνιας ηπατοπάθειας και χαρακτηρίζεται από αύξηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα σε παθολογικά επίπεδα (>5 mmHg). Η αναγνώριση των παραγόντων που ενέχονται στην παθογένεια της πυλαίας υπέρτασης έχει συμβάλει στην κατανόηση του μηχανισμού ανάπτυξης των επιπλοκών της χρόνιας ηπατικής νόσου και στη διορθωτική παρέμβαση με νέους και αποτελεσματικότερους θεραπευτικούς παράγοντες.

Η γνώση μερικών βασικών αρχών της φυσικής βοηθά στην καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών

μηχανισμών της πυλαίας υπέρτασης.² Αν εφαρμόσουμε το νόμο του Ohm στα αγγειακά συστήματα, η διαφορά πίεσης μεταξύ δύο σημείων ενός αγγείου (P_1-P_2) είναι αποτέλεσμα της αιματικής ροής (P) και της αντίστασης στη ροή του αίματος (A).

$$P_1-P_2 = \text{Ροή} \times \text{Αντίσταση}$$

Συνεπώς, οι μεταβολές της πίεσης στην πυλαία φλέβα είναι το αποτέλεσμα των μεταβολών στη σπλαγχνική κυκλοφορία και των αντιστάσεων στο πυλαίο φλεβικό σύστημα, στο παράπλευρο δίκτυο και στην ενδοηπατική κυκλοφορία. Στην κίρρωση του ήπατος παρατηρείται τόσο αύξηση των αντιστάσεων όσο και αύξηση της σπλαγχνικής αιματικής ροής.

A. Αύξηση των Αντιστάσεων στην Πυλαία Κυκλοφορία

Η αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων στην πυλαία αιματική ροή αποτελεί σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη το πρωταρχικό γεγονός στην παθοφυσιολογία της πυλαίας υπέρτασης. Η αύξηση αυτή οφείλεται τόσο σε δομικές όσο και σε λειτουργικές διαταραχές που προκαλούν δυσχέρεια στην ενδοηπατική κυκλοφορία του αίματος. Η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας δεν αποκαθιστά την πίεση στο πυλαίο σύστημα αφού οι αντιστάσεις στα παράπλευρα αγγεία είναι υψηλότερες από αυτές του φυσιολογικού ήπατος. Η χρόνια ηπατική βλάβη χαρακτηρίζεται από δομικές μεταβολές όπως η ανάπτυξη συνδετικού ιστού και αναγεννητικών όζων που συμπιέζουν τα αγγεία και μειώνουν σημαντικά τη δυνατότητα προσαρμογής τους στις μεταβολές της αιματικής ροής. Επιπροσθέτως, έχει δείχθει ότι η διόγκωση των ηπατοκυττάρων και η τριχοειδοποίηση των ηπατικών κολποειδών (εναπόθεση κολλαγόνου στο χώρο του Disse, απώλεια των ενδοθηλιακών "παραθύρων") συμβάλλουν στην αύξηση των ενδοηπατικών αντιστάσεων. Τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με την υπερφόρτωση της πυλαίας κυκλοφορίας, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη συντήρηση αλλά και την προοδευτική επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης.³

Τα αίτια της πυλαίας υπέρτασης μπορεί να είναι προηπατικά, μεθηπατικά ή ενδοηπατικά (προκολποειδικά, κολποειδικά, μετακολποειδικά).⁴ Στις περιπτώσεις προηπατικής και μεθηπατικής πυλαίας υπέρτασης υπάρχει σαφές κώλυμα στο πυλαίο φλεβικό σύστημα και στις ηπατικές φλέβες αντίστοιχα. Αντιθέτως, στην ενδοηπατική πυλαία υπέρταση η παθολογική διεργασία που οδηγεί στην αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων είναι σύνθετη και σπάνια εντοπίζεται σε μια συγκεκριμένη θέση. Συνήθως προσβάλλονται κάποιες περιοχές και, καθώς η νόσος εξελίσσεται, νέες περιοχές συμμετέχουν και επιδεινώνουν περαιτέρω την πυλαία υπέρταση. Τα τελευταία χρόνια, έχει καταστεί σαφές από πληθώρα πειραματικών δεδομένων ότι οι αυξημένες αντιστάσεις στην ηπατική κυκλοφορία δεν οφείλονται μόνο σε δομικές μεταβολές αλλά και στη δράση λειτουργικών παραγόντων.⁵ Έχει δείχθει ότι οι ενδοηπατικές αντιστάσεις μπορούν να μειωθούν σε ποσοστό 20-30% με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών ενώ πρόσφατες δημοσιεύσεις υποστηρίζουν ότι το ποσοστό αυτό μπορεί να είναι ακόμα μεγαλύτερο.⁶ Το

ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται κυρίως στα αστεροειδή κύτταρα (stellate cells) του ήπατος. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν το 5-8% των κυττάρων του ήπατος και εντοπίζονται στον περικολποειδικό χώρο του Disse, κάτωθεν του ενδοθηλιακού φραγμού. Ορισμένα εξ αυτών βρίσκονται σε στενή επαφή με νευρικές απολήξεις, μερικές εκ των οποίων περιέχουν νευροπεπτιδία όπως ουσία P, νευροπεπτίδιο Υ, σωματοστατίνη κ.λ.π.⁷ Στο φυσιολογικό ήπαρ τα αστεροειδή κύτταρα ενέχονται κυρίως στην αποθήκευση της βιταμίνης Α.⁸ Η οξεία ή η χρόνια ηπατική νόσος συνοδεύεται από ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων τα οποία πολλαπλασιάζονται, μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης, αποβάλλουν τα κυστίδια βιταμίνης Α και παράγουν κυτταροκίνες και κολλαγόνο με στόχο τη διόρθωση της βλάβης.⁹ Οι μεταβολές αυτές είναι παροδικές σε περιπτώσεις οξείας ή αυτοπεριοριζόμενης ηπατικής διαταραχής ενώ σε χρόνια ηπατική φλεγμονή συντηρούνται, ενισχύονται και οδηγούν σε ίνωση και κίρρωση. Τα ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα παρουσιάζουν χαρακτηριστικά «περικυττάρων», έχουν τη δυνατότητα σύσπασης ή χάλασης και φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ηπατικής αιματικής ροής σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας.¹⁰ Το αγγειακό ενδοθήλιο συνθέτει αγγειοδιασταλτικούς [οξειδιο του αζώτου (NO), προστακυκλίνη κ.λ.π.] και αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (ενδοθηλίνες, προστανοειδή κ.λ.π.). Οι ουσίες αυτές δρουν παρακρινικά στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο. Σε καταστάσεις χρόνιας ηπατικής βλάβης τα ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα δέχονται την επίδραση αγγειοδραστικών παραγόντων που τροποποιούν τον τόνο τους και ως εκ τούτου τις ενδοθηλιακές αντιστάσεις.¹¹ Από τις ουσίες αυτές οι πιο εντατικά μελετημένες είναι οι ενδοθηλίνες και το μονοξειδίο του αζώτου.

Οι ενδοθηλίνες αποτελούν μια οικογένεια τριών ολιγοπεπτιδίων (ET-1, ET-2, ET-3) που αποτελούνται από 21 αμινοξέα και ασκούν τη δράση τους μέσω δύο τύπων υποδοχέων (ET_A και ET_B).¹² Ο υποδοχέας ET_A βρίσκεται κυρίως στα λεία μυϊκά κύτταρα και η διέγερσή του προκαλεί αγγειοσύσπαση. Ο υποδοχέας ET_B εντοπίζεται σε πολλά διαφορετικά είδη κυττάρων. Έχει δείχθει ότι στο κίρρωτικό ήπαρ παρατηρείται αύξηση των υποδοχέων ενδοθηλίνης (ET_A και ET_B) ενώ και τα επίπεδα ET-1 στο αίμα κίρρωτικών ασθενών είναι αυξημένα και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας, την παρουσία ασκίτη και την ανάπτυξη ηπατονεφρικού συνδρόμου.^{13,14}

Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) αποτελεί έναν ισχυρό ενδοθηλιακό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα ο οποίος αναγνωρίστηκε το 1987 και συντίθεται από την L-αργινίνη μέσω τριών τύπων συνθετάσης του NO (NOS).¹⁵ Τη βασική (ενδοθηλιακή) NOS (e-NOS) η οποία εκφράζεται μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα,¹⁶ τη νευρωνική NOS (n-NOS) η οποία εκφράζεται στα νευρικά κύτταρα και την επαγωγίμη NOS (i-NOS) η οποία εκφράζεται από ποικιλία κυττάρων μεταξύ των οποίων τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα αστεροειδή κύτταρα και τα ηπατοκύτταρα.¹⁷ Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες (TGF-β, VEGF), η υποξία και

