

Tony Bruns
Dominik Bettinger
Jonel Trebicka *Hrsg.*

Komplikationen der Leberzirrhose

Prävention, Diagnostik und Therapie

Komplikationen der Leberzirrhose

Tony Bruns • Dominik Bettinger •
Jonel Trebicka
Hrsg.

Komplikationen der Leberzirrhose

Prävention, Diagnostik und Therapie

Hrsg.

Tony Bruns
Medizinische Klinik III
Uniklinik RWTH Aachen
Aachen, Deutschland

Dominik Bettinger
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Freiburg
Freiburg, Deutschland

Jonel Trebicka
Medizinische Klinik B
Universitätsklinikum Münster
Münster, Deutschland

ISBN 978-3-662-70166-9 ISBN 978-3-662-70167-6 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-70167-6>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2025

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jede Person benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des/der jeweiligen Zeicheninhaber*in sind zu beachten.

Der Verlag, die Autor*innen und die Herausgeber*innen gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autor*innen oder die Herausgeber*innen übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Wenn Sie dieses Produkt entsorgen, geben Sie das Papier bitte zum Recycling.

Inhaltsverzeichnis

Teil I Pathophysiologische Konzepte

1 Pathomechanismen der hepatischen Fibrogenese	3
Paul Horn und Frank Tacke	
1.1 Einleitung	3
1.2 Von der Leberschädigung zur Inflammation	4
1.3 Mechanismen der Sternzellaktivierung und Fibrogenese	8
1.4 Allgemeine Prinzipien der Regression und Resolution der Leberfibrose	12
1.5 Therapeutische Strategien	14
1.6 Fazit	15
Literatur	15
2 Pathomechanismen der portalen Hypertension	17
Tilman Sauerbruch	
2.1 Einleitung	17
2.2 Anatomie	18
2.3 Definition der portalen Hypertension	19
2.4 Portale Hypertension infolge intrahepatischer Widerstandserhöhung	20
2.5 Prähepatische portale Hypertension	25
2.6 Posthepatische portale Hypertension	26
2.7 Portale Hypertension und Hämodynamik	27
2.8 Fazit	30
Literatur	31
3 Die Leberzirrhose als inflammatorische Multisystemerkrankung	35
Jonel Trebicka	
3.1 Einleitung	35
3.2 Pathomechanismen der systemischen Inflammation bei Zirrhose	36
3.3 Systemische Inflammation als treibende Kraft für Dekompensation und Organversagen	39
3.4 Metabolische Konsequenzen systemischer Inflammation	43

3.5	Immunoparese als Konsequenz der systemischen Inflammation.	44
3.6	Fazit	45
	Literatur.	46
4	Mikrobiom und Leberzirrhose	49
	Lukas Gulden und Vanessa Stadlbauer	
4.1	Einleitung.	49
4.2	Veränderungen des Darmmikrobioms bei Leberzirrhose	51
4.3	Einfluss der Ätiologie auf das Mikrobiom.	52
4.4	Rolle des Mikrobioms bei dekompensierter Leberzirrhose.	57
4.5	Mikrobiomveränderungen außerhalb des Darms.	58
4.6	Mikrobiomveränderungen zur Prognoseabschätzung	58
4.7	Möglichkeiten der Mikrobiommodulation.	59
4.8	Fazit	61
	Literatur.	62
Teil II Diagnostische Prinzipien		
5	Histologische Diagnostik von Fibrose und Zirrhose	67
	Thomas Longerich	
5.1	Einleitung.	67
5.2	Allgemeine Grundsätze	69
5.3	Stagingsysteme	70
5.4	Semiquantitative Beurteilung des fibrotischen Parenchyumbaues.	75
5.5	Fibroseregression.	76
5.6	Fazit	78
	Literatur.	78
6	Nichtinvasive Marker zur Bestimmung der Fibrose und Zirrhose	81
	Samira Abu Jhaisha und Christian Trautwein	
6.1	Einleitung.	81
6.2	Güte nichtinvasiver Tests	84
6.3	Nichtinvasive Tests bei MASLD	84
6.4	Elastografie zur Fibrosegradbestimmung	89
6.5	Nichtinvasive Tests bei Hepatitis C	90
6.6	Nichtinvasive Tests in der Primärversorgung.	91
6.7	Elastografie zur Verlaufsbeurteilung	91
6.8	Fazit	92
	Literatur.	92

7	Invasive Bestimmung des Pfortaderdrucks	95
	Matthias M. Dollinger	
7.1	Grundlagen und Indikation	95
7.2	Technische Durchführung	100
7.3	Interpretation der Messdaten	104
7.4	Fazit	106
	Literatur	106
8	Nichtinvasive Diagnostik der portalen Hypertension	109
	Daniel Segna und Annalisa Berzigotti	
8.1	Einführung	109
8.2	Laboruntersuchungen	110
8.3	Bildgebende Verfahren	111
8.4	Elastografie von Leber und Milz	113
8.5	Fazit	117
	Literatur	118
9	Bildgebende diagnostische Verfahren	121
	Malin Fromme und Pavel Strnad	
9.1	Einleitung	121
9.2	Sonografie des Abdomens	121
9.3	Ultraschallbasierte Elastografie	123
9.4	Echokardiografie	124
9.5	Computertomografie	124
9.6	Magnetresonanztomografie	126
9.7	Fazit	128
	Literatur	130
10	Klinische Stadien und prognostische Scores	133
	Julian Allgeier und Christian Lange	
10.1	Einleitung	133
10.2	Klinische Stadieneinteilung	134
10.3	Prognostische Scores	138
10.4	Fazit	143
	Literatur	144
Teil III Präventive Strategien		
11	Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung bei Leberzirrhose	149
	Julia Lang-Meli und Christoph Neumann-Haefelin	
11.1	Einleitung	149
11.2	Diagnostik der Grunderkrankung	149
11.3	Therapie der Grunderkrankung	153
11.4	Fazit	159
	Literatur	160

12 Prävention der Dekompensation	163
Thomas Reiberger	
12.1 Einleitung und Definitionen	163
12.2 Verhinderung von Komplikationen: Prävention der Dekompensation	165
12.3 Kontrolle von Kofaktoren von Lebererkrankungen	167
12.4 Pathophysiologisch orientierte Behandlungen	168
12.5 Kombinationstherapien und zukünftige Forschungsrichtungen	169
12.6 Fazit	169
Literatur	171
13 Prävention von Infektionen	173
Marcus Maximilian Mücke	
13.1 Einleitung	173
13.2 Allgemeine Maßnahmen	174
13.3 Antibiotische Prophylaxe bei Aszites	175
13.4 Antibiotische Prophylaxe bei oberer gastrointestinaler (Varizen-)Blutung	178
13.5 Weitere medikamentöse Ansätze	179
13.6 Fazit	180
Literatur	180
14 Impfen bei Patienten mit Leberzirrhose	183
Tobias Böttler	
14.1 Einleitung	183
14.2 Zirrhoseassoziierte Immundysfunktion (CAID)	183
14.3 Bedeutung impfpräventabler Infektionen	184
14.4 Impfstoffgrundlagen	185
14.5 Impfimmunologie	187
14.6 Spezifische Empfehlungen	188
14.7 Impfen und Lebertransplantation	190
14.8 Fazit	191
Literatur	191
Teil IV Typische Komplikationen	
15 Akute Ösophagusvarizenblutung	195
Michael Schultheiss und Alexander Zipprich	
15.1 Ösophagusvarizen – Einteilung und Risikofaktoren	195
15.2 Primärprophylaxe einer Varizenblutung	197
15.3 Allgemeines Management der akuten Ösophagusvarizenblutung	199
15.4 Spezifisches Management der akuten Varizenblutung	200
15.5 Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung	205
15.6 Fazit	205
Literatur	206

16	Gastrale Varizen, ektope Varizen und portal-hypertensive Gastropathie	209
	Andreas Wannhoff und Karel Caca	
16.1	Einleitung	209
16.2	Gastrale und ektope Varizen	209
16.3	Portal-hypertensive Gastropathie (PHG)	215
16.4	Fazit	218
	Literatur	218
17	Aszites und Hyponatriämie	221
	Tony Bruns, Karsten Große, Alexander Gerbes und Christian Steib	
17.1	Einleitung	221
17.2	Pathophysiologie	222
17.3	Klinik und Klassifikation	225
17.4	Diagnostik (Aszitespunktion)	227
17.5	Therapie des Aszites	231
17.6	Hepatischer Hydrothorax	237
17.7	Hyponatriämie bei Patienten mit Aszites	238
17.8	Fazit und Ausblick	240
	Literatur	241
18	Akutes Nierenversagen bei Leberzirrhose	243
	Cristina Ripoll und Henrik Karbanek	
18.1	Einleitung	243
18.2	Pathophysiologie	244
18.3	Klassifikation des HRS-AKI	244
18.4	Diagnosestellung	246
18.5	Therapie	247
18.6	Fazit	250
	Literatur	250
19	Hepatische Enzephalopathie	253
	Christian Labenz	
19.1	Definition und Inzidenz	253
19.2	Pathogenese	254
19.3	Einteilung und Schweregrade	254
19.4	Diagnostik	255
19.5	Therapie der akuten overten HE	257
19.6	Sekundärprophylaxe nach overter HE	258
19.7	Therapie der <i>covert</i> HE	260
19.8	Primärprophylaxe bei oberer gastrointestinaler Blutung	260
19.9	Post-TIPS-hepatische Enzephalopathie	260
19.10	Fazit	261
	Literatur	261

20	Zirrhatische Kardiomyopathie	263
	Johannes Kluwe	
20.1	Einleitung und Definition.	263
20.2	Diagnosekriterien.	264
20.3	Klinische Relevanz.	266
20.4	Pathophysiologie	268
20.5	Therapie	268
20.6	Fazit	270
	Literatur.	270
21	Hepatopulmonales Syndrom und portopulmonale Hypertension	273
	Valentin Fuhrmann	
21.1	Einleitung und Überblick.	273
21.2	Hepatopulmonales Syndrom	274
21.3	Portopulmonale Hypertension	278
21.4	Fazit	281
	Literatur.	282
22	Sarkopenie und Osteoporose	285
	Juliana Stadtmann und Michael Praktiknjo	
22.1	Sarkopenie	285
22.2	Osteoporose bei Leberzirrhose	293
22.3	Fazit	295
	Literatur.	295
23	Relative Nebenniereninsuffizienz	297
	Miriam Maschmeier und Hauke Heinzow	
23.1	Einleitung.	297
23.2	Pathophysiologie	298
23.3	Klinik, Symptome und Prädiktoren	299
23.4	Diagnostik	300
23.5	Therapie	302
23.6	Fazit	304
	Literatur.	304
24	Primäre und sekundäre Hämostase bei Leberzirrhose	307
	Isabell Hanitz, Josef Pospiech, Oliver Götze und Ali Canbay	
24.1	Einleitung.	307
24.2	Pathophysiologie hämostaseologischer Veränderungen.	307
24.3	Klinische Relevanz.	310
24.4	Therapie	311
24.5	Fazit	315
	Literatur.	317

25	Hepatozelluläres Karzinom	319
	Christoph Roderburg und Tom Luedde	
25.1	Einleitung	319
25.2	Epidemiologie	320
25.3	Risikofaktoren	320
25.4	Screening und Früherkennung	321
25.5	Diagnostik	321
25.6	Einteilung von hepatozellulären Karzinomen	323
25.7	Therapie	324
25.8	Perspektiven und Fazit	330
	Literatur	330
26	Bakterielle Infektionen	333
	Tony Bruns	
26.1	Einleitung	333
26.2	Pathophysiologische Grundlagen	334
26.3	Risikofaktoren für bakterielle Infektionen	335
26.4	Risikofaktoren für Infektionen durch multiresistente Erreger	336
26.5	Konsequenzen bakterieller Infektionen	337
26.6	Diagnostik bakterieller Infektionen	338
26.7	Allgemeine Therapieprinzipien der antimikrobiellen Therapie	340
26.8	Management ausgewählter bakterieller Infektionen	341
26.9	Fazit	348
	Literatur	349
27	Zirrhotische Pfortaderthrombose	351
	Eugen Zizer	
27.1	Definition und Häufigkeit	351
27.2	Pathogenese und Risikofaktoren	351
27.3	Diagnostik und klinisches Bild	352
27.4	Klassifikation der Portalvenenthrombose	353
27.5	Therapie	354
	Literatur	357
28	Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)	359
	Jonel Trebicka	
28.1	Einleitung	359
28.2	Definitionen und Epidemiologie	359
28.3	Pathophysiologie und Auslöser	361
28.4	Therapie	365
28.5	Fazit	367
	Literatur	369

Teil V Ausgewählte Therapieverfahren

29 Lebertransplantation: Indikationsstellung und Evaluationsuntersuchungen	373
Katharina Staufer	
29.1 Indikationen zur Lebertransplantation	373
29.2 Wahl des Zeitpunktes der Indikationsstellung	378
29.3 Kontraindikationen	379
29.4 Evaluationsuntersuchungen	380
29.5 Fazit	381
Literatur	381
30 Lebertransplantation: Durchführung und chirurgische Aspekte	385
Laura Schwenk und Falk Rauchfuß	
30.1 Hintergrund	385
30.2 Hepatektomie	385
30.3 Cavaersatzmethode bei der klassischen orthotopen Lebertransplantation	387
30.4 Piggybacktechnik	387
30.5 Portalvenöse und arterielle Rekonstruktion	390
30.6 Reperfusion	390
30.7 Gallenganganastomosen	390
30.8 Fazit	394
Literatur	394
31 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)	397
Dominik Bettinger	
31.1 Einleitung	397
31.2 Indikationen	397
31.3 Kontraindikationen	400
31.4 Vorbereitende Untersuchungen	401
31.5 Patientenselektion	403
31.6 Zeitpunkt der TIPS-Anlage	403
31.7 Durchführung	404
31.8 Komplikationen	406
31.9 Nachsorge	407
31.10 Fazit	407
Literatur	408
32 Leberunterstützungsverfahren	411
Oliver Sommerfeld und Andreas Kortgen	
32.1 Pathophysiologische Überlegungen	411
32.2 Verfahren der extrakorporalen Leberunterstützungstherapie	412
32.3 Potenzielle Effekte der Leberunterstützungsverfahren	416

32.4	Behandlungsintensität	417
32.5	Antikoagulation	418
32.6	Fazit	419
	Literatur.	419
33	Chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Leberzirrhose.	421
	Johannes Chang	
33.1	Hintergrund	421
33.2	Perioperatives Risikoassessment	423
33.3	Häufige operative Szenarien	432
33.4	Chirurgische Eingriffe und ACLF	434
33.5	Präoperative Reduktion der portalen Hypertension.	435
33.6	Fazit	435
	Literatur.	437
34	Intensivmedizinische Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose.	441
	Peter Hübener	
34.1	Einleitung.	441
34.2	Infektionen.	443
34.3	Kreislaufmanagement	444
34.4	Prophylaxe und Therapie von Blutungskomplikationen	445
34.5	Hepatische Enzephalopathie (HE).	446
34.6	Beatmung.	446
34.7	Ernährung und Metabolismus	446
34.8	Dialyse und erweiterte Nierenersatzverfahren.	447
34.9	Lebertransplantation (LT)	448
34.10	Prognoseabschätzung und “ <i>futility of care</i> ”	448
34.11	Fazit	450
	Literatur.	450
35	Supportive Therapiekonzepte und Palliativmedizin	453
	Lea Marie Bartsch und Benjamin Maasoumy	
35.1	Herausforderungen bei der palliativen Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose	453
35.2	Abdominelle Distension und Aszites.	456
35.3	Dyspnoe	458
35.4	Hepatische Enzephalopathie	458
35.5	Ösophagusvarizenblutungen	459
35.6	Schmerzen	459
35.7	Pruritus.	464
35.8	Muskelkrämpfe	466
35.9	Kachexie, Sarkopenie und Übelkeit.	467
35.10	Fatigue	468

35.11	Schlafstörungen	469
35.12	Sexuelle Dysfunktion	469
35.13	Fazit	470
	Literatur	471
36	Experimentelle Therapieoptionen bei fortgeschrittener Zirrhose und ACLF	473
	Jonathan Frederik Brozat und Cornelius Engelmann	
36.1	Einleitung	473
36.2	Prinzipien der Translation neuer Therapien	474
36.3	Modulation der Gut-Liver-Achse	475
36.4	Immunmodulation	477
36.5	Zelltod und Gewebeschaden	480
36.6	Extrakorporale Verfahren	482
36.7	Zelluläre Therapieansätze	482
36.8	Kombinierte Ansätze	484
36.9	Fazit und Ausblick	484
	Literatur	487
	Stichwortverzeichnis	489

Teil I

Pathophysiologische Konzepte



Pathomechanismen der hepatischen Fibrogenese

1

Paul Horn und Frank Tacke

1.1 Einleitung

Die Leberfibrose ist die Konsequenz und gemeinsame Endstrecke chronischer Lebererkrankungen und kann als fehlregulierte Entzündungs- und Wundheilungsreaktion mit übermäßiger Ablagerung von extrazellulärer Matrix (*extracellular matrix*, ECM) im Leberparenchym verstanden werden. Es handelt sich um einen komplexen und dynamischen Prozess, an dem sämtliche hepatische Zellpopulationen, aber auch extrahepatische Signale, etwa aus dem Darm oder Fettgewebe, beteiligt sind. Die anhaltende Leberschädigung führt über eine persistierende chronische Entzündungsreaktion sowie über die Freisetzung von Zellschädigungsmediatoren zur Aktivierung und Einwanderung inflammatorischer Leukozyten sowie zur Aktivierung matrixbildender Zellen, allen voran der hepatischen Sternzellen (*hepatic stellate cells*, HSC). Hierbei spielen verschiedenste Signale eine Rolle, wie etwa Zellschädigungsmediatoren (Damage-associated Molecular Patterns, DAMPs), Endotoxine (Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs), Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hypoxie und Veränderungen der Gewebebiomechanik. Diese

P. Horn

Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Berlin Institute of Health an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, BIH Biomedical Innovation Academy, BIH Charité Digital Clinician Scientist Program, Berlin, Germany

E-Mail: Paul.horn@charite.de

F. Tacke (✉)

Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

E-Mail: Frank.tacke@charite.de

Bindegewebeeinlagerung und Entzündung führen schließlich zu einer sinusoidalen Architekturstörung, die über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten zur Zirrhose fortschreiten kann.

Demzufolge ist die Leberfibrose ein wesentlicher prognosebestimmender Faktor bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Ziel dieses Kapitels ist es, die grundlegenden Mechanismen der hepatischen Fibrogenese darzustellen und daraus abgeleitete mögliche therapeutische Ansatzpunkte aufzuzeigen. Hierzu werden wesentliche, an der Fibrogenese beteiligte Zellpopulationen und Signalwege vorgestellt und schließlich kurz die Mechanismen der Fibroseregression sowie vielversprechende therapeutische Ansätze beleuchtet.

1.2 Von der Leberschädigung zur Inflammation

1.2.1 Die Mikroarchitektur der Leber

Die Leberläppchen bilden die funktionelle Einheit der Leber. Das Blut fließt aus den im Portalfeld gelegenen Ästen der Leberarterie und der Pfortader über die Lebersinusoiden in die Zentralvenen. Die Lebersinusoiden werden von spezialisierten fenestrierten und damit außerordentlich durchlässigen Endothelzellen ausgekleidet. In den Sinusoiden befinden sich die gewebeständigen Makrophagen der Leber, die sog. Kupffer-Zellen. Der subendotheliale Raum, auch Disse-Raum genannt, ist mit lockerem Bindegewebe und einer basalmembranartigen Matrix ausgekleidet und beherbergt die HSC. Diese produzieren das feinfaserige Bindegewebe des Disse-Raums und sind an der Aufrechterhaltung der Mikroarchitektur und Funktion der Sinusoiden maßgeblich beteiligt. In den Lebersinusoiden und im Disse-Raum befinden sich somit die wesentlichen Akteure der hepatischen Entzündungsantwort und Fibrose in unmittelbarer Nachbarschaft, was eine enge interzelluläre Kommunikation ermöglicht (Abb. 1.1).

- **Die regelrechte Architektur der Lebersinusoiden und des Disse-Raums erhält die normale Funktion der Leberzellen aufrecht.**

Abhängig vom Schädigungsmechanismus können bei Lebererkrankungen unterschiedliche Abschnitte des Leberläppchens vorrangig betroffen sein. Im Falle ischämischer Veränderungen kommt es z. B. aufgrund des intrahepatischen Sauerstoffgradienten vorwiegend zu einer zentrilobulären Schädigung, wohingegen bei cholestatischen Erkrankungen zunächst eine portale Entzündungsantwort auftritt.

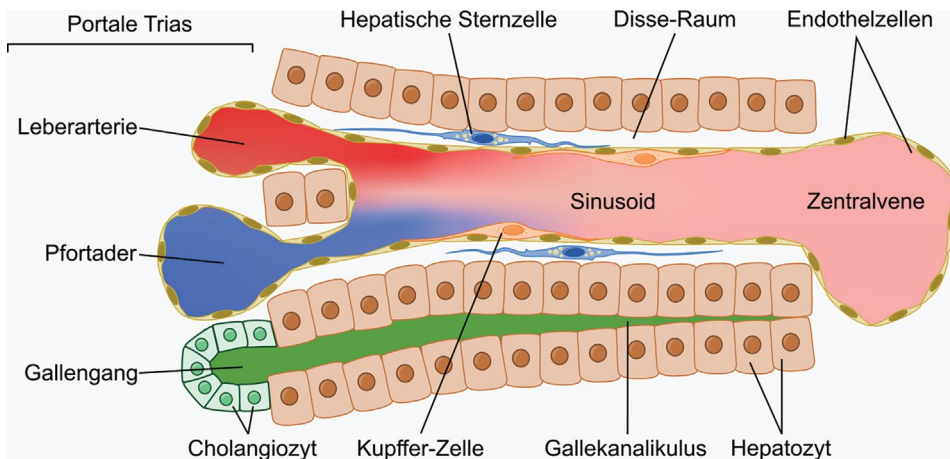


Abb. 1.1 Struktur der Lebersinusoiden und Anordnung der wesentlichen hepatischen Zellpopulationen

1.2.2 Hepatozyten

Die Schädigung der Leber mit dem Untergang von Leberepithelzellen stellt einen wesentlichen Schritt in der Initiierung hepatischer Entzündungs- und Fibrosierungsprozesse dar. Geschädigte Hepatozyten weisen ein verändertes Genexpressionsprofil auf und sezernieren fibrogene Faktoren, wie etwa Notch, Osteopontin oder *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). Weiterhin sezernieren diese Hepatozyten extrazelluläre Vesikel, sog. Exosomen, die ebenfalls direkt an der Sternzellaktivierung beteiligt sind (Chen et al. 2019). Apoptotische und nekrotische Zellen setzen zudem eine Reihe von DAMPs frei, die inflammatorische und fibrotische Prozesse in Immunzellen und HSC anstoßen können (Hammerich und Tacke 2023). Zu nennen seien hier insbesondere Nukleotide, wie etwa Uridindiphosphat oder Adenosindiphosphat, mitochondriale DNA und das Zellkernprotein HMGB1.

1.2.3 Endothelzellen

In der gesunden Leber halten differenzierte sinusoidale Endothelzellen (*Liver Sinusoidal Endothelial Cells*, LSEC) den ruhenden Sternzellphänotyp über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aufrecht. Früh in der Leberschädigung kommt es zu einer Dedifferenzierung mit Kapillarisation und Verlust der Fenestrierung sowie zu verminderter NO-Synthese mit folgender Aktivierung angiogenetischer Signalwege, die eng mit der Progression der Leberfibrose verknüpft sind (Marrone et al. 2016).

- **Endothelzellen fördern den ruhenden Sternzellphänotyp und können in Krankheitszuständen sowohl an der Leberregeneration als auch an der Entstehung von Fibrose beteiligt sein.**

Das angiokrine Zytokin *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) nimmt hierbei eine duale Rolle ein: Während es in der gesunden Leber die Differenzierung von LSEC fördert und damit antifibrotisch wirkt, kommt es in der fibrotischen Leber zu einer vermehrten Freisetzung von VEGF, welches dann über angiogenetische Prozesse zur Kapillarisation der Sinusoide führt und zugleich direkt zur Sternzellaktivierung beiträgt (Poisson et al. 2017). Interessanterweise sind LSEC nach akuter Leberschädigung auch an der Leberregeneration beteiligt, wobei die Aktivierung des C-X-C-Chemokinrezeptor-Typ-7- (CXCR7)-Id1-Signalwegs begünstigt wird. Im Rahmen von chronischer Leberschädigung kommt es jedoch, über den *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1) vermittelt, zu einer Verschiebung hin zu einer Aktivierung von CXCR4, was die Leberfibrose begünstigt (Ding et al. 2014).

1.2.4 Monozyten und Makrophagen

Lebermakrophagen erlangen aufgrund ihrer Heterogenität und vielfältigen Funktionen hinsichtlich Leberhomöostase, Inflammation und Fibrogenese immer mehr Aufmerksamkeit. Die wesentlichen übergeordneten Makrophagenpopulationen sind die gewebeständigen Kupffer-Zellen sowie die von Monozyten abgeleiteten Makrophagen (MoMF) unterschiedlicher funktioneller Polarisierung.

- **Lebermakrophagen setzen sich aus den gewebeständigen Kupffer-Zellen und aus von Monozyten abgeleiteten Makrophagen (MoMF) zusammen.**

Die Kupffer-Zellen sind die wesentliche gewebeständige Makrophagenpopulation der Leber, die sich unabhängig von Vorläuferzellen aus dem Knochenmark stetig erneuern können. Sie spielen eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung der normalen Gewebhomöostase und Immuntoleranz, wirken als sinusoidale Wächterzellen und können durch Phagozytose Zelldetritus und zirkulierende Bakterien abbauen. Im Rahmen von Zellschädigungsprozessen reagieren Kupffer-Zellen frühzeitig auf hepatozelluläre und extrahepatische Gefahrensignale, insbesondere auf PAMPs und DAMPs, und sind so maßgeblich an der frühen endothelialen Aktivierung und proinflammatorischen Immunantwort beteiligt.

Während die ortsständigen Kupffer-Zellen eine wichtige Rolle in der Initiierung der Entzündungskaskade spielen, kommt es frühzeitig nach Leberschädigung zu einer Einwanderung von Monozyten aus der Blutbahn. Die Rekrutierung dieser Monozyten in den subsinusoidalen Raum wird vor allem über Chemokine, wie etwa *C-C motif ligand 2* (CCL2), CCL3, CCL5, CCL9 und CCL10, und ihre Rezeptoren *C-C chemokine receptor*

type 2 (CCR2) und CCR5 vermittelt (Krenkel und Tacke 2017). Die eingewanderten Monozyten differenzieren schließlich zu Makrophagen und durchlaufen ausgeprägte dynamische Veränderungen ihres Phänotyps und ihrer Funktion.

Aktuelle Einzelzellsequenzierungsdaten aus der gesunden und fibrotischen, erkrankten Leber ermöglichen einen faszinierend detaillierten Blick auf die Heterogenität hepatischer Makrophagenpopulationen. Insbesondere die klassische dichotome Einteilung in klassisch aktivierte, proinflammatorische und fibrogene sowie in alternativ aktivierte, antiinflammatorische, regenerative Makrophagen lässt sich so aktuell nicht mehr aufrechterhalten. Eine wesentliche Erkenntnis ist die Identifizierung spezialisierter narben- oder lipidassoziierter Makrophagen, die maßgeblich das fibrogene Mikromilieu in der chronischen Lebererkrankung formen (Ramachandran et al. 2019). Diese aktivierten Makrophagen sezernieren auch eine Reihe fibrogener Mediatoren, die wesentlich an der Sternzellaktivierung beteiligt sind. Insbesondere zu nennen seien hierbei TGF- β , *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), IL-1 β und CCL2, welche durch direkte Bindung ihrer Rezeptoren zur Sternzellaktivierung beitragen. Auch über indirekte Mechanismen tragen Makrophagen zur Fibrogenese bei. So kann etwa das von MoMF produzierte IL-1 β zur Leberzellverfettung und Leberzellschädigung beitragen und Kupffer-Zellen können über die Sekretion von reaktiven Sauerstoffspezies, TNF- α und PDGF angiogenetische Prozesse in LSEC anstoßen.

- **Narben-/lipidassozierte Makrophagen schaffen über die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen ein fibrogenes Mikromilieu.**

1.2.5 Weitere Immunzellen in der hepatischen Fibrogenese

Neben Monozyten und Makrophagen existiert in der Leber eine Vielzahl anderer Immunzellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems, deren komplexes Zusammenspiel maßgeblichen Einfluss auf die hepatische Fibrogenese nimmt. Die wesentlichen Funktionen dieser Zellen können hier nur kursorisch zusammengefasst werden, sind aber in aktuellen Übersichtsarbeiten ausführlich beschrieben (Hammerich und Tacke 2023; Ibidapo-Obe und Bruns 2023).

Dendritische Zellen können in konventionelle und plasmazytoide dendritische Zellen unterschieden werden. Die konventionellen dendritischen Zellen nehmen als spezialisierte antigenpräsentierende Zellen eine wichtige Vermittlerrolle zwischen dem angeborenen und erworbenen Immunsystem ein. In der fibrotischen Leber expandieren dendritische Zellen und weisen sowohl pro- als auch antifibrotische Eigenschaften auf.

Neutrophile Granulozyten tragen über inflammatorische Zytokine zu einer Aktivierung und Rekrutierung von Immunzellen bei. Des Weiteren können neutrophile Granulozyten in Makrophagen einen regenerativen Phänotyp und somit Regressionsprozesse induzieren.

Mastzellen stellen nur einen kleinen Teil hepatischer Immunzellen, expandieren jedoch in der chronisch geschädigten Leber. Wahrscheinlich über die Freisetzung von Histamin treiben sie Entzündungs- und Fibroseprozesse an.

B- und T-Lymphozyten spielen als klassische Effektorzellen der adaptiven Immunantwort insbesondere eine Rolle bei antigenvermittelten Erkrankungen wie etwa Virushepatitiden oder autoimmunen Lebererkrankungen. Auch bei anderen Lebererkrankungen kann es jedoch zu einer unspezifischen Aktivierung des adaptiven Immunsystems kommen, das sich dann gegen vorgeschädigte Hepatozyten richtet.