η αυξημένη αιματική ροή επάγουν την e-NOS ενώ η παρουσία κυτταροκινών και η ενδοτοξαιμία επάγουν την i-NOS. Το NO αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό παράγοντα ρύθμισης του αγγειακού τόνου αφού δρα αντιρροπιστικά στην ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση που ασκείται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και τις ενδοθηλίνες.¹⁸ Στο κίρρωτικό ήπαρ υπάρχει ενδοηπατική ένδεια NO που πιθανώς σχετίζεται με δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και μειωμένη δραστηριότητα e-NOS.¹⁹ Υποστηρίζεται ότι η ανεπαρκής παραγωγή NO από το αγγειακό ενδοθήλιο διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Κατ' αντιστοιχία, εκφράζεται η άποψη ότι η ενδοηπατική ένδεια NO, απότοκος της ενδοηπατικής δυσλειτουργίας, προηγείται οποιασδήποτε δομικής μεταβολής και καθορίζει αποφασιστικά την αλληλουχία των διαταραχών που οδηγούν στην οργανική βλάβη και στη μη αντιρροπούμενη διαταραχή της ηπατικής ανατομίας. Εκτός των ανωτέρω, ποικίλες άλλες αγγειοδραστικές ουσίες που προκαλούν σύσπαση (αγγειοτενσίνη II, θρομβίνη, βασοπρεσσίνη, ουσία P, PGF_{2α}, θρομβοξάνη) ή χάλαση (κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, αδρενομεντουλίνη, VEGF, PGE₂, PGI₂) έχουν μελετηθεί σε πειραματόζωα.^{20,21} Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η εξαγωγή συμπερασμάτων για το ρόλο τους στην παθογένεση της πυλαίας υπέρτασης είναι τουλάχιστον παρακινδυνευμένη.

B. Υπερδυναμική Κυκλοφορία

Ασθενείς με πυλαία υπέρταση παρουσιάζουν αυξημένη αιματική ροή τόσο στη συστηματική όσο και στη σπλαγγχνική κυκλοφορία. Προηγείται η ανάπτυξη περιφερικής αγγειοδιαστολής με μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης που οδηγεί στην αντιρροπιστική αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, την αυξημένη ροή στην σπλαγγχνική κυκλοφορία και την αυξημένη καρδιακή παροχή.

Συστηματική αγγειοδιαστολή

Τρεις τουλάχιστον μηχανισμοί μπορεί να ευθύνονται για την περιφερική αγγειοδιαστολή: 1) αυξημένη συγκέντρωση κυκλοφορούντων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, 2) αυξημένη τοπική παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, 3) μειωμένη ανταπόκριση των αγγείων στις ενδογενείς αγγειοσυσπαστικές ουσίες. Ο σχετικός ρόλος των ανωτέρω μηχανισμών στην πρόκληση περιφερικής αγγειοδιαστολής παραμένει άγνωστος.

Αύξηση κυκλοφορούντων αγγειοδιασταλτικών ουσιών: Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αγγειοδιασταλτικών ουσιών μπορεί να οφείλονται σε αυξημένη παραγωγή ή σε μειωμένο καταβολισμό απότοκο της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας και των πυλαίου-συστηματικών αναστομών. Τα χολικά οξέα και η γλυκαγόνη αυξάνουν τη σπλαγγχνική ροή αίματος και τα επίπεδά τους είναι αυξημένα στην κίρρωση λόγω μειωμένης κάθαρσης.²² Παρά ταύτα, τα πειραματικά δεδομένα δεν συνηγορούν υπέρ μείζονος ρόλου των παραγόντων αυτών στη δημιουργία της υπερδυναμικής κυκλοφορίας της πυλαίας υπέρτασης.²³

Αυξημένη ενδοθηλιακή παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών: Το ενδοθήλιο παράγει ουσίες οι οποίες ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο και η οποιαδήποτε διαταραχή στην έκκρισή τους θα μπορούσε να ενέχεται στην παθογένεση της σπλαγγχνικής και συστηματικής αγγειοδιαστολής της πυλαίας υπέρτασης. Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) διαδραματίζει μείζονα ρόλο στις αιμοδυναμικές αυτές διαταραχές, αφού η αναστολή της σύνθεσής του σε πειραματόζωα οδήγησε στη διόρθωση των διαταραχών της σπλαγγχνικής και συστηματικής κυκλοφορίας.²⁴ Το 1991 οι Moncada και Vallance υποστήριξαν ότι η ενδοτοξιναιμία, συχνό εύρημα στην κίρρωση του ήπατος, επάγει τη σύνθεση της i-NOS στο ενδοθήλιο και οδηγεί σε υπερπαραγωγή NO και υπερδυναμική κυκλοφορία.²⁵

Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η ανανταμίδα που αποτελεί αγωνιστή του ενδογενούς υποδοχέα των κανναβινοειδών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συστηματική αγγειοδιαστολή της πυλαίας υπέρτασης.²⁶ Η ανανταμίδα απελευθερώνεται από τα μακροφάγα ως απάντηση στην ενδοτοξιναιμία και δρα αγγειοδιασταλτικά, κυρίως μέσω απελευθέρωσης NO. Επίσης, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) ο οποίος παράγεται από μονοκύτταρα όταν αυτά ενεργοποιηθούν από ενδοτοξίνη, ανευρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στην πυλαία υπέρταση και είναι γνωστό ότι διεγείρει την απελευθέρωση NO.²⁷ Παρά ταύτα, οι ακριβείς μεταβολικές οδοί μέσω των οποίων η ενδοτοξίνη και ο TNF-α συνεισφέρουν στην υπερπαραγωγή NO στη σπλαγγχνική κυκλοφορία δεν έχουν διευκρινισθεί μέχρι σήμερα.