Bei der Leberfibrose kommt es auch zu einer Verschiebung der adaptiven Immunantwort in Richtung einer T_H2 - und T_H17 -Helferzellantwort. Dies führt zu einer vermehrten Freisetzung von entsprechenden Zytokinen, insbesondere IL-4, IL-13, IL-17 und IL-22, die an der Aktivierung von HSC beteiligt sind und die Sekretion von ECM-Komponenten fördern.

Unkonventionelle T-Zellen machen einen wesentlichen Anteil der hepatischen T-Lymphozytenpopulation aus. Am besten beschrieben ist die Rolle von natürlichen Killer-T-(NKT-)Zellen. Es handelt sich um eine sehr heterogene Zellpopulation, die abhängig von der spezifischen Immunumgebung und Zellpolarisierung (T_H1 - vs. T_H2 -Antwort) fibrotische Prozesse unterstützen, aber auch hemmen kann. Auch den mukosaassoziierten invarianten T-Zellen (MAIT-Zellen), die in der humanen Leber eine erhebliche Population darstellen, kommt über die Modulation von Makrophagen am ehesten eine duale Rolle in der Fibrose zu.

Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (*Innate Lymphoid Cells*, ILCs) sind eine heterogene Gruppe von Zellen, die sich aus natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und verschiedenen Subpopulationen von gewebeständigen ILCs zusammensetzen. Ihre genaue Rolle in der Leberfibrose ist noch weitgehend ungeklärt. Meist wird ihnen jedoch, vermittelt über Apoptoseinduktion von HSC und Freisetzung von $IFN-\gamma$, eine antifibrotische Rolle zugeschrieben.

1.3 Mechanismen der Sternzellaktivierung und Fibrogenese

1.3.1 Myofibroblasten der Leber und ihre Herkunft

HSC sind die wesentlichen matrixproduzierenden Zellen der Leber. Im ruhenden Zustand spielen sie als Vitamin A speichernde Perizyten der Lebersinusoiden eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung der Gewebekomöostase. Ihre Aktivierung führt zur Hochregulation von Typ-I-Kollagenen, Alpha-Aktin-2 (*alpha Smooth Muscle Actin*, α SMA) und Inhibitoren von Matrixmetalloproteinasen (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*, TIMPs). Zusätzlich exprimieren aktivierte HSC eine Reihe inflammatorischer Mediatoren, die an der Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen beteiligt sind. Schließlich transdifferenzieren diese aktivierten HSC zu proliferativen, migratorischen und kontraktile

Myofibroblasten, die in das Narbengewebe einwandern und dort zur Gewebekontraktion beitragen.

Kürzlich haben Einzelzellsequenzierungsexperimente die Heterogenität aktivierter Sternzellpopulationen aufgezeigt, welche sich bezüglich ihrer der Expression von ECM-Proteinen und inflammatorischer Mediatoren teils deutlich unterscheiden (Krenkel et al. 2019). Zudem existiert auch in der fibrotischen und zirrhotischen Leber eine Population ruhender HSC, die über die Bildung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen eher eine antiinflammatorische und antifibrotische Rolle einnehmen (Filliol et al. 2022). Insgesamt sind HSC-Populationen hochdynamisch und können auch aus dem aktivierten in einen ruhenden Zustand zurückkehren.

Während die HSC die wesentliche Quelle aktivierter Myofibroblasten in der Leber darstellen, werden auch andere fibrogene Zellpopulationen diskutiert. Insbesondere in der frühen Phase der biliären Fibrogenese sind portale Fibroblasten eine wesentliche Quelle von Myofibroblasten, spielen aber bei hepatotoxischen Erkrankungen eher eine untergeordnete Rolle (Iwaisako et al. 2014). Eine weitere periportale mesenchymale Zellpopulation mit Stammzeleigenschaften und hohem proliferativem Potenzial scheint ebenfalls bei verschiedenen Schädigungsmustern an der Bildung fibrotischer Septen beteiligt zu sein (Lei et al. 2022). Kontrovers diskutiert werden in der Literatur immer wieder die epithelial- und die endothelial-mesenchymale Transition sowie Fibrozyten als Quelle hepatischer Myofibroblasten.

- **Die hepatischen Sternzellen sind die wesentlichen matrixproduzierenden Zellen der Leber. Insbesondere bei cholestatischen Erkrankungen spielen auch portale Fibroblasten eine wichtige Rolle.**

1.3.2 Mechanismen der Sternzellaktivierung

In den hepatischen Sternzellen laufen die verschiedenen Signale der Zellschädigung und Inflammation zusammen und führen so zu ihrer Aktivierung mit Produktion von extrazellulärer Matrix (Abb. 1.2). TGF- β ist das potenteste fibrogene Zytokin und wird in latenter Form von verschiedenen hepatischen Zellpopulationen, insbesondere von einwandernden Immunzellen und von geschädigten Hepatozyten, sezerniert. Nach Bindung von TGF- β an seine Zellrezeptoren kommt es über den kanonischen Smad2/3-Signalweg zur transkriptionellen Aktivierung von Typ-I- und -III-Kollagenen und Transdifferenzierung. Weiterhin wirkt TGF- β über *Mitogen-activated protein Kinasen* (MAPK), *extracellular-signal regulated kinases* (ERK) und *c-Jun N-terminale Kinasen* (JNK) an der Sternzellaktivierung mit. Aktivierte HSC produzieren auch selbst TGF- β und halten damit die eigene Aktivierung in einer positiven Feedbackschleife aufrecht. PDGF, welcher vorwiegend von LSEC, Makrophagen und aktivierten HSC sezerniert wird, bewirkt eine

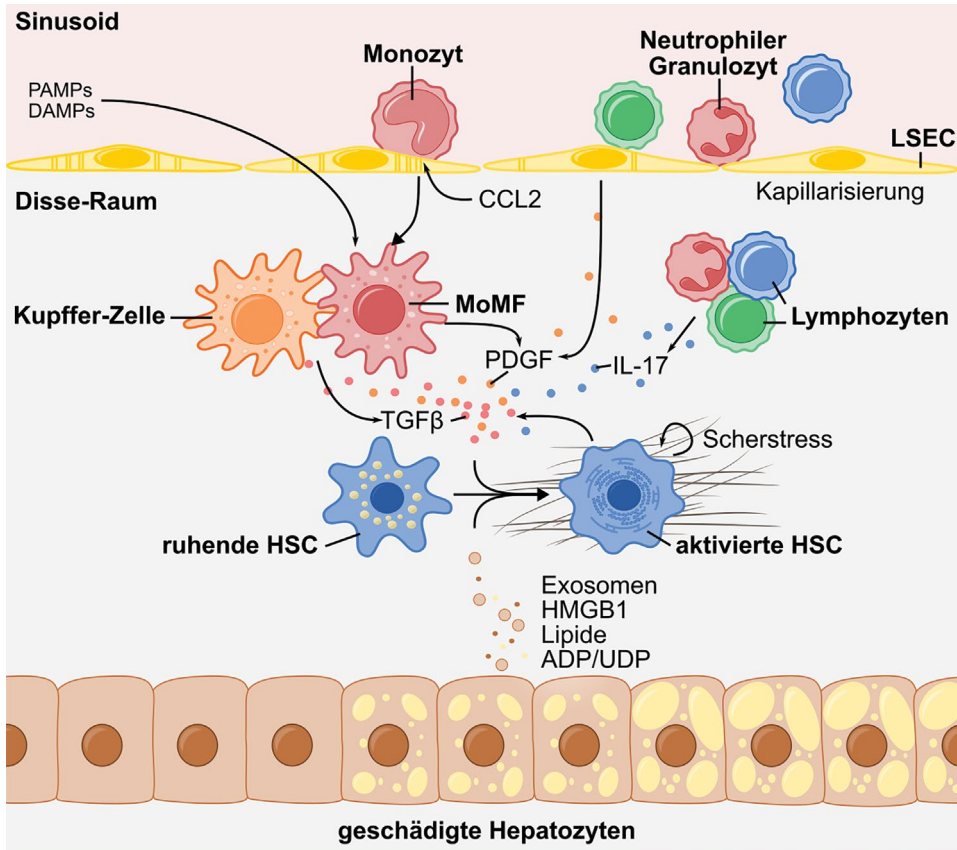


Abb. 1.2 Übersicht über allgemeine Mechanismen der Leberinflammation und Sternzellaktivierung. Die Aktivierung hepatischer Sternzellen (HSC) integriert Signale geschädigter Hepatozyten, inflammatorisch aktivierter Makrophagen sowie weiterer infiltrierender Leukozytenpopulationen. ADP/UDP = Adenosin-/Uridindiphosphat, CCL2 = *C-C motif ligand 2*, DAMPs = *Damage-associated Molecular Patterns*, HMGB1 = *High Mobility Group Box 1*, HSC = hepatische Sternzelle, IL-17 = Interleukin 17, LSEC – *Liver Sinusoidal Endothelial Cell*, MoMF = monozyten-abgeleitete Makrophagen, PAMPs = *Pathogen-associated Molecular Patterns*, PDGF = *Platelet-derived Growth Factor*, TGF-β = *Transforming Growth Factor β*

proliferative und migratorische Antwort und ist somit an der Ausbildung des Myofibroblastenphänotyps beteiligt. Weitere klassische Sternzellaktivatoren sind die Zytokine VEGF und *connective tissue growth factor* (CTGF), die ebenfalls zu einer Aktivierung, Proliferation und ECM-Produktion beitragen (Tsuchida und Friedman 2017).

- **Die Sternzellaktivierung integriert eine Vielzahl unterschiedlicher Signale und Interaktionen mit verschiedenen Zellpopulationen der Leber.**

Eine Vielzahl weiterer Signalwege ist an der Sternzellaktivierung beteiligt, die hier aber nicht alle im Detail besprochen werden sollen. Insbesondere seien jedoch DAMP- und PAMP-vermittelte Signalwege erwähnt, die durch die Aktivierung von Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs), wie zum Beispiel Toll-like-Rezeptoren, wirken, sowie extrazelluläre Vesikel, die von geschädigten Hepatozyten freigesetzt werden. Insbesondere bei metabolischen Lebererkrankungen spielt auch Cholesterin eine wichtige Rolle. Freies Cholesterin führt zur Aktivierung des Inflammasoms mit IL-1 β -Freisetzung aus Lebermakrophagen und trägt so direkt zur Sternzellaktivierung bei. Auch nukleäre Rezeptoren, etwa *Farnesoid X receptor* (FXR), *liver X receptor* (LXR), Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR- γ und PPAR- δ), werden von HSC exprimiert und wirken als negative Regulatoren der Sternzellaktivierung. Zudem interagieren HSC insbesondere über Integrine eng mit der Extrazellulärmatrix und der mit zunehmender Endothelzellkapillarisation und Fibrose vermehrte Scherstress führt so zur weiteren fibrotischen Aktivierung.

1.3.3 Strukturveränderungen der extrazellulären Matrix bei Leberfibrose

In der gesunden Leber setzt sich der Disse-Raum im Wesentlichen aus einem lockeren interstitiellen Bindegewebe und einer basalmembranähnlichen Matrix zusammen. Das lockere interstitielle Bindegewebe besteht vor allem aus Typ-I-, -III- und -V-Kollagenen sowie Elastin und Fibronectin, während die basalmembranähnliche Matrix vorwiegend aus Lamininen, Typ-IV-Kollagenen und diversen Proteoglykanen zusammengesetzt ist. Die normale Zusammensetzung und Struktur dieser spezialisierten ECM ist für die Funktion der hierin eingebetteten Leberzellen von essenzieller Bedeutung. Im Rahmen der Leberfibrose kommt es zur Ablagerung fibrillärer Kollagene, insbesondere von Typ-I-Kollagen, mit einer deutlichen quantitativen Zunahme der Extrazellulärmatrix auf das bis zu 10-fache. Zusammen mit der Quervernetzung dieser Kollagenfibrillen durch Lysyloxidasen (LOX, LOXLs), nimmt die Dichte und Steifigkeit der Extrazellulärmatrix zu, was schließlich zu einem teilweisen Funktionsverlust von Hepatozyten und LSEC sowie zur Aufrechterhaltung der Sternzellaktivierung beiträgt (Schuppan et al. 2001). Mit Fortschreiten dieses Prozesses kommt es schließlich zu einem vollständigen Verlust der Lebermikroarchitektur mit abnormalem Blutfluss – ein Zustand, der als Zirrhose bezeichnet wird und letztendlich zur portalen Hypertension und ihren Komplikationen führt (Abb. 1.3).

- **Die zunehmende Architekturstörung durch Zunahme und Quervernetzung der fibrillären Extrazellulärmatrix führt schließlich zum Funktionsverlust der Leberzellen und zur Zirrhose mit ihren Komplikationen.**

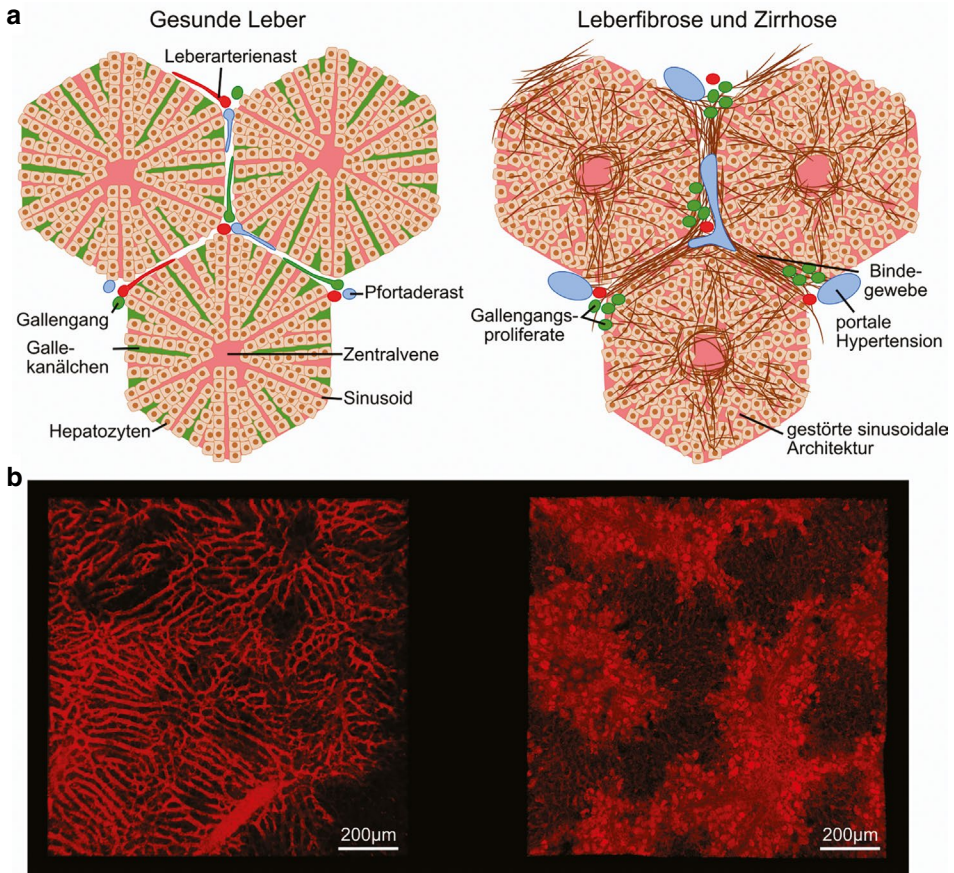


Abb. 1.3 A. Schematische Darstellung der gesunden und der gestörten Architektur bei Leberfibrose und Zirrhose. B. Intravitalmikroskopie einer Mausleber mit Darstellung der Lebergefäße mittels fluoreszenzmarkiertem Dextran (*rot*) in der gesunden (*links*) und der fibrotischen Leber (*rechts*). (Freundlicherweise von Dr. F. Heymann, Charité Berlin, zur Verfügung gestellt)

1.4 Allgemeine Prinzipien der Regression und Resolution der Leberfibrose

Schon seit der Antike ist das hohe Regenerationspotenzial der Leber bekannt. Besonders beeindruckend ist die Fähigkeit der Leber, dass sich eine Leberfibrose selbst in fortgeschrittenen Stadien wieder zurückbilden kann, wie es sich z. B. bei Patienten nach erfolgreicher Therapie einer Hepatitis-C-Virusinfektion oder nach starker Gewichtsreduktion bei Patienten mit Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, früher Non-alcoholic Steatohepatitis [NASH]), beobachten lässt. Als Folge der ausbleibenden Leberschädigung verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen Matrixsynthese und Matrixabbau zugunsten einer vermehrten Fibrolyse (Abb. 1.4).