Μειωμένη ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές ουσίες: Μελέτες σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση έδειξαν μειωμένη απάντηση του αγγειακού ενδοθηλίου στη δράση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (νορεπινεφρίνη, βασοπρεσσίνη, αγγειοτενσίνη II). Φαίνεται ότι η μειωμένη ανταπόκριση οφείλεται κυρίως στη δραστηριότητα του NO, το οποίο συνεισφέρει έτσι περαιτέρω στην πρόκληση περιφερικής αγγειοδιαστολής.²⁸

Αύξηση όγκου πλάσματος

Η αγγειοδιαστολή από μόνη της δεν επαρκεί για να εξηγήσει τις αιμοδυναμικές διαταραχές που παρατηρούνται στην πυλαία υπέρταση. Απαιτείται ο συνδυασμός της με αυξημένο όγκο πλάσματος ώστε να δημιουργηθούν οι προϋποθέσεις δημιουργίας και συντήρησης της υπερδυναμικής κυκλοφορίας. Οι μελέτες που διερεύνησαν το ρόλο της αγγειοδιαστολής και του αυξημένου όγκου πλάσματος στη γένεση της υπερκινητικής κυκλοφορίας αποτέλεσαν το υπόστρωμα για τη θεωρία της περιφερικής αγγειοδιαστολής.²⁹ Σύμφωνα με αυτή, το πρωταρχικό γεγονός στην πυλαία υπέρταση είναι η συστηματική και σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε σχετική υποογκαιμία με μειωμένη πλήρωση του αγγειακού δένδρου και μειωμένη φλεβική επιστροφή στην καρδιά. Η διέγερση των κεντρικών ογκο- και τασεο-υποδοχέων οδηγεί σε αντιρροπιστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης

(ADH) με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς, και την αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Ο αυξημένος όγκος αίματος και η περιφερική αγγειοδιαστολή διαμορφώνουν την κατάσταση υπερκινητικής κυκλοφορίας της πυλαίας υπέρτασης.

Παράπλευρη Κυκλοφορία και Ανάπτυξη Κιρσών

Η εξέλιξη της κίρρωτικής διεργασίας στο ήπαρ αυξάνει σταδιακά την πίεση στην πυλαία φλέβα. Ως αποτέλεσμα, αρχίζει να αναπτύσσεται παράπλευρη κυκλοφορία με στόχο την αποσυμφόρηση του πυλαίου συστήματος. Δύο μηχανισμοί ενέχονται στην ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας: η διάνοιξη προϋπαρχόντων αγγειακών επικοινωνιών μεταξύ πυλαίας και συστηματικής κυκλοφορίας και η νεοαγγειογένεση. Τα υπάρχοντα δεδομένα δεικνύουν ότι η διάνοιξη προϋπαρχόντων αγγείων διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στη δημιουργία των πυλαιο-συστηματικών επικοινωνιών.³⁰ Αναστομωτικά αγγεία αναπτύσσονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, περιοριστικά, περιομφαλικά, στο σπληνονεφρικό χώρο, στις ωθήκες, στο περιτόναιο και σε περιοχές χειρουργικής αναστόμωσης ή στομίες. Με τον τρόπο αυτό σχηματίζονται: α) η κεφαλή της Μέδουσας, διάταξη δηλαδή των περιομφαλικών φλεβών, που στέλνουν το αίμα στην άνω και κάτω κοίλη φλέβα. Οι προέχουσες φλέβες της παράπλευρης κυκλοφορίας διατάσσονται ακτινωτά γύρω από τον ομφαλό, με φυγόκεντρο φορά του αίματος από τον ομφαλό προς την περιφέρεια, όπως γίνεται φυσιολογικά, β) κίρσοι του ορθού και του πρωκτού από την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας μεταξύ των άνω αιμορροϊδικών φλεβών (του συστήματος της πυλαίας) και των μέσων και κάτω αιμορροϊδικών φλεβών (του συστήματος της κάτω κοίλης) και γ) οι γαστρο-οισοφαγικοί κίρσοι δημιουργούνται από τη διάταξη της αριστερής γαστρικής φλέβας και των βραχείων γαστρικών φλεβών και έχουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία λόγω της τάσης τους να ρήγνυνται με αποτέλεσμα την κίρσοραγία, που αποτελεί την πλέον σοβαρή και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της πυλαίας υπέρτασης.³¹ Οι γαστρο-οισοφαγικοί κίρσοι αναπτύσσονται όταν η πίεση στην πυλαία [εκτιμώμενη έμμεσα με την πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών (HVPG)] ξεπεράσει τον ουδό των 12 mmHg. Εν τούτοις, πολλοί ασθενείς με HVPG μεγαλύτερη από 12 mmHg δεν αναπτύσσουν κίρσους.