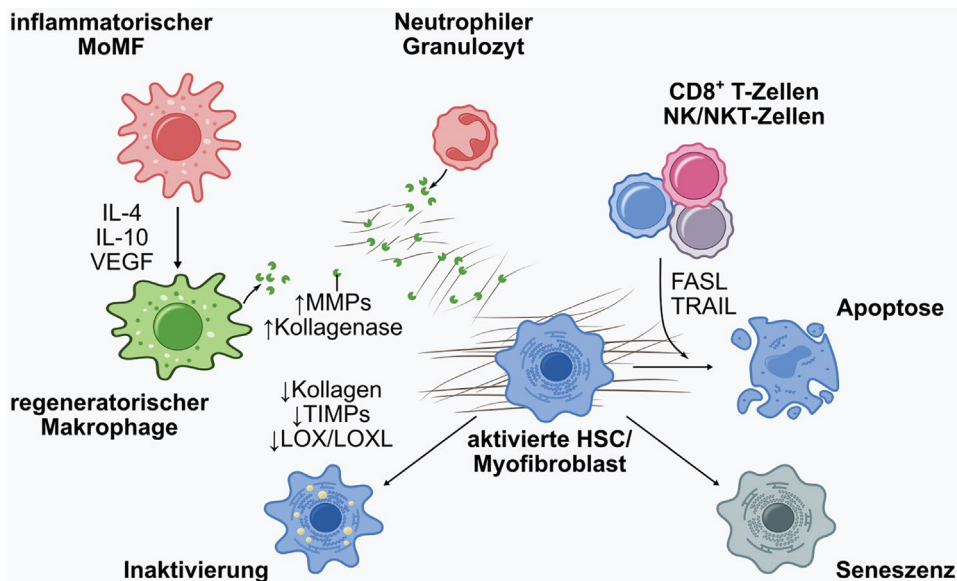


Abb. 1.4 Überblick über die allgemeinen Mechanismen der Fibroseregession. Apoptose, Seneszenz und Inaktivierung aktivierter Sternzellen und Myofibroblasten führen zu einem Rückgang aktiver Matrixproduktion. Regeneratorisch polarisierte Makrophagen sowie neutrophile Granulozyten bilden matrixabbauende Enzyme. FasL = Fas-Ligand, HSC = hepatische Sternzelle, IL = Interleukin, LOX/LOXL – Lysyloxidase(-like), NK/NKT-Zellen = natürliche Killerzellen/Killer-T-Zellen, MMPs = Matrixmetalloproteinasen, MoMF = monozytenabgeleitete Makrophagen, TIMPs – Tissue Inhibitors of Metalloproteinases, TRAIL = *TNF-related Apoptosis-inducing Ligand*, VEGF = *Vascular Endothelial Growth Factor*

- **Nach Wegfall der Leberschädigung kommt es über die Apoptose und Inaktivierung von hepatischen Sternzellen sowie die Zunahme der fibrolytischen Aktivierung von Lebermakrophagen zum Rückbau der extrazellulären Matrix.**

Verschiedene Prozesse können zu einer verminderten Synthese von ECM durch hepatische Myofibroblasten führen (Kisseleva und Brenner 2021). CD8⁺ T-Zellen, NK- und NKT-Zellen induzieren die Apoptose von aktivierten HSC und ein weiterer Teil der HSC wird in einen ruhenden Zustand überführt. Weiterhin ist die sich regenerierende Leber durch eine vermehrte Seneszenz von HSC gekennzeichnet. Dies beschreibt den Zustand des Zellzyklusarrests bei erhaltener metabolischer Aktivität. Senescente HSC sezernieren vermehrt inflammatorische Zytokine, weisen aber zugleich eine verminderte fibrogene Aktivierung auf.

Neben der verminderten Synthese und Sekretion von ECM sind aktive fibrolytische Prozesse entscheidend für den Rückgang der Fibrose. Diese Prozesse werden größtenteils von Makrophagen getragen. In der sich regenerierenden Leber nehmen Makrophagen einen eher regenerativen Phänotyp an, der unter anderem durch die vermehrte Sekretion

von MMPs gekennzeichnet ist. Diese Proteinasen bauen aktiv die ECM ab und bewirken so eine Reduktion des Narbengewebes. Unterstützt wird dieser Prozess durch die verminderte Freisetzung der MMP-inhibierenden TIMPs durch HSC. Darüber hinaus schaffen diese regenerativen Makrophagen, unter anderem durch die Sekretion von IL-10, ein antiinflammatorisches Milieu, welches Entzündungsprozesse und somit die Fibrogenese hemmt.

1.5 Therapeutische Strategien

Leider stehen für viele Patienten mit chronischen Lebererkrankungen keine ausreichend wirksamen kausalen Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden derzeit große Anstrengungen unternommen, neue Therapien zu entwickeln, die an den zugrunde liegenden Mechanismen der Leberentzündung und Fibrose direkt angreifen (Tacke et al. 2023).

Durch Blockade der Chemokinrezeptoren CCR2 und CCR5 lässt sich die Infiltration inflammatorischer Monozyten hemmen. Während diese Strategie in präklinischen Modellen äußerst effektiv war, ist die Phase-3-Studie des CCR2/CCR5-Inhibitors Cenicriviroc bei Patienten mit MASH/NASH leider negativ ausgefallen (Anstee et al. 2024). Die Modulation nukleärer Rezeptoren, etwa FXR oder PPAR, ist ebenfalls ein interessanter Ansatz, da sich hierdurch die Polarisation von Makrophagen hin zu einem Proresolutionsphänotyp verschieben lässt (Lefere et al. 2020). Vielversprechende Substanzen, die sich zurzeit in der klinischen Erprobung befinden, sind etwa FXR-Agonisten (Obeticholsäure, Cilofexor, Tropifexor u. a.) oder der Pan-PPAR-Agonist Lanifibranor. Die genannten therapeutischen Ansätze sind hauptsächlich für das Krankheitsbild der MASH entwickelt worden.

Im Jahr 2024 konnte der selektive Schilddrüsenhormonrezeptor- β -Agonist Resmetirom zur Behandlung der MASH bei Patienten mit moderater bis fortgeschrittener Leberfibrose in den USA zugelassen werden. In der Phase-3-Studie wurde eine Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Grad ohne Verschlechterung der MASLD-Aktivität bei etwa einem Viertel der Patienten erreicht (Harrison et al. 2024).

Auch wenn sich die Grundzüge der Leberinflammation und Fibrose zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern ähneln, so sind doch unterschiedliche Mechanismen und Zellpopulationen involviert. Daher werden für andere Krankheitsbilder, die nicht so maßgeblich durch Makrophagen getrieben werden, eher andere Strategien verfolgt, wie zum Beispiel die Hemmung von Neutrophilen bei der alkoholassoziierten Lebererkrankung oder gegen T-Zellen gerichtete Therapien bei Virushepatitiden und Autoimmunhepatitis.

Eine direkte Hemmung der Sternzellaktivierung ist eine nahe liegende therapeutische Strategie, um eine Fibroprogression zu verhindern. Da die systemische pharmakologische Hemmung des TGF- β -Signals als Hauptaktivator von HSC eine sehr hohe Nebenwirkungsrate aufweist, wird zurzeit versucht, über die Blockade von Integrinen spezifisch die lokale TGF- β -Aktivität zu modulieren (Rahman et al. 2022). Weiterhin verspricht man sich auch von Aktivatoren nukleärer Rezeptoren in HSC, etwa durch FXR- und PPAR-

Agonisten, eine direkte antifibrotische Wirksamkeit (Tsuchida und Friedman 2017). Zudem werden Zelltherapien mit regenerativ differenzierten Makrophagen und mesenchymalen Stromazellen in präklinischen und frühen klinischen Studien getestet, und diese zeigen entzündungshemmende und antifibrotische Signale (Dwyer et al. 2021).

1.6 Fazit

In den letzten Jahren hat sich, nicht zuletzt dank neuer Technologien wie etwa der Einzelzellsequenzierung, unser Verständnis der Mechanismen der hepatischen Fibrogenese grundlegend erweitert. Der erwartbare zukünftige Erkenntnisgewinn wird in den nächsten Jahren hoffentlich die Entwicklung und Zulassung neuer therapeutischer Strategien mit sich bringen, die direkt an diesen Mechanismen ansetzen. Zusätzlich zur Therapie der Grunderkrankung ließe sich so eine Regression der Fibrose unterstützen, um Komplikationen der Leberzirrhose zu vermeiden.

- Ein zunehmendes Verständnis der Feinregulation von Leberfibrose und Regressionsprozessen ist unabdingbar für die Entwicklung antifibrotischer therapeutischer Strategien.

Literatur

- Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wong VW-S, Abdelmalek MF, Rodriguez-Araujo G, Landgren H, Park GS, Bedossa P, Alkhouri N, Tacke F, Sanyal AJ (2024) Cenicriviroc lacked efficacy to treat liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: AURORA Phase III randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 22(1):124–134.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.003>
- Chen L, Brenner DA, Kisseleva T (2019) Combatting fibrosis: exosome-based therapies in the regression of liver fibrosis. *Hepatol Comm* 3(2):180. <https://doi.org/10.1002/hep4.1290>
- Ding B-S, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S (2014) Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature* 505(7481):Article 7481. <https://doi.org/10.1038/nature12681>
- Dwyer BJ, Macmillan MT, Brennan PN, Forbes SJ (2021) Cell therapy for advanced liver diseases: repair or rebuild. *J Hepatol* 74(1):185–199. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.014>
- Filliol A, Saito Y, Nair A, Dapito DH, Yu L-X, Ravichandra A, Bhattacharjee S, Affo S, Fujiwara N, Su H, Sun Q, Savage TM, Wilson-Kanamori JR, Caviglia JM, Chin L, Chen D, Wang X, Caruso S, Kang JK et al (2022) Opposing roles of hepatic stellate cell subpopulations in hepatocarcinogenesis. *Nature* 610(7931):Article 7931. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05289-6>
- Hammerich L, Tacke F (2023) Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20(10):633–646. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x>
- Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, Labriola D, Moussa SE, Neff GW, Rinella ME, Anstee QM, Abdelmalek MF, Younossi Z, Baum SJ, Francque S, Charlton MR, Newsome PN, Lanthier N, Schiefke I, Mangia A, Pericàs JM, Patil R, Sanyal AJ, Noureddin M, Bansal MB, Alkhouri N, Castera L, Rudraraju M, Ratzin V, MAESTRO-NASH Investigators (2024) A Phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 390(6):497–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>

- Ibidapo-Obe O, Bruns T (2023) Tissue-resident and innate-like T cells in patients with advanced chronic liver disease. *JHEP Rep* 5(10):100812. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100812>
- Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, Liu X, Xu J, Wang P, Paik YH, Meng F, Asagiri M, Murray LA, Hofmann AF, Iida T, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T (2014) Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(32):E3297–E3305. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400062111>
- Kisseleva T, Brenner D (2021) Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18(3):Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>
- Krenkel O, Tacke F (2017) Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* 17(5):306–321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>
- Krenkel O, Hundertmark J, Ritz TP, Weiskirchen R, Tacke F (2019) Single cell RNA sequencing identifies subsets of hepatic stellate cells and myofibroblasts in liver fibrosis. *Cells* 8(5):E503. <https://doi.org/10.3390/cells8050503>
- Lefere S, Puengel T, Hundertmark J, Penners C, Frank AK, Guillot A, de Muynck K, Heymann F, Adarbes V, Defrène E, Estivalet C, Geerts A, Devisscher L, Wettstein G, Tacke F (2020) Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages☆. *J Hepatol* 73(4):757–770. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.025>
- Lei L, Bruneau A, El Mourabit H, Guégan J, Folsæraas T, Lemoine S, Karlsen TH, Hoareau B, Morichon R, Gonzalez-Sanchez E, Goumard C, Ratzliff V, Charbord P, Gautheron J, Tacke F, Jaffredo T, Cadoret A, Housset C (2022) Portal fibroblasts with mesenchymal stem cell features form a reservoir of proliferative myofibroblasts in liver fibrosis. *Hepatology* 76(5):1360. <https://doi.org/10.1002/hep.32456>
- Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J (2016) Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J Hepatol* 65(3):608–617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.018>
- Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE (2017) Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 66(1):212–227. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.009>
- Rahman SR, Roper JA, Grove JJ, Aithal GP, Pun KT, Bennett AJ (2022) Integrins as a drug target in liver fibrosis. *Liver Int* 42(3):507–521. <https://doi.org/10.1111/liv.15157>
- Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Dora EF, Henderson BEP, Luu NT, Portman JR, Matchett KP, Brice M, Marwick JA, Taylor RS, Efremova M, Vento-Tormo R, Carragher NO, Kendall TJ, Fallowfield JA, Harrison EM, Mole DJ, Wigmore SJ et al (2019) Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature* 575(7783):512–518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1631-3>
- Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG (2001) Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 21(03):351–372. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17556>
- Tacke F, Puengel T, Loomba R, Friedman SL (2023) An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH. *J Hepatol* 79(2):552–566. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.038>
- Tsuchida T, Friedman SL (2017) Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(7):397–411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>

Pathomechanismen der portalen Hypertension

2

Tilman Sauerbruch

2.1 Einleitung

Die portale Hypertension ist ein Syndrom mit unterschiedlichen klinischen Folgen (intestinale Blutung, Verschlechterung der Leberfunktion, Aszites), die sich über die Jahre entwickeln (D'Amico et al. 2018; Kim et al. 2012). Die häufigste Ursache ist eine anatomische Veränderung der Leber, welche den Ausflusswiderstand für den Blutfluss der Pfortader zum rechten Herzen erhöht. Die meisten Formen der portalen Hypertension sind durch eine Widerstandserhöhung für den portalvenösen Blutfluss durch die Leber bedingt. Der Blutdruck in der Portalvene und im Kollateralsystem wird zusätzlich durch einen vermehrten Blutfluss in die Splanchnikusvenen erhöht (Tab. 2.1).

Seltener liegt die zugrunde liegende Veränderung außerhalb der Leber, z. B. bedingt durch eine Stenose oder einen Verschluss von splanchnischen venösen Gefäßen (Pfortader, Milz- oder Mesenterialvenen) oder hervorgerufen durch eine Widerstandserhöhung des Blutflusses zwischen der Leber und dem rechten Herz (Veränderung der Lebervenen, Kompression der V. cava, Insuffizienz des rechten Herzens). Ein deutlich erhöhter Blutfluss in die Pfortaderstrombahn (massive Splenomegalie oder arteriovenöse Fisteln) kann ebenfalls, aber sehr selten, zum portalen Hypertonus führen. Die portale Hypertension begleitet funktionelle vaskuläre Veränderungen und Gefäßneubildungen im Bauchraum. Diese dynamische Komponente perpetuiert die portale Hypertension (Fernandez 2015). Die Folgen sind Kollateralen (z. B. Ösophagusvarizen), eine intestinale Barrierestörung, die hepatische Enzephalopathie und – vor allem aufgrund hämodynamischer Veränderungen – die Ausbildung von Aszites.

T. Sauerbruch (✉)

Professor emeritus, Medizinische Klinik I der Universität Bonn, Bonn, Deutschland

E-Mail: Tilman.sauerbruch@ukbonn.de

Tab. 2.1 Ursachen der portalen Hypertension, eingeteilt nach prä-, intra- und posthepatisch. MetALD = Metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease; ALD = Alcoholic liver disease, MASLD = Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease; PBC = Primär biliäre Cholangitis, PSC = Primär sklerosierende Cholangitis, AIH = autoimmune Hepatitis

Prähepatische portale Hypertension	Intrahepatische portale Hypertension	Posthepatische portale Hypertension
<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose im Pfortaderstromgebiet - Entzündungen - Tumoren - Operationen - Trauma - Vermehrter Einstrom in das portalvenöse Stromgebiet (arteriovenöse Fisteln, Splenomegalie) 	<ul style="list-style-type: none"> - Chronischer Alkoholkonsum (MetALD, ALD) - Steatotische Lebererkrankung (MASLD) - Hepatitisviren - Autoimmune Erkrankungen (PBC, PSC, AIH) - Monogenetische Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Budd-Chiari-Syndrom - Chronische Herzerkrankungen

► **Die portale Hypertension ist durch strukturelle und funktionelle Veränderungen bei einer Leberzirrhose bedingt.**

2.2 Anatomie

Die Pfortader, die im Wesentlichen aus Confluens der V. mesenterica superior und der V. lienalis entsteht, sammelt das Blut aus Milz, Magen, Darm und Bauchspeicheldrüse (Boyer und Henderson 1996). In der Leber verzweigt sich das Portalblut in viele kleine Venolen hin zu den Portalfeldern. Von dort fließt es in einem gewaltigen Delta entlang des Lebersinus, begrenzt von den endothelialen Zellen, über die Zentralvenole zu den großen Leberausflussvenen, welche in die V. cava inferior münden. Die sinusoidalen endothelialen Zellen haben keine Basalmembran und durch ihre Fenestrierung eine siebähnliche Funktion für einen passiven Stofftransport. Gleichzeitig bilden sie vasoaktive Substanzen und regulieren damit den Tonus des Blutbettes in der Leber.

Zwischen der gefensterten Wand der sinusoidalen endothelialen Zellen und den angrenzenden Hepatozyten liegt ein kleiner Spalt (Disse-Raum). Über das Plasma in diesem Spalt findet der Austausch von Molekülen mit den Hepatozyten statt. An der Innenseite des Lebersinus liegen ortständige Immunzellen (Kupffer-Zellen) und an ihrer Außenseite die Vitamin A speichernden hepatischen Sternzellen. Die Leber wird arteriell von der A. hepatica gespeist. Dieses Gefäß verzweigt sich in kleinen Arteriolen, deren Blut vom Portalfeld aus in das sinusoidale Gefäßnetz mündet. Somit ist die Flüssigkeit, welche der Zentralvenole zufließt, ein Gemisch von arteriellem (ca. 20 %) und portalvenösem (ca. 80 %) Blut. Die anatomische Einteilung, bei der Periportalfelder (enthalten eine portale Venole, eine Arteriole und einen winzigen interlobulären Gallengang) eine Zentralvenole umgrenzen, wird als Leberläppchen bezeichnet. Den Raum zwischen dem Gefäßgeflecht füllen vor allem die parenchymatösen Leberzellen (Hepatozyten) aus (McCuskey 1994).

2.3 Definition der portalen Hypertension

Ein intravaskulärer Blutdruck in der Pfortader oder einem der großen zuführenden Gefäße von 5 mmHg über dem Druck in der V. cava inferior gilt als portale Hypertension. Liegt der Druckgradient > 10 mmHg, spricht man von einer signifikanten portalen Hypertension, die zu klinisch wirksamen Kollateralen wie Ösophagus- oder Magenvarizen führt (Guixé-Muntet et al. 2024). Ein Druckgradient von > 20 mmHg wird als schwere portale Hypertension definiert, die vor allem mit gravierenden intestinalen Blutungen einhergehen kann. Da eine direkte Messung des Druckgradienten nur invasiv möglich ist, wurde nach Alternativen gesucht, um das Ausmaß des portalen Hypertonus zu bestimmen. Die Einführung eines Katheters in eine der Lebervenen erlaubt die Bestimmung des Gradienten zwischen freiem und geblockten Lebervenenendruck (*hepatic venous pressure gradient* = HVPG). Der HVPG korreliert bei der Leberzirrhose, insbesondere der alkoholischen, sehr gut mit dem direkt gemessenen Druckgradienten (Boyer et al. 1977). Die Bestimmung der Lebersteifigkeit korreliert mit dem Grad der Leberfibrose und bei der intrahepatischen portalen Hypertension auch grob mit dem Portaldruck (Kim et al. 2011). Ein HVPG von 3–5 mm Hg gilt als normal. Eine deutlich erhöhte Steifigkeit der Leber (Elastizitätsmessung > 25 kPa) ist nahezu immer mit einem HVPG > 10 mm Hg assoziiert, während Werte < 14 kPa eine klinisch signifikante portale Hypertension häufig ausschließen (Sauerbruch et al. 2018) (Vergleiche Kapitel 8). Bei der extrahepatischen und präsinusoidalen intrahepatischen portalen Hypertension ist der HVPG jedoch kaum erhöht, korreliert nicht mit dem Bluthochdruck in den Kollateralgefäßen und kann alternativ durch eine Punktion der gestauten Venen festgestellt werden.

Bei Leberzirrhose korreliert der Portaldruck häufig orientierend mit dem Ausmaß der Leberdysfunktion. Patienten mit den Zeichen einer dekompensierten Zirrhose mit Aszites haben meist auch einen hohen HVPG (> 20 mmHg) (Sauerbruch et al. 2015). Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und Ösophagusvarizen liegt der HVPG im Mittel bei 20 mmHg. Das Fehlen von Ösophagusvarizen bei gesicherter Leberzirrhose spricht für einen Portaldruckgradienten < 10 mmHg. Bei extrahepatischer, klinisch signifikanter portaler Hypertension ist man auf indirekte Zeichen eines portalen Hypertonus angewiesen, wie Venenthrombosen/Stenosen mit Kollateralen in der Schnittbildgebung, ggf. mit gleichzeitigem endoskopischem Nachweis von intestinalen Varizen. Morphologische endoskopische Zeichen der Ösophagusvarizen wie *red colour signs* korrelieren mit einem hohen intravaskulären Druck (Kleber et al. 1989).

Zur detaillierten Diskussion der verfügbaren invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren zum Nachweis und Ausschluss klinisch signifikanter portaler Hypertension wird auf die **Kap. 7 und 8** in diesem Buch verwiesen.

- **Eine klinisch signifikante portale Hypertension liegt bei einem HVPG von > 10 mmHg vor.**

2.4 Portale Hypertension infolge intrahepatischer Widerstandserhöhung

2.4.1 Prädisponierende Faktoren

Bei der Entstehung einer portalen Hypertension spielen angeborene und soziokulturelle Faktoren kausal oder modulierend eine Rolle.

Seltene monogenetische Erkrankungen prädisponieren neben der Schädigung anderer Organe auch zu einem chronischen Leberumbau und damit zur intrahepatischen portalen Hypertension. Sie werden meist autosomal-rezessiv vererbt (hereditäre Hämochromatose, zystische Fibrose, hereditärer alpha-1-Antitrypsin-Mangel, M. Wilson oder M. Gaucher). Heterozygote Merkmalsträger können ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine chronische Lebererkrankung aufweisen (z. B. Alpha-1-Antitrypsinmangel). Es besteht keine strenge Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp bei diesen Erkrankungen. So liegt das Risiko, eine Zirrhose mit portaler Hypertension zu entwickeln, bei homozygoten Merkmalsträgern (p.C282Y+/+) für eine hereditäre Hämochromatose bei 20 %, d. h. 4 von 5 Männern bekommen keine Hämochromatose (Lucas et al. 2024). Lebensweise und/oder zusätzliche angeborene Risikofaktoren spielen hier eine Rolle. Diese Interaktion ist nur unzureichend verstanden.

Genomweite Assoziationsstudien konnten zeigen, dass bestimmte Allele (Genvarianten) vor allem mit einem ausgeprägteren Verlauf der Fettlebererkrankung hin zur Fibrose und portalen Hypertension assoziiert sind (z. B. *PNPLA3* p.I148M-Variante) (Valenti et al. 2018; Mandorfer et al. 2018). Angeborene Mutationen in Genen, die für Proteine kodieren, welche die Homöostase der Gerinnung verantworten (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation oder hereditärer Protein-C-Mangel) können über Thrombosen im Pfortaderstromgebiet einer portalen Hypertension Vorschub leisten. Ebenso gibt es Genvarianten, die bei sehr seltenen Formen von familiären portosinusoidalen vaskulären Erkrankungen vorkommen (Koot et al. 2016; Shalaby et al. 2023, Elkrief et al. 2024).

Eine Reihe von soziokulturellen Faktoren, welche die Adipositas, den Typ-2-Diabetes, das metabolischen Syndrom (Stichwort *sedentary lifestyle*) oder einen vermehrten Alkoholkonsum (Alkoholgebrauchsstörung) begünstigen, sind auch treibende Faktoren für eine chronische Fettlebererkrankung, die – vor allem bei der gleichzeitigen Entwicklung einer Fibrose – zur portalen Hypertension führen kann. Im weiteren Sinne gehört auch der chronische, durch hepatotrope infektiöse Mikroorganismen (z. B. Viren, Parasiten) induzierte Leberumbau zur erworbenen Prädisposition für eine portale Hypertension.

Angeborene und erworbene Prädispositionen greifen in der Pathogenese der portalen Hypertension mit unterschiedlicher Gewichtung ineinander und beeinflussen so den zeitlichen Verlauf des Leberumbaus, der zum portalen Hypertonus führt. Die Prädisposition zum Suchtverhalten hat dabei einen angeborenen Anteil von 20–40 %. Allerdings entwickelt nur ein kleiner Teil der Menschen mit Alkoholabhängigkeit (5–10 %) eine Zirrhose, wobei hierbei wiederum angeborene Veränderungen der metabolischen Reaktion eine Rolle spielen (Stickel et al. 2017; Mandorfer et al. 2018).

2.4.2 Pathophysiologie

Die Einteilung der intrahepatischen portalen Hypertension in präsinusoidal, sinusoidal und postsinusoidal ordnet die Ursachen des Leberumbaus der mikroskopischen Gefäßarchitektur der Leber zu. Dies ermöglicht zwar eine anatomisch orientierte Klassifikation, ist jedoch oft zu schematisch, da meist Überschneidungen bestehen. Gemeinsam ist all diesen Veränderungen, dass sie den intrahepatischen Widerstand für den Blutfluss durch die Leber erhöhen.

Die ätiologisch zugrunde liegenden Faktoren und Mechanismen der Leberschädigung (Alkohol, Hepatitisviren, Parasiten, Fehlernährung, Medikamente, autoimmune Reaktionen in den Portalfeldern oder um die Gallengänge, chronische, primär extrahepatische Entzündungen, angeborene Defekte, Signale aus dem Darm) führen zu Zelluntergang oder abnormer Speicherung (Lipide, Proteine) in den Hepatozyten, zu oxidativem Stress, einer Aktivierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems mit Veränderungen ortsständiger nichtparenchymatöser Zellen und zur zytokinbedingten Rekrutierung von Immunzellen, vor allem Monozyten/Makrophagen, aber auch neutrophilen Granulozyten in die Leber (Ginès et al. 2021; Edwards und Wanless 2013; Hoofnagle und Bjornsson 2019; Madir et al. 2024). Die sinusoidalen Endothelzellen verlieren ihre Fenestrierung (Kapillarisation), werden kontraktile – ähnlich den hepatischen Sternzellen – und tragen zur Bildung von Entzündungsstimuli bei (Iwakiri und Groszmann 2007 und 2014).

Die hepatischen Sternzellen (auch als Perizyten oder Ito-Zellen bezeichnet) spielen hierbei eine zentrale Rolle. Sie transdifferenzieren – unter anderem induziert durch inflammatorische Zytokine wie IL-6 oder TGF- β – zu aktivierten hepatischen Myofibroblasten (Liedtke et al. 2022), die einerseits gemeinsam mit aktivierten Fibroblasten extrazelluläre Matrix (einschließlich verschiedener Kollagentypen) produzieren und andererseits kontraktile werden. Diese Transformationen führen zur aberranten Expression von Rezeptoren auf der Zelloberfläche sowie zur Aktivierung neuer intrazellulärer Signalwege, die die Bildung immunmodulatorischer, vasoaktiver und profibrogener Moleküle induzieren.

Durch die Ablagerung von Matrixfibrillen (Rockey et al. 2015) im Disse-Raum (struktureller Anteil) und die Kontraktion der Myofibroblasten (funktionell-dynamischer Anteil) steigt der Widerstand für den Blutfluss durch das sinusoidale Netzwerk. Dieser Effekt wird zusätzlich durch mikrovaskuläre Thrombosen und die Obliteration kleiner Lebervenen verstärkt (Wanless 2020; Ramkissoon et al. 2024). Parallel zu diesen Veränderungen der nichtparenchymatösen Zellen der Leber treten hepatozelluläre Alterationen auf. Hepatozelluläres Ballooning und Steatose führen zur Einengung der Lebersinusoiden. Neben dem Untergang von Hepatozyten kommt es an anderen Stellen zu Hyperregeneration, wobei solche Areale häufig von Fibrosestraßen „eingeschnürt“ werden. Das Ergebnis ist ein umfassender Umbau der Leber, der durch Zelluntergang, Zelltransdifferenzierung, Fibrose und eine veränderte Gefäßarchitektur gekennzeichnet ist. Der Prozess des „Remodelings“ kann von allen Zelltypen der Leber initiiert werden und perpetuiert sich durch wechselseitige Stimulation. Vor allem das Ausmaß der Fibrose korreliert dabei eng mit der porta-

len Hypertension (Garcia-Tsao et al. 2010; Kim et al. 2011). Die gastrointestinale Blutung aus Kollateralen ist die direkte Folge der portalen Hypertension, kommt jedoch bei der intrahepatischen Ursache seltener vor als der Aszites oder Ikterus (Sangiovanni et al. 2006), deren Entstehung ebenfalls von einer portalen Hypertension begünstigt wird.

2.4.3 Darm-Leber-Achse

Der Darm stellt ein eigenständiges internes Ökosystem dar, das eine immense Anzahl von Mikroorganismen umfasst, darunter Bakterien, Viren, Pilze und Archaeen. Hinzu kommen Nahrungsabbauprodukte, Bestandteile der enterohepatischen Zirkulation (wie Gallensäuren) sowie von Bakterien metabolisierte Moleküle. Eine Vielzahl dieser Moleküle und möglicherweise auch Mikroorganismen gelangt über die Pfortader zur Leber, ohne dort primär eine aberrante Immunstimulation auszulösen. Dies ist auf eine ausgeprägte Immuntoleranz der Leber zurückzuführen.