Διάγνωση

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης είναι η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό, που οφείλεται είτε στη ρήξη των οισοφαγογαστρικών κίρσων είτε στη πυλαία συμφορητική γαστροπάθεια, ο ασκίτης και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Επίσης, είναι η αιμορραγία από μη κίρσικά αίτια όπως γαστρίτιδα, σύνδρομο Mallory-Weiss και πεπτικά έλκη.¹

Η αιμορραγία των κίρσων οισοφάγου συνήθως είναι βαριά και μαζική, και παρουσιάζεται ως αιματέμεση, με αναγωγή μεγάλων ποσοτήτων φρέσκου κόκκινου αίματος, η παλαιότερου, καφεοειδούς χροιάς. Άλ-

λοτε μπορεί να παρουσιάζεται ως μέλαινα κένωση (μαύρα, υδαρή, δύσοσμα κόπρανα) ή αιματοχεσία (αιματηρή διάρροια). Η σοβαρότητα και η μαζικότητα της αιμορραγίας καθορίζει και την πιθανότητα εκδήλωσης υποογκαιμίας (ορθοστατική υπόταση ή καταπληξία).^{1,32}

Η διάγνωση της παρουσίας γαστροοισοφαγικών κισρών πρέπει να γίνεται με διενέργεια ενδοσκόπησης ανώτερου πεπτικού. Έτσι, όχι μόνο διαπιστώνεται η ανάπτυξη κισρών αλλά εκτιμάται αποτελεσματικά και ο κίνδυνος κισσορραγίας με εκτίμηση του μεγέθους των κισρών και αναγνώριση πιθανών σημείων επικείμενης αιμορραγίας (red spots, red wale signs, αιματοκύστες). Επιπλέον, διαπιστώνεται η ύπαρξη και η βαρύτητα της πυλαίας γαστροπάθειας. Για το λόγο αυτό, επιβάλλεται η διενέργεια γαστροσκόπησης σε κάθε ασθενή στον οποίο διαγιγνώσκεται κίρρωση του ήπατος.³²

Η φυσική εξέταση αναδεικνύει σπληνομεγαλία, η οποία είναι το πλέον απλό διαγνωστικό σημείο της πυλαίας υπέρτασης και μπορεί να συνοδεύεται από περιφερική αιματολογική εικόνα υπερσπληνισμού, όπως μείωση των ερυθρών (αναιμία), μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία λόγω ουδετεροπενίας) και μείωση των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Η προοδευτική μείωση των αιμοπεταλίων είναι χαρακτηριστικό της ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος και η μείωση αυτή δεν είναι μεγαλύτερη των 30-60000/μL και δεν προκαλεί αυτόματες αιμορραγικές εκδηλώσεις.^{1,32}

Στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται επίφλεβο του κοιλιακού τοιχώματος, που οφείλεται στην παράκαμψη της ροής του αίματος από τον αριστερό κλάδο της πυλαίας προς τις φλέβες του κοιλιακού τοιχώματος δια μέσου των ομφαλικών φλεβών (κεφαλή μέδουσας). Αρκετά συχνά το κοιλιακό επίφλεβο συνδυάζεται με έντονο φύσημα στη περιοχή του ομφαλού (σύνδρομο Cruvelhier-Baumgarten), το οποίο οφείλεται στη ροή του αίματος μέσω της ανοικτής ομφαλικής φλέβας ή των παρομφαλικών φλεβών στο δρεπανοειδή σύνδεσμο.^{1,32}

Επιπλέον, τα κλινικά ή εργαστηριακά δεδομένα της ηπατοκυτταρικής βλάβης, σε ασθενείς με γαστροεντερική αιμορραγία πρέπει να προσδιορίσουν τα αίτια της πυλαίας υπέρτασης. Σε ασθενείς με προκολποειδικές βλάβες, όπως είναι η σχιστοσωμίαση ή η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, κυριαρχούν η αιμορραγία των κισρών του οισοφάγου και σπληνομεγαλία. Στη μετακολποειδική απόφραξη, όπως η φλεβοαποφρακτική νόσος και το σύνδρομο Budd-Chiari, η ηπατομεγαλία και η γρήγορη εμφάνιση ασκίτη και απώλειας βάρους είναι τυπικά συμπτώματα.^{1,32}

Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι χρήσιμες στους ασθενείς με πυλαία υπέρταση για την ανάδειξη της υποκείμενης διάγνωσης, τον καθορισμό της ανατομικής θέσης της πυλαίας φλέβας που απαιτείται πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση ή επείγουσα διαδικασία, τη βατότητα της πυλαίας φλέβας και τη φύση και έκταση της παράπλευρης κυκλοφορίας.³¹