Dieses Gleichgewicht kann durch die Zufuhr einer qualitativ und/oder quantitativ ungünstigen Ernährung (wie kalorienreiches Fast Food, Softdrinks, Fertignahrung, wenig Gemüse – sog. Western Diet), durch Alkohol oder chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen gestört werden (Madir et al. 2024; Baffy und Portincasa 2024). Dies führt zu einer Dysbiose der intestinalen Mikroorganismen, die durch eine reduzierte Vielfalt, eine Verschiebung der mikrobiellen Zusammensetzung in Richtung ungünstiger Taxa sowie eine vermehrte Besiedelung des oberen Intestinums gekennzeichnet ist. Häufig geht dies mit einer Störung der intestinalen Barrierefunktion einher (Efremova et al. 2023; Trebicka et al. 2021; Duan et al. 2024). Die daraus resultierenden Pathomechanismen fördern die Einschwemmung immunstimulatorischer Moleküle wie bakterieller Bestandteile (z. B. Endotoxine), Zytokine (z. B. TNF) oder kurzkettiger Fettsäuren (Trebicka et al. 2011 und 2013). Diese Moleküle aktivieren vor allem das angeborene Immunsystem, entweder über Toll-like-Rezeptoren auf Zelloberflächen oder über das Inflammasom im Zytosol von Immunzellen. Dies führt zur Bildung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β , IL-18 und TNF in der Leber (Henao-Mejia et al. 2012; Madir et al. 2024; Meyer et al. 2024).

Die Folge ist die Initiierung oder Perpetuierung intrahepatischer Entzündungskaskaden, die insbesondere Fibrogenese und Vasokonstriktion fördern und somit den intrahepatischen Gefäßwiderstand weiter erhöhen (Abb. 2.1).

2.4.4 Viszerales Fettgewebe

Der Mensch speichert Energie in Form von Triglyzeriden – ein evolutionärer Vorteil, der in der heutigen Zeit jedoch zum Nachteil werden kann. Dieser Prozess wird nicht nur durch Essgewohnheiten, sondern auch durch das Immunsystem gesteuert. Nicht gespeicherte Triglyzeride können im braunen Fettgewebe „verbrannt“ werden (Thermogenese) oder zur Speicherung in Hepatozyten führen. Bei ungezügelter Aufnahme einer

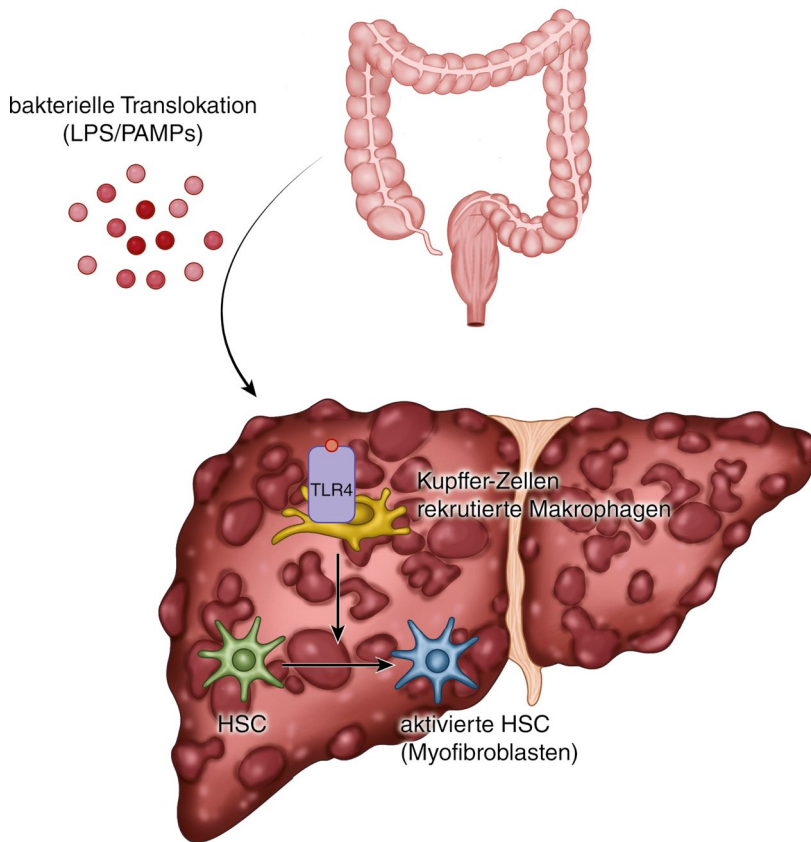


Abb. 2.1 Insbesondere bei alkoholinduzierter portaler Hypertension kommt es zu einer Störung der intestinalen Barrierefunktion, die eine Translokation von Bakterien und bakteriellen Molekülstrukturen (Pathogen-associated molecular patterns [PAMPs] wie Lipopolysacchariden [LPS]) ermöglicht. Dies führt über die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren (TLR) zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems in der Leber. Dabei wird eine profibrogene Entzündungsreaktion ausgelöst, die mit einer intrahepatischen Vasokonstriktion einhergeht

sog. westlichen Diät mit einem Überangebot an Kohlenhydraten (Fastfood, Softdrinks, Fertignahrung, Fruktose, Alkohol) – insbesondere bei gleichzeitig reduziertem Kalorienverbrauch durch Bewegungsmangel – wird dieses Gleichgewicht gestört (Baffy und Portincasa 2024; Adolph und Tilg 2024).

Das viszerale Fettgewebe nimmt zu und produziert proinflammatorische Zytokine (Cox et al. 2021; O’Brien und Domingos 2021). Im weißen Fettgewebe und in der Leber werden vermehrt freie Fettsäuren gebildet. Die resultierende Triglyzerideinlagerung in Hepatozyten, Aktivierung von Makrophagen und Induktion von oxidativem Stress verändern das Sinusoidalbett durch Kompression, Kapillarisation und Fibrogenese (Madir et al. 2024; Duan et al. 2024). Im fortgeschrittenen Stadium kann dies zu einer intrahepatischen Widerstandserhöhung führen, die eine signifikante portale Hypertension verursacht.

Darüber hinaus stören Fehlregulationen von Adipokinen und ihre rezeptorvermittelten Wirkung im ZNS die physiologische Sättigung und perpetuieren die gestörte Nahrungsaufnahme. Dies führt auch zur Entstehung einer Insulinresistenz, wodurch Typ-2-Diabetiker besonders betroffen sind. Eine klinisch relevante portale Hypertension tritt bei Fettlebererkrankungen jedoch nur bei gleichzeitiger Fibrose auf. Insgesamt liegt das Risiko für eine lebensbedrohliche portale Hypertension bei Patienten mit Fettlebererkrankung bei < 5 % (Adams et al. 2005). Im Gegensatz dazu ist die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei diesen Patienten deutlich höher.

2.4.5 Ätiologie und anatomische Zuordnung der intrahepatischen Widerstandserhöhung (präsinusoidaler, sinusoidaler und postsinusoidaler Block)

Wie bereits ausgeführt, ist eine Einteilung in einen präsinusoidalen, einen sinusoidalen und einen postsinusoidalen Block wenig hilfreich für das pathophysiologische Verständnis der intrahepatischen portalen Hypertension. Sie bietet jedoch einen Nutzen bei der Interpretation des gemessenen HVP. Insbesondere bei alkoholinduzierter Leberzirrhose kommt es zu einer Einengung und Wandverdickung der Lebersinusoiden mit einem Verlust kleinster Kollateralen zwischen den Blutkanälen. Dadurch baut sich bei der Blockierung eines Lebervenenastes die Blut-Flüssigkeits-Säule ohne lateralen Abfluss direkt bis zu einem Pfortaderast auf und spiegelt so den Pfortaderdruck relativ genau wider (Boyer et al. 1977).

Anders verhält es sich bei der Schistosomiasis, einer häufigen Ursache der portalen Hypertension in der Subsahararegion, in Südamerika (vor allem Brasilien) und seltener auf der arabischen Halbinsel, in der Karibik und Südostasien (Tamarozzi et al. 2021). Die Parasiteneier können das Intestinum verlassen, in das portovenöse System gelangen und sich in den periportal Venolen festsetzen. Dies führt zu einer Entzündungsreaktion mit hepatischen Granulomen und Fibrose. Es handelt sich hierbei um eine intrahepatische präsinusoidale Fibrose mit nur geringfügig erhöhtem HVP (Tamarozzi et al. 2021).

Die portosinusoidale vaskuläre Erkrankung (*portosinusoidal vascular disease*, PSVD) – früher als nichtzirrhotische portale Hypertension bezeichnet – zeigt vor allem Gefäßwandveränderungen der kleinen intrahepatischen Portalvenenäste (Rarefizierung, Fibrosierung, Okklusion mit perisinusoidaler Fibrose). Auch hier ist der HVP nur gering erhöht und die Elastizitätsmessung der Leber beträgt selbst bei ausgeprägter portaler Hypertension < 20 kPa (De Gottardi et al. 2022). Die Ursachen sind vielfältig: Autoimmune Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses (SLE), rheumatoide Arthritis, allgemeine variable Immundefizienz (CVID), chronische lymphatische Leukämie (CLL) oder chronische myeloische Leukämie (CML) sowie Medikamente wie Azathioprin oder Oxaliplatin. Angeborene Störungen sind selten (Premkumar und Anand 2024; Magaz et al. 2024).

Postsinusoidale intrahepatische Gefäßveränderungen (Phlebosklerosen) können alkoholassoziiert auftreten, einer granulomatösen Phlebitis (z. B. durch Mykobakterien oder Sarkoidose) zugrunde liegen oder durch Strahlenschäden verursacht sein. All diese

seltenen Ursachen des portalen Hypertonus bieten durch die HVP-G-Messung keine zusätzlichen diagnostischen Erkenntnisse (Premkumar und Anand 2024; Madir et al. 2024).

Bei den häufigen Ursachen der intrahepatischen Widerstandserhöhung, wie Virushepatitiden oder Alkoholgebrauchsstörungen, wird im Stadium der Leberzirrhose das Organ so stark umgebaut, dass die sinusoidale Einteilung hinfällig ist. Chronische Hepatitiden beginnen oft mit einer portalen Entzündung und Interfacehepatitis, die auf das Läppchen übergreift. Dies führt zum Untergang von Hepatozyten, zu regenerativen Veränderungen, periportal Fibrose und portoportal Septenbildungen (Scheuer und Lefkowitz 2000). Autoimmune cholestatische Erkrankungen wie die primär biliäre Cholangitis oder primär sklerosierende Cholangitis beginnen dagegen häufig präsinusoidal (Shalaby et al. 2023).

- **Die Einteilung in präsinusoidale, sinusoidale und postsinusoidale portale Hypertension ist für die Interpretation des HVP-G relevant.**

2.5 Prähepatische portale Hypertension

Je nach anatomischer Lokalisation kann es sich um eine segmentale portale Hypertension (z. B. Milzvenenthrombose mit Magenfundusvarizen) oder eine vollständige portale Hypertension (z. B. Pfortaderthrombose) handeln. Beide Formen führen zur Kollateralbildung entlang des Intestinaltraktes, aber auch außerhalb, wie z. B. entlang der Bauchwand (Umbilikalvenen). Die Ursachen liegen oft in Thrombosen oder Stenosen der Splanchnikusvenen, bedingt durch einen angrenzenden malignen oder entzündlichen Prozess (häufig Pankreaskarzinom oder Pankreatitis), durch operative Eingriffe oder ein abdominelles Trauma. Da die Leberfunktion in diesen Fällen häufig erhalten ist, stehen klinisch intestinale Blutungskomplikationen im Vordergrund, während andere Zeichen der Dekompensation, wie Aszites oder Ikterus, weniger häufig auftreten.

Auch für diese Krankheitsentität gilt die Virchow-Trias: Veränderungen der Gefäßwand, der Blutzusammensetzung und der Flussgeschwindigkeit sind die zugrunde liegenden pathogenetischen Faktoren. Es wird Thrombosen mit und ohne Leberzirrhose unterschieden (Intagliata et al. 2019).

2.5.1 Zirrhotische Pfortader- und Splanchnikusthrombose

Die Prävalenz einer Pfortaderthrombose bei Patienten mit Leberzirrhose beträgt etwa 10 %, wobei das jährliche Risiko, eine solche Thrombose zu entwickeln, bei 5–10 % liegt. Das Risiko steigt mit dem Grad der Leberdekomensation. Zu den diskutierten Pathomechanismen gehören eine zunehmende Verringerung der Blutflussgeschwindigkeit in den portalvenösen Gefäßen, erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zyto-

kine und prokoagulatorischer Faktoren im Gefäßlumen sowie strukturelle Veränderungen des Endothels (Praktiknjo et al. 2020; Elkrief et al. 2024). Eine angeborene Thrombophilie spielt in diesem Kontext eine untergeordnete Rolle (Scheiner et al. 2022; Wu et al. 2024).

Bei Vorliegen einer zirrroseassoziierten Portalvenenthrombose sollte stets eine gezielte Diagnostik durchgeführt werden, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) auszuschließen. Die Ausdehnung der Thrombose kann variieren und wird häufig anhand der Yerdel-Klassifikation beschrieben (Elkrief et al. 2024). Sie wird indirekt durch endoskopische Untersuchungen, etwa den Nachweis von Varizen, sowie durch Schnittbildverfahren wie CT oder MRT bestimmt. Eine kavernöse Transformation der Pfortader im Bereich des Lig. hepatoduodenale tritt in diesen Fällen selten auf, da Kollateralen über portosystemische Shunts bestehen.

2.5.2 Nichtzirrhotische Pfortader- und Splanchnikusthrombose

Bei Patienten mit Pfortaderthrombose ohne zugrunde liegende Leberzirrhose ist die reduzierte Blutflussgeschwindigkeit im Pfortaderstromgebiet weniger bedeutsam. Stattdessen stehen lokale Faktoren wie traumatische Verletzungen, operative Eingriffe oder Entzündungen im Vordergrund. Zusätzlich können genetische Prädispositionen, wie eine Faktor-V-Leiden-Mutation oder ein Mangel an Protein C oder Protein S sowie erworbene Gerinnungsstörungen, wie sie bei myeloproliferativen Erkrankungen (Morsia et al. 2024), dem Antiphospholipidsyndrom, einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (Balta et al. 2005), während der Schwangerschaft oder durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva auftreten, ursächlich sein. Häufig wirken diese Faktoren kombiniert, sodass eine systematische Testung auf *JAK2*-Mutation V617F auch bei Nachweis eines anderen erklärenden Faktors erfolgen sollte (Elkrief et al. 2023). Dennoch bleibt bei etwa einem Drittel der Patienten die Ursache ungeklärt.

Im Falle einer nichtzirrhotischen Thrombose im Pfortaderstromgebiet sind der HVPG und die Leberelastizitätsmessung meist unauffällig oder nur geringfügig erhöht. Die Ausdehnung der Thrombose wird vor allem durch Schnittbildverfahren wie CT oder MRT beurteilt. Zurückliegende Pfortaderthrombosen sind oft mit einer kavernösen Transformation im Lig. hepatoduodenale assoziiert. Diese portoportalen Kollateralen umfassen den pericholedochalen Plexus von Petré, den epicholedochalen Plexus von Saint sowie pericholezystische venöse Plexus, die sich erweitern.

2.6 Posthepatische portale Hypertension

Die wesentlichen Ursachen für diese Form der venösen Abflussstörung sind Thrombosen der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom, BCS), Herzerkrankungen wie chronische Perikarditis oder chronische Rechtsherzinsuffizienz sowie selten Tumoren, jeweils mit oder

ohne hereditäre oder erworbene Gerinnungsstörungen. Diese Ursachen treten in ähnlicher Konstellation wie bei der nichtzirrhotischen Splanchnikusthrombose auf (Garcia-Pagán und Valla 2023).

Beim BCS spielen lokale Faktoren wie Bauchoperationen, abdominelle Traumata oder Inflammation eine untergeordnete Rolle, während Gerinnungsstörungen infolge myeloproliferativer Erkrankungen oder angeborener und erworbener Thrombophilien eine zentrale pathogenetische Rolle einnehmen (Garcia-Pagan et al. 2023). Ähnlich wie bei der nichtzirrhotischen Thrombose der Splanchnikusvenen sollte daher, idealerweise in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum, auf hereditäre Gerinnungsstörungen (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor-II-Mutation, Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Antithrombinmangel) sowie auf erworbene prokoagulatorische Faktoren (z. B. myeloproliferative Erkrankungen mit *JAK2*- oder *CALR*-Mutationen, Antiphospholipidsyndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Einnahme von Kontrazeptiva und Schwangerschaft) getestet werden (Blata et al. 2005; Solela und Daba 2023). Zu den seltenen Ursachen zählen systemische Autoimmunerkrankungen, multiples Myelom und HIV-Infektionen. Bei etwa 75 % der Patienten kann die Ursache des BCS aufgeklärt werden, während das primäre idiopathische BCS sehr selten ist.

Je nach Ausmaß der Thrombosierung und Abflussstörung kommt es zu einer partiellen Atrophie, Zelluntergang oder Nekrose sowie einer Fibrosierung der Leber. Gleichzeitig können kompensatorische Hyperproliferationsprozesse wie die Hypertrophie des Lobus caudatus auftreten. Die venöse Abflussobstruktion erstreckt sich bis in die Lebersinusoide. Die Leber zeigt sich unregelmäßig vergrößert, häufig begleitet von Splenomegalie und eiweißreichem Aszites. Im akuten und unbehandelten vollständigen Budd-Chiari-Syndrom treten Symptome einer Kombination aus Leberversagen (z. B. Ikterus) und portaler Hypertension (z. B. Aszites, gelegentlich auch Varizen) auf. Eine HVP-G-Messung ist diagnostisch nicht hilfreich und aufgrund der Thrombosierung der Lebervenen technisch oft nicht möglich. Die Diagnose wird hauptsächlich durch bildgebende Verfahren wie MRT, CT oder Sonografie gestellt.

- **Die häufigsten Ursachen für eine postsinusoidale portale Hypertension sind das Budd-Chiari-Syndrom oder Herzerkrankungen.**

2.7 Portale Hypertension und Hämodynamik

Die unterschiedlichen strukturellen Lokalisationen der Gefäßveränderungen sowie die Folgen der chronischen Entzündung innerhalb und außerhalb der Leber bestimmen das klinische Bild der portalen Hypertension, wie z. B. die Lokalisation von Blutungen aus Kollateralen oder die Bildung von Aszites. Im fortgeschrittenen Stadium eines persistierenden Leberumbaus mit deutlich erhöhtem Portaldruck handelt es sich um eine systemische Erkrankung, die unter anderem durch pathologische Hormon- und Zytokinbildung zusätzliche Organsysteme betrifft, insbesondere die Niere (Aszitesbildung), das

kardiovaskuläre System (hyperdynamie Zirkulationsstörung, Kardiomyopathie), das pulmonale System (hepatopulmonales Syndrom, portopulmonale Hypertension) und das zentralnervöse System (hepatische Enzephalopathie). Bereits im frühen Stadium der Erkrankung finden sich unabhängig von der Ätiologie eine Vasokonstriktion innerhalb der Leber und eine Vasodilatation außerhalb der Leber (Sauerbruch et al. 2023). Dennoch bleibt auch bei Leberzirrhose die Dynamik im Portalbett erhalten, wie ein postprandialer Anstieg von Druck und Fluss in der Pfortader oder ein zirkadianer Rhythmus zeigt.

2.7.1 Intrahepatische Vasokonstriktion

Neben den strukturellen Veränderungen besteht in der Leber eine dynamische, vasokonstriktive Komponente, die etwa 20–30 % der intrahepatischen Widerstandserhöhung ausmacht (Abb. 2.2). Dieses Paradoxon – intrahepatische Vasokonstriktion bei gleichzeitiger extrahepatischer Vasodilatation – wurde bereits vor mehr als 2 Jahrzehnten beschrieben (Iwakiri et al. 2014; Wiest und Groszmann 2002).

Eine wesentliche Ursache ist, analog zur kardiovaskulären Pathophysiologie, eine „endotheliale Dysfunktion“ in der Leber (Iwakiri und Groszmann 2007; Biecker et al. 2008). Das Sinusendothel der Leber zeigt morphologische Veränderungen, verbunden mit einer unzureichenden Bildung vasodilatierender Moleküle, insbesondere von Stickstoffmonoxid (NO), das normalerweise die angrenzenden kontraktile Zellen entspannt. Gleichzeitig fördern oxidativer Stress sowie die Aktivierung von Immunzellen die Produktion von Vasokonstriktoren wie Endothelin. Darüber hinaus sind G-Protein-gekoppelte intrazelluläre Signalkaskaden, die eine zelluläre Relaxation hemmen, bei der Leberzirrhose überexprimiert (Zhou et al. 2006).

2.7.2 Extrahepatische Vasodilatation

Mit der Erhöhung des intrahepatischen Widerstandes tritt bereits in einem frühen Stadium eine Vasodilatation im Bauchraum auf, die nicht ausschließlich mechanisch zu erklären ist (Abb. 2.2). Diese Vasodilatation ist zudem auf das portalvenöse Gefäßsystem beschränkt (Møller und Bendtsen 2018; Hennenberg et al. 2008).

Bereits zu Beginn des erhöhten Ausflusswiderstandes auch bei einem prähepatischen Block produziert das Endothel der Gefäßwand – wahrscheinlich ausgelöst durch Schubbeanspruchung (*shear stress*) vermehrt Stickstoffmonoxid (NO) (Wiest et al. 1999). Dies führt zu einer cGMP-vermittelten Gefäßdilatation im Bauchraum. Die NO-Produktion nimmt mit der Dekompensation der Leberzirrhose weiter zu (Heller et al. 1999). Neben NO sind auch andere Vasodilatoren wie Kohlenmonoxid (CO) und Glukagon bei Zirrhose erhöht (Di Pascoli et al. 2017). Eine vermehrte Angiogenese, insbesondere im Zusammenhang mit der Bildung von Kollateralen, verstärkt diesen Prozess zusätzlich.

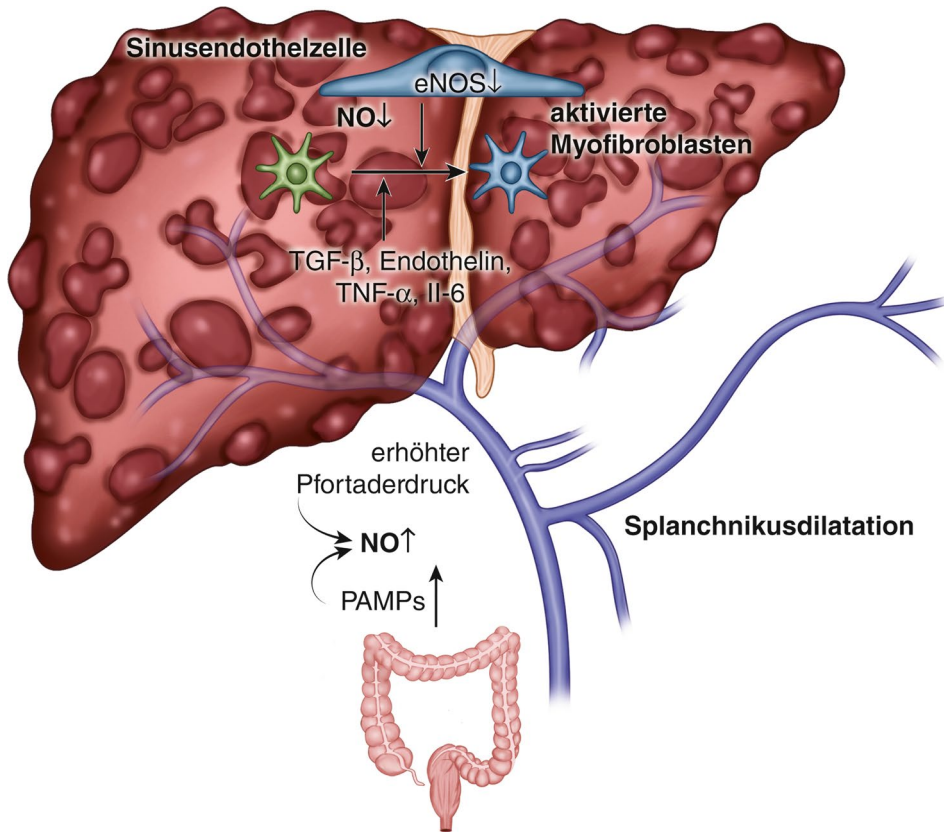
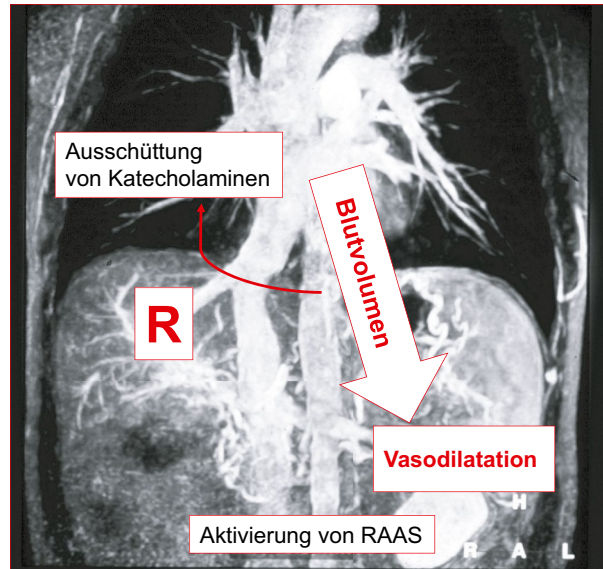


Abb. 2.2 Schema zur intrahepatischen Vasokonstriktion: Zytokine aktivieren kontraktile Zellen, während die NO-Bildung im veränderten Sinusendothel (endotheliale Dysfunktion) gestört ist. NO induziert über cGMP Vasodilatation, jedoch überwiegen vasokonstriktive Signale. eNOS = endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase, cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat, NO = Nitric Oxide, Stickstoffmonoxid, PAMPs = Pathogen-associated molecular patterns. Nach Iwakiri und Groszmann 2007

Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die Antwort der glatten Gefäßmuskelzellen auf vasokonstriktive Moleküle wie alpha-1-adrenerge Agonisten oder Angiotensin II gestört ist. Diese Dysfunktion beruht auf veränderten intrazellulären Signalkaskaden und möglicherweise auch auf erhöhten Gallensäurekonzentrationen im Serum (Hennenberg et al. 2008; Sauerbruch et al. 2021). Die Folge ist eine Umverteilung des Blutes vom thorakalen Kompartiment in den Bauchraum. Diese Umverteilung aktiviert über Barorezeptoren eine systemische adrenerge Stimulation sowie das Renin-Angiotensin-System, doch die Antwort des Gefäßsystems bleibt unzureichend (Murray et al. 1958; Hennenberg et al. 2008). Dadurch persistiert die Vasodilatation und führt zu einem erhöhten Blutfluss in das Pfortadersystem. In Anlehnung an das Ohmsche Gesetz wird so der Portaldruck weiter gesteigert (Abb. 2.3).

Abb. 2.3 Die der intrahepatischen Widerstandserhöhung (R) folgende Vasodilatation im Bauchraum führt zu einer Verlagerung von Blutvolumen aus dem für Barorezeptoren wichtigen intrathorakalen Raum in das Abdomen. Reaktiv (intrathorakaler Volumenmangel) werden Katecholamine ausgeschüttet und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert, ein Pathomechanismus, der für die Natriumretention und Aszitesbildung entscheidend ist



Somit besteht sowohl innerhalb als auch außerhalb der Leber eine dynamische Komponente des portalen Hypertonus. Im fortgeschrittenen Stadium der Zirrhose ist nicht nur das abdominelle, sondern auch das periphere vaskuläre System betroffen. Diese hyperdynamische Zirkulationsstörung zeichnet sich ebenfalls durch eine ungenügende Reaktion auf aktivierte Vasokonstriktoren aus – ein Zustand, der Ähnlichkeiten mit einer schweren chronischen Herzinsuffizienz aufweist und von chronischen Inflammationsprozessen in Leber, Darm und Fettgewebe unterhalten wird (Engelmann et al. 2021; Madir et al. 2024).

2.8 Fazit

Die portale Hypertension entsteht durch eine Störung des Zu- oder Abflusses im portalvenösen Gefäßbett. Die häufigste Ursache ist eine chronische Entzündung in der Leber, während Gefäßobstruktionen kaudal oder kranial der Leber seltener sind. Die mit einer Leberzirrhose assoziierte portale Hypertension führt zu kardiovaskulären Veränderungen, einer Schrankenstörung des Darms, hepatischer Enzephalopathie und Aszites. Die Kenntnis der stadien- und ursachenabhängigen Pathomechanismen bildet die Grundlage für die Auswahl geeigneter Therapieoptionen.