Το υπερηχογράφημα είναι μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος και αποτελεί χρήσιμη διαγνωστική εξέταση, καθώς αναδεικνύει τυχόν παθολογία στο ηπατικό παρέγχυμα, διόγκωση του σπλήνα, το εύρος της πυλαίας φλέβας, την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας και πιθανή θρόμβωση της πυλαίας. Παρόμοιες πληροφορίες λαμβάνονται με την αξονική τομογραφία και την μαγνητική τομογραφία, αλλά χρησιμοποιούνται σπάνια στην αρχική εκτίμηση της πυλαίας υπέρτασης.^{1,31}

Το υπερηχογράφημα Doppler είναι μια διαδικασία με χαμηλό κόστος που προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες αναφορικά με την κατεύθυνση της ροής του αίματος στα μεγάλα αγγεία και επιτρέπει τη μέτρηση της αιματικής ροής της πυλαίας φλέβας. Επιπλέον, το έγχρωμο Doppler είναι ικανοποιητική μέθοδος αναδείξεως της πυλαιοσυστηματικής παράπλευρης κυκλοφορίας και της κατευθύνσεως της ροής στα παράπλευρα αγγεία.^{1,31}

Η αξονική τομογραφία μετά από χορήγηση σκιεράς ουσίας μπορεί να απεικονίσει τη βατότητα της πυλαίας φλέβας και να αναδείξει οπισθοπεριτοναικούς, περισπλαχνικούς και παραοισοφαγικούς κισμούς. Η αξονική τομογραφία σε συνδυασμό με την αρτηριακή πυλαιογραφία αναδεικνύουν τις παράπλευρες επικοινωνίες και τις αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Η μαγνητική τομογραφία απεικονίζει με έξοχο τρόπο τα αιμοφόρα αγγεία, χρησιμοποιείται για τη μελέτη της βατότητας των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων, τη μελέτη της αιματικής ροής της πυλαίας φλέβας και είναι πιο αξιόπιστη εξέταση από το υπερηχογράφημα Doppler.^{1,31}

Η σπλαχνική αγγειογραφία είναι επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση της πυλαίου φλεβικού συστήματος και συμβάλλει στην ανάδειξη της παράπλευρης κυκλοφορίας καθώς και στην εντόπιση του κωλύματος που οδηγεί σε πυλαία υπέρταση. Με την σπληνική αγγειογραφία με χρήση σκιεράς ουσίας, σκιαγραφείται η σπληνική και πυλαία φλέβα και ιδιαίτερα η παράπλευρη κυκλοφορία. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει κλινική υποψία εξωηπατικής αποφράξεως της πυλαίας φλέβας.^{1,31}

Η σπληνική αγγειογραφία είναι επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση της πυλαίου φλεβικού συστήματος και συμβάλλει στην ανάδειξη της παράπλευρης κυκλοφορίας καθώς και στην εντόπιση του κωλύματος που οδηγεί σε πυλαία υπέρταση. Με την σπληνική αγγειογραφία με χρήση σκιεράς ουσίας, σκιαγραφείται η σπληνική και πυλαία φλέβα και ιδιαίτερα η παράπλευρη κυκλοφορία. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει κλινική υποψία εξωηπατικής αποφράξεως της πυλαίας φλέβας.^{1,31}

Μέτρηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα

Οι αιμοδυναμικές μελέτες που επιτρέπουν τη μέτρηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα διακρίνονται σε άμεσες και έμμεσες.

Οι άμεσες τεχνικές συνίσταται σε απευθείας καθετηριασμό του πυλαίου συστήματος με έναν από τους κάτωθι τρόπους:

- α) δια μέσου της άνω μεσεντερίου (χειρουργική μέθοδος)
- β) δια μέσου της ομφαλικής φλέβας (διεγχειρητικά) και
- γ) διαδερμική προσπέλαση των πυλαίων φλεβιδίων με απευθείας παρακέντηση του ήπατος.³³

Επίσης η πίεση στην πυλαία φλέβα είναι δυνατόν να εκτιμηθεί έμμεσα, με μέτρηση της πίεσεως έξω από το σύστημα της πυλαίας φλέβας σε θέσεις που αντανακλάται επακριβώς η πίεση αυτής.