Literatur

- Adams LA, Lymp J, St Sauver SO, Sanderson KD, Lindor A, Feldstein P et al (2005) The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study *Gastroenterology* 129(1):113–121
- Adolph TE, Tilg H (2024) Western diets and chronic diseases. *Nat Med* 30(8):2133–2147
- Baffy G, Portincasa P (2024) Gut Microbiota and Sinusoidal Vasoregulation in MASLD: a portal perspective. *Metabolites* 14(6):324
- Balta Z, Nattermann J, Flacke S, Sauerbruch T (2005) Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Dtsch Med Wochenschr* 130(40):2257–60
- Biecker E, Trebicka J, Kang A, Hennenberg M, Sauerbruch T, Heller J (2008) Treatment of bile duct-ligated rats with the nitric oxide synthase transcription enhancer AVE 9488 ameliorates portal hypertension. *Liver Int* 28(3):331–338
- Boyer TD, Henderson JM (1996) Portal Hypertension and bleeding esophageal varices. In *Hepatology. A Textbook of Liver Disease. Volume I Third Edition*. Edited by D Zakim and TD Boyer. W.B. Saunders Philadelphia.
- Boyer TD, Triger DR, Horisawa M, Redeker AG, Reynolds TB (1977) Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* 72(4 Pt 1):584–9
- Bureau C, Murad SD, De Gottardi A, Durand F, Garcia-Pagan JC, Lisman T, Mandorfer M, McLin V, Moga L, Nery F, Northup P, Nuzzo A, Paradis V, Patch D, Payancé A, Plaforet V, Plessier A, Poisson J, Roberts L, Salem R, Sarin S, Shukla A, Toso C, Tripathi D, Valla D, Ronot M, Rautou PE; ERN RARE-LIVER and VALDIG, an EASL consortium (2024) Portal vein thrombosis: diagnosis, management, and endpoints for future clinical studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 9(9):859–883. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00155-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00155-9)
- Colombo C, Lanfranchi G, Tosetti F, Corti M, Primignani (2024) Management of liver disease and portal hypertension in cystic fibrosis: a review *Expert Review of Respiratory Medicine* 18(5):269–281
- Cox NL, Crozet IR, Holtman PL, Loyher T, Lazarov JB, White E et al (2021) Diet-regulated production of PDGF α by macrophages controls energy storage *Macrophages: key mediators of fat storage Science* 373(6550):eabe9383
- D’Amico G, Morabito A, D’Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al (2018) Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 68(3):563–576
- De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A (2022) Porto-sinusoidal vascular disorder. *J Hepatol* 77(4):1124–1135
- Di Pascoli M, Sacerdoti D, Pontisso P, Angeli P, Bolognesi M (2017) Molecular mechanisms leading to Splanchnic Vasodilation in liver cirrhosis. *J Vasc Res* 54(2):92–99
- Duan Y, Yang Y, Zhao S, Bai Y, Yao W, Gao X, Yin J (2024) Crosstalk in extrahepatic and hepatic system in NAFLD/NASH. *Abstract Liver International* 44(8):1856–1871
- Edwards L, Wanless IR (2013) Mechanisms of liver involvement in systemic disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 27(4):471–483
- Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Zharkova M, Kudryavtseva A, Krasnov G et al (2023) Gut Dysbiosis and Hemodynamic Changes as Links of the Pathogenesis of Complications of Cirrhosis. *Microorganisms* 11(9):2202
- Elkrief L, Payancé A, Plessier A, d’Alterroche L, Ronot M, Paradis V et al (2023) Management of splanchnic vein thrombosis. *JHEP Rep* 5(4):100667
- Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M (2021) Pathophysiology of decompensated cirrhosis: portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol* 75(Suppl 1):S49–S66

- Fernandez M (2015) Molecular pathophysiology of portal hypertension *Hepatology* 61(4): 1406–1415
- García-Pagán JC, Valla DC (2023) Primary Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 388(14):1307–1316
- García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M (2010) Now there are many (stages) where before there was one *Hepatology* 51(4):1445–1449
- Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS (2021) Liver cirrhosis *The Lancet* 398(10308):1359–1376
- Guixé-Muntet S, Quesada-Vázquez S, Gracia-Sancho J (2024) Pathophysiology and therapeutic options for cirrhotic portal hypertension. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 9(7):646–663
- Heller J, Kristeleit H, Brensing KA, Woitas RP, Spengler U, Sauerbruch T (1999) Nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis of the liver: influence of kidney function and fasting state. *Scand J Gastroenterol* 34(3):297–302
- Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T et al (2012) Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity *Nature* 482(7384):179–185
- Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J (2008) Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension *Gut* 57(9):1300–1314
- Hoofnagle JH, Björnsson ES (2019) Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes *New England Journal of Medicine* 381(3):264–273
- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A (2019) Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology* 156(6):1582–1599.e1
- Iwakiri Y, Groszmann RJ (2007) Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 46(5):927–934
- Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC (2014) Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – current status and future directions. *J Hepatol* 61(4):912–924
- Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK et al (2011) Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension *Journal of Hepatology* 55(5):1004–1009
- Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, Lee S, Han KH, Park YN (2012) The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis *Journal of Hepatology* 57(3):556–563
- Kleber G, Sauerbruch T, Fischer G, Paumgartner G (1989) Pressure of intraoesophageal varices assessed by fine needle puncture: its relation to endoscopic signs and severity of liver disease in patients with cirrhosis. *Gut* 30(2):228–232
- Koot BGP, Alders M, Verheij J, Beuers U, Cobben JM (2016) A de novo mutation in KCNN3 associated with autosomal dominant idiopathic non-cirrhotic portal hypertension *Journal of Hepatology* 64(4):974–977
- Liedtke C, Nevzorova YA, Luedde T, Zimmermann H, Kroy D, Strnad P et al (2022) Liver fibrosis – from mechanisms of injury to modulation of disease. *Front Med (Lausanne)* 11(8):814496
- Lucas MR, Atkins JL, Pilling LC, Shearman JD, Melzer D (2024) iHFE/i genotypes, haemochromatosis diagnosis and clinical outcomes at age 80 years: a prospective cohort study in the UK Biobank. *BMJ Open*. 14(3):e081926
- Madir A, Grgurevic I, Tsochatzis EA, Pinzani M (2024) Portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Current knowledge and challenges *World Journal of Gastroenterology* 30(4):290–307
- Magaz M, Giudicelli-Lett H, Abraldes G, Nicoară-Farcău JO, Turon F, Rajoriya N et al (2024) Porto-sinusoidal vascular liver disorder with portal hypertension: natural history and long-term outcome. *J Hepatol* S0168-8278(24):02481-4

- Mandorfer M, Scheiner B, Stättermayer AF, Schwabl P, Paternostro R, Bauer D et al (2018) Impact of patatin-like phospholipase domain containing 3 rs738409 G/G genotype on hepatic decompensation and mortality in patients with portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 48(4):451–459
- McCuskey RS (1994) The hepatic microvascular system. In *The Liver Biology and Pathobiology*. Third Edition, edited by IM Arias, JL Boyer, N Fausto, WB Jakoby, DA Schachter and DA Shafritz. Raven Pres Ltd. Ney York
- Meyer M, Schwärzler J, Jukic A, Tilg H (2024) Innate immunity and MASLD. *Biomolecules* 14(4):476
- Møller S, Bendtsen F (2018) The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 38(4):570–580
- Morsia E, Torre E, Martini F, Morè S, Poloni A, Olivieri A et al (2024) Exploring the molecular aspects of myeloproliferative neoplasms associated with unusual site vein thrombosis: review of the literature and latest insights. *Int J Mol Sci* 25(3):1524
- Murray JF, Dawson AM, Sherlock S (1958) Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 24(3):358–367
- O'Brien CJO, Domingos AI (2021) An anti-obesity immunotherapy? *Science* 373(6550):24–25
- Praktiknjo M, Trebicka J, Carnevale R, Pastori D, Queck A, Ettorre E et al (2020) Von Willebrand and factor VIII portosystemic circulation gradient in cirrhosis: implications for portal vein thrombosis. *Clin Transl Gastroenterol* 11(2):e00123
- Premkumar M, Anand AC (2024) Porto-sinusoidal vascular disease: classification and clinical relevance. *J Clin Exp Hepatol* 14(5):101396
- Ramkissoon R, Cao S, Shah VH (2024) The pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 28(3):369–381
- Rockey DC, Bell PD, Hill JA (2015) Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure *New England Journal of Medicine* 372(12):1138–1149
- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M et al (2006) The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus *Hepatology* 43(6):1303–1310
- Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E et al (2015) Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy *Gastroenterology* 149(3):660–668.e1
- Sauerbruch T, Schierwagen R, Trebicka J (2018) Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis F1000 Research 7533. <http://doi.org/10.12688/f1000research.13943.1>
- Sauerbruch T, Hennenberg M, Trebicka J, Beuers U (2021) Bile acids, liver cirrhosis, and extrahepatic vascular dysfunction. *Front Physiol* 29(12):718783
- Sauerbruch T, Hennenberg M, Trebicka J, Schierwagen R (2023) Beta-blockers in patients with liver cirrhosis: pragmatism or perfection? *Front Med (Lausanne)* 9(9):1100966
- Schiedermaier P, Koch L, Mojón A, Hermida R, Layer G, Sauerbruch T (2006) Circadian rhythm of fasting and postprandial portal blood flow in cirrhosis *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 41(7):826–832
- Schiedermaier P, Koch L, Stoffel-Wagner B, Layer G, Sauerbruch T (2003) Effect of propranolol and depot lanreotide SR on postprandial and circadian portal haemodynamics in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 18(8):777–784
- Scheiner B, Balcar L, Nussbaumer RJ, Weinzierl J, Paternostro R, Simbrunner B et al (2022) Factor VIII/protein C ratio independently predicts liver-related events but does not indicate a hypercoagulable state in ACLD. *J Hepatol* 76(5):1090–1099

- Scheuer PJ, Lefkowitz JH (2000) Liver biopsy interpretation, 6. Aufl. W B Saunders, London
- Shalaby S, Ronzoni L, Hernandez-Gea V, Valenti L (2023) The genetics of portal hypertension: Recent developments and the road ahead *Abstract Liver International* 43(12):2592–2603
- Solela G, Daba M (2023) Budd-Chiari syndrome as an initial presentation of systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome: a case report with review of the literature. *Open Access Rheumatol* 16(15):139–143
- Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY (2017) The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease *Journal of Hepatology* 66(1):195–211
- Tamarozzi F, Fittipaldo VA, Orth HM, Richter J, Buonfrate D, Riccardi N et al (2021) Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature *PLOS Neglected Tropical Diseases* 15(3):e0009191
- Trebicka J, Krag A, Gansweid S, Schiedermaier P, Strunk HM, Fimmers R et al (2013) Soluble TNF- α -receptors I are prognostic markers in TIPS-treated patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 8(12):e83341
- Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS (2021) The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation *Journal of Hepatology* 75S67–S81
- Valenti LVC, Baselli GA (2019) Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 2018 Update *Current Pharmaceutical Design* 24(38):4566–4573
- Vidins EI, Britton RS, Medline A, Blendis LM, Israel Y, Orrego H (1985) Sinusoidal Caliber in Alcoholic and Nonalcoholic Liver Disease: Diagnostic and Pathogenic Implications *Hepatology* 5(3):408–414
- Wanless IR (2020) The Role of Vascular Injury and Congestion in the Pathogenesis of Cirrhosis: the Congestive Escalator and the Parenchymal Extinction Sequence *Abstract Current Hepatology Reports* 19(1):40–53
- Wiest R, Groszmann RJ (2002) The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 35(2):478–491
- Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ (1999) NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 276(4):G1043–G1051
- Wu Z, Xiao Y, Qi Z, Guo T, Tong H, Wang Y (2024) Effect of factor VIII and FVIII/PC ratio on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 24(1):320
- Zhou Q, Hennenberg M, Trebicka J, Jochem K, Leifeld L, Biecker E et al (2006) Intrahepatic upregulation of RhoA and Rho-kinase signalling contributes to increased hepatic vascular resistance in rats with secondary biliary cirrhosis. *Gut* 55(9):1296–305

Die Leberzirrhose als inflammatorische Multisystemerkrankung

3

Jonel Trebicka

3.1 Einleitung

Die Leberzirrhose zählt zu den komplexesten chronischen Krankheiten beim Menschen und ist geprägt von drei Hauptkomplikationen: Aszites, hepatische Enzephalopathie und gastrointestinale Blutungen. Darüber hinaus beeinträchtigt sie ernsthaft die Funktion zahlreicher anderer Organe und Systeme, darunter Nieren, Gehirn, Herz, Lunge, Kreislaufsystem, Darm, Immunsystem, Nebennieren, Schilddrüse, Fortpflanzungsorgane und Skelettmuskulatur.

Der Verlauf der Leberzirrhose wird klassisch in zwei Phasen eingeteilt: kompensierte (asymptomatische) und dekomensierte Leberzirrhose. Die Dekompensation hat eine schleichende Form, die sog. nichtakute Dekompensation (NAD) mit schleichender klinischer Verschlechterung und zunehmender Dysfunktion der Organe, sowie die akute Dekompensation (AD). AD bezeichnet den plötzlichen Beginn einer oder mehrerer Hauptkomplikationen und markiert in vielen Fällen den Übergang von der kompensierten zur dekomensierten Leberzirrhose. Die dekomensierte Leberzirrhose ist häufig durch wiederkehrende Episoden von AD gekennzeichnet, während diese Patienten besonders anfällig für bakterielle Infektionen sind, die nun als eine bedeutende vierte Komplikation anerkannt sind.

- **Die Leberzirrhose lässt sich in ein kompensiertes und ein dekomensiertes Stadium unterteilen. Eine Dekompensation kann akut oder langsam auftreten.**

J. Trebicka (✉)

Medizinische Klinik B, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland

E-Mail: Jonel.Trebicka@ukmuenster.de

In jüngerer Zeit wurde das Syndrom des akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) identifiziert, das sich durch das Versagen eines oder mehrerer Organsysteme mit einer erhöhten kurzfristigen Sterblichkeitsrate auszeichnet und immer im Zusammenhang mit Episoden von AD auftritt. Die aktuelle Modellvorstellung der dekompenzierten Leberzirrhose klassifiziert AD jedoch nicht als eine spezifische klinische Entität, sondern als Komplikationen, die durch eine akute klinische Verschlechterung oder ein Auftreten von Organversagen über verschiedene pathophysiologische Mechanismen entstehen. In den letzten Jahren wurden viele Studien publiziert, die die Rolle der systemischen Inflammation (SI) als Treiber der akuten Dekompensation verdeutlichen. Die SI gemeinsam mit der portalen Hypertension stellen die grundlegenden Mechanismen der Dekompensation und treibende Faktoren der Letalität bei Leberzirrhose dar.

- **Das akut- auf chronische Leberversagen (ACLF) ist durch das Vorliegen einer dekompenzierten Leberzirrhose mit dem zusätzlichen Versagen eines oder mehrerer Organsysteme charakterisiert.**

3.2 Pathomechanismen der systemischen Inflammation bei Zirrhose

Die SI ist schleichend und setzt früh im klinischen Verlauf der Leberzirrhose ein. Derzeit wird sie vor allem als Folge einer kontinuierlichen mikrobiellen/bakteriellen Translokation erklärt, die infolge der zunehmenden Störung der Darmbarriere bei Leberzirrhose entsteht.

Bakterielle Translokation bezeichnet den Durchtritt lebensfähiger Bakterien oder bakterieller Produkte (pathogenassoziierte molekulare Muster, PAMPs) wie Lipopolysaccharide (LPS) durch die Darmmukosa in den systemischen Kreislauf (Abb. 3.1, Trebicka et al. 2021a) und die darauffolgende systemische Inflammation, die seit vielen Jahren als Merkmale der dekompenzierten Leberzirrhose bekannt sind. In den 1950er-Jahren wurde die Plasmakonzentration von Gammaglobulin unter den routinemäßig verwendeten Laboruntersuchungen zur Beurteilung von Patienten mit Zirrhose zu einem wichtigen Parameter. Die Hypergammaglobulinämie, die bei dekompenzierter Leberzirrhose häufig vorkommt, wurde als Signal für das Eindringen von Antigenen aus dem Darmlumen in den systemischen Kreislauf angesehen und korrelierte darüber hinaus mit der Prognose. In den 1960er-Jahren wurde die spontan-bakterielle Peritonitis als spezifische Infektion der dekompenzierten Leberzirrhose erkannt, die auf die Translokation von lebensfähigen Bakterien in den systemischen Kreislauf und den Aszites zurückzuführen ist (Conn und Fessel 1971). Wilkinson et al. und Clemente et al. berichteten in den 1970er-Jahren erstmals, dass die zirkulierenden LPS-Spiegel bei Patienten mit akutem Leberversagen oder Zirrhose und akuter Dekompensation im Zusammenhang mit Nierenversagen und schlechter Prognose erhöht sind (Wilkinson et al. 1974; Clemente et al. 1977).