Οι έμμεσες τεχνικές είναι:

- α) η παρακέντηση του σπληνικού πολφού³⁴ και

β) η μέτρηση της πίεσης ενσφηνώσεως (Wedged Hepatic Vein Pressure Gradient, WHVPG) στους τελικούς κλάδους των ηπατικών φλεβών η οποία αποτελεί και την πλέον απλή και ασφαλή μέθοδο. Η τεχνική της μεθόδου συνίσταται σε καθετηριασμό δια μέσου της μηριαίας φλέβας μικρού κλάδου των ηπατικών φλεβών και μέτρηση της πίεσης, η οποία αντιστοιχεί στην πίεση των κολποειδών του ήπατος. Έτσι όταν το αίτιο της πυλαίας υπέρτασης είναι μετακολποειδικό ή κολποειδικό, όπως στην αλκοολική κίρρωση, η WHVPG αντιστοιχεί στην πίεση της πυλαίας φλέβας ενώ επί προκολποειδικού κωλύματος με τη μέθοδο αυτή υποεκτιμάται η πίεση της πυλαίας φλέβας.

Σήμερα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο η μέτρηση της Hepatic Vein Pressure Gradient-HVPG. Η ευκολία και η ασφάλεια της μεθόδου την έχουν καθιερώσει ως ένα αξιόλογο και πολύτιμο εργαλείο όχι μόνο στην έρευνα αλλά όλο και περισσότερο και στην κλινική πράξη. Πολλές μελέτες αναβαθμίζουν τον ρόλο της HVPG και την αναδεικνύουν ως τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης, αιμορραγίας από ρήξη κίρσων ισοσφάγου και αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Σήμερα, η πιο ευρέως διαδεδομένη τεχνική υπολογισμού της HVPG είναι μια παραλλαγή κατά κάποιον τρόπο της μεθόδου που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1951 από τους Myers και Taylor.³⁵ Ένας καθετήρας με μικρό μπαλόνι στην άκρη του γεμάτο με υγρό ή με αέρα προωθείται υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο σε κάποιο κλάδο της ηπατικής φλέβας διαμέσου της μηριαίας φλέβας, μέχρις ότου είναι αδύνατη πλέον η προώθησή του. Ακολούθως, το μπαλόνι φουσκώνεται μέχρι ο αυλός της ηπατικής φλέβας να αποφραχθεί τελείως, εμποδίζοντας τη ροή του αίματος διαμέσου αυτής. Η πίεση που μετράται αναπαριστά την πίεση του επόμενου σημείου της ελεύθερης επικοινωνίας με την ηπατική κυκλοφορία, συνεπώς μετράται η πίεση των ηπατικών κολποειδών, δηλαδή η «πίεση ενσφηνώσεως» (Wedged Hepatic Venous Pressure – WHVP). Κατόπιν αφαιρείται ο αέρας ή το υγρό από το μπαλόνι και μετράται η πίεση που αντανακλά την ελεύθερη πίεση των ηπατικών φλεβών (Free Hepatic Vein Pressure – FHVP) με το άκρο του καθετήρα ελεύθερο μέσα στην ηπατική φλέβα. Η διαφορά μεταξύ της πίεσης ενσφηνώσεως και της ελεύθερης πίεσης στις ηπατικές φλέβες (HVPG) αντιπροσωπεύει τη διαφορά μεταξύ της πίεσης στην πυλαία φλέβα και της ενδοκοιλιακής πίεσης της κάτω κοίλης φλέβας. Η φυσιολογική πίεση είναι 5-6mmHg και τιμές πάνω από 20 mmHg ανευρίσκονται σε κίρρωτικούς ασθενείς. Στην αλκοολική κίρρωση απαιτείται διαφορά πίεσεως ίση ή μεγαλύτερη των 12mmHg για να αναπτυχθούν κίρσοι και επομένως αιμορραγία. Η μέθοδος αποτελεί την πλέον αξιόπιστη λόγω του ότι είναι σχετικά απλή, στερεείται επιπλοκών και μπορεί να εκτελεσθεί σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση ή με ασκίτη. Επίσης, ένα από τα πλεονεκτήματα του καθετήρα είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αλληπάλληλες μετρήσεις της FHVP και της WHVP με ευκολία, φουσκώνοντας ή ξεφουσκώνοντας το μπαλόνι και παραμένοντας με το άκρο του μέσα στην ηπατική φλέβα επί ώρες με

ασφάλεια και έτσι καθίσταται δυνατή η μελέτη της επίδρασης διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών στην πυλαία αιμοδυναμική.^{31,36}

ABSTRACT

Portal Hypertension (Pathophysiological Mechanisms – Diagnostic approach)

DOKOUTSIDOU HELEN, KANTIANIS ALEXANDROS

Portal hypertension is the most serious complication of chronic liver disease and is defined as a pathological increase of the portal pressure that exceeds the normal values of 1-5 mm Hg. According to the anatomic location of the obstacle to blood flow the causes of portal hypertension can be classified as prehepatic, intrahepatic and posthepatic. The increase in vascular resistance to portal blood flow at the hepatic microcirculation is the initial factor leading to portal hypertension. The establishment of an extensive network of portal-systemic collaterals may divert blood flow from the portal to the systemic circulation. However, portal hypertension persists due to splanchnic arterial vasodilation and the increased blood flow through the portal vein system. Portal hypertension is typically associated with a hyperkinetic syndrome, characterized by hypervolemia, increased cardiac index, hypotension and decreased systemic vascular resistance. Portal hypertension is usually complicated by upper gastrointestinal bleeding due to variceal rupture or as a consequence of severe portal hypertensive gastropathy, whilst many patients develop ascites or hepatic encephalopathy. Imaging techniques are used to define the cause of portal hypertension, to check the patency of portal vein and to estimate the extension of collateral network. Portal vein pressure measurement with direct or indirect methods is quite important, and it should be of at least 12 mm Hg for the appearance of complications such as variceal bleeding that represents the most serious and dreadful consequence of portal hypertension.

Key-Words: Portal hypertension, variceal bleeding, portal blood flow, hyperdynamic circulation, splanchnic circulation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boyer T, Henderson J. Portal hypertension and bleeding esophageal varices. In: Zakim D, Boyer T. Hepatology: A textbook of liver disease. 3th edition, W.B. Saunders company, 1996; 1:721-755.
2. Mihas A, Sanyal AJ. Portal hypertension and gastrointestinal. In: Bacon BR, O' Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR, eds. Comprehensive Clinical Hepatology. Second Edition. Elsevier Mosby, 2006: 137-151.
3. Rockey DC. Cell and molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance and hemodynamic correlates. In: Sanyal AJ, Shah VH, editors. Portal hypertension: pathobiology, evaluation and treatment. Totowa, NJ: Humana Press; 2005:37-50.
4. Kapoor D, Sarin SK. Pathophysiology of portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17:S482-S487.
5. Bhathal PS, Groszmann RJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. J Hepatol 1985; 1:325-337.

6. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2003; 125:522-531.
7. Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50:571-581.
8. Stoyanova II, Gulubova MV. Immunocytochemical study on the liver innervation in patients with cirrhosis. *Acta Histochem* 2000; 102:391-402.
9. Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension: Stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* 1997; 25:2-5.
10. Pinzani M, Failli P, Ruocco C, et al. Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* 1992; 90:642-646.
11. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993; 213:815-823.
12. Sakurai T, Yagiasava M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:103-108.
13. Yokomori H, Oda M, Ogi M, et al. Enhanced expression of endothelin receptor subtypes in cirrhotic rat liver. *Liver* 2001; 21:114-122.
14. Moore N, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:1774-1778.
15. Shah V, Lyford G, Gores G, Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2004; 126:903-913.
16. Sessa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci* 2004; 117:2427-2429.
17. Lowenstein CJ, Peralta E. iNOS (NOS2) at a glance. *J Cell Sci* 2004; 117:2865-2867.
18. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, et al. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol* 1994; 267:G416-G422.
19. Langer DA, Shah V. Nitric oxide and portal hypertension: Interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J Hep* 2006; 44:209-216.
20. Wiest C, Cadalina G, Milstien S, et al. Bacterial translocation up-regulates GTP-cyclohydrolase I in mesenteric vasculature of cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 38:1508-1515.
21. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126:886-894.
22. Pizqueta P, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, et al. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. *Gastroenterology* 1991; 101:1710-1715.
23. Genecin P, Polio J, Ferraioli G, et al. Bile acids do not mediate the hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1990; 259:G21-G25.
24. Pizqueta P, Pique J, Fernandez M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103:1909-1915.
25. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 1:776.
26. Ros J, Claria J, To-Figueras J, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122:85-93.
27. Lopez-Talavera JC, Gadelina GW, Olchowski J, et al. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor- α , decreases nitric oxide synthesis and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal hypertension rats. *Hepatology* 1996; 23:1616-1621.
28. Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertension rats. *Gastroenterology* 1992; 103:235-239.
29. Schrier R, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen J, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention. *Hepatology* 1998; 8:1151-1157.
30. Groszmann RJ, de Franchis R. Portal hypertension. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Disease of the liver*. Eighth Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999:387-442.
31. Sherlock S, Dooley J. The portal venous systemic and portal hypertension. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Disease of the liver and biliary system*. Ninth edition. Blackwell scientific publications, 1993:132-178.
32. Bass N, Somberg K. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. In: Sleisenger & Fordtran's. *Gastrointestinal and liver disease*. 6th edition, W.B. Saunders Company, 2000; 2:1284-1309.
33. Boyer TD, Triger DR, Horisawa M, Redeker AG, Reynolds TB. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* 1977; 72:584-589.
34. Thompson WP, Caughey JL, Whipple AO, Rousselot SM. Splenic vein pressure in congestive splenomegaly (Banti's syndrome). *Journal of Clinical Investigation* 1937; 16:571-572.
35. Myers JD, Taylor WJ. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of a hepatic venule. *Journal of Clinical Investigation* 1951; 30:662-663.
36. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology* 1979; 76:253-258.

□