Pathophysiologie der Entzündung und Fibrose

3

Michael P. Manns und Natascha Cieplik

1 Einleitung

Eine Entzündung der Leber (Hepatitis) kann verschiedene Ursachen haben. Diese können viraler und nichtviral-infektiöser, autoimmuner, medikamentöser oder toxischer Genese sein. Auch eine anhaltende Cholestase oder Blutabflusshindernisse (Stauungsleber) begünstigen einen Umbau des Leberparenchyms. Bei ungeklärter Ursache wird die Hepatitis als „kryptogen" bezeichnet. Zudem können leberspezifische Vorerkrankungen wie eine Steatosis hepatis, eine Speicherkrankheit (M. Wilson, Hämochromatose u. a.) oder ein immunsuppressiver Zustand die Vulnerabilität des Organs erhöhen. In Abhängigkeit vom Verlauf wird eine akute von einer chronischen Hepatitis unterschieden.

Eine Entzündung der Gallenwege wird als Cholangitis bezeichnet. Als Auslöser können eine eitrige Erregerbesiedlung, sekundäre Veränderungen durch anhaltenden Sauerstoffmangel oder verschlussbedingte Umbauprozesse in Frage kommen. Darüber hinaus sind die primär biliäre Zirrhose (PBC) als autoimmuner Prozess und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) mit noch ungeklärtem Entstehungsmechanismus zu erwähnen.

Ein entzündlicher Zustand in der Leber über einen längeren Zeitraum hinweg führt durch Vermehrung des Bindegewebes zu einer (noch reversiblen) Fibrose und schließlich zu einer (meist irreversiblen) Leberzirrhose.

2 Akute Hepatitis

Eine akute Hepatitis beschreibt einen entzündlichen Verlauf in der Leber über weniger als sechs Monate, wobei verschiedene Auslöser in Frage kommen (Abb. 1). Diese sollen hier kurz angesprochen werden, bevor sie in den entsprechenden Kapiteln ausführlicher dargestellt werden. Die häufigsten Ursachen für eine akute Hepatitis stellen die Virushepatitiden und die alkoholische Steatohepatitis (ASH) dar.

2.1 Infektiöse Hepatitis

Neben den hepatotropen Viren (A–G) können weitere Erreger, die nicht leberspezifisch sind, zu einer Hepatitis führen, wie etwa das Ebstein Barr-, das Zytomegalie-, das Herpes simplex-, das Varizella zoster-, das Humane Immundefizienz (HI)- oder das Gelbfiebervirus. Mikroskopisch kommt es zu einer hydropischen Schwellung der Hepatozyten mit lytischen Zellnekrosen sowie zu disseminiert verteilten azidophilen Einzelzellnekrosen

M.P. Manns (✉) • N. Cieplik
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de; sueling.nadin@mh-hannover.de; cieplik.natascha@mh-hannover.de

M. P. Manns, S. Schneidewind (Hrsg.), *Praxis der Hepatologie*,
DOI 10.1007/978-3-642-41620-0_3, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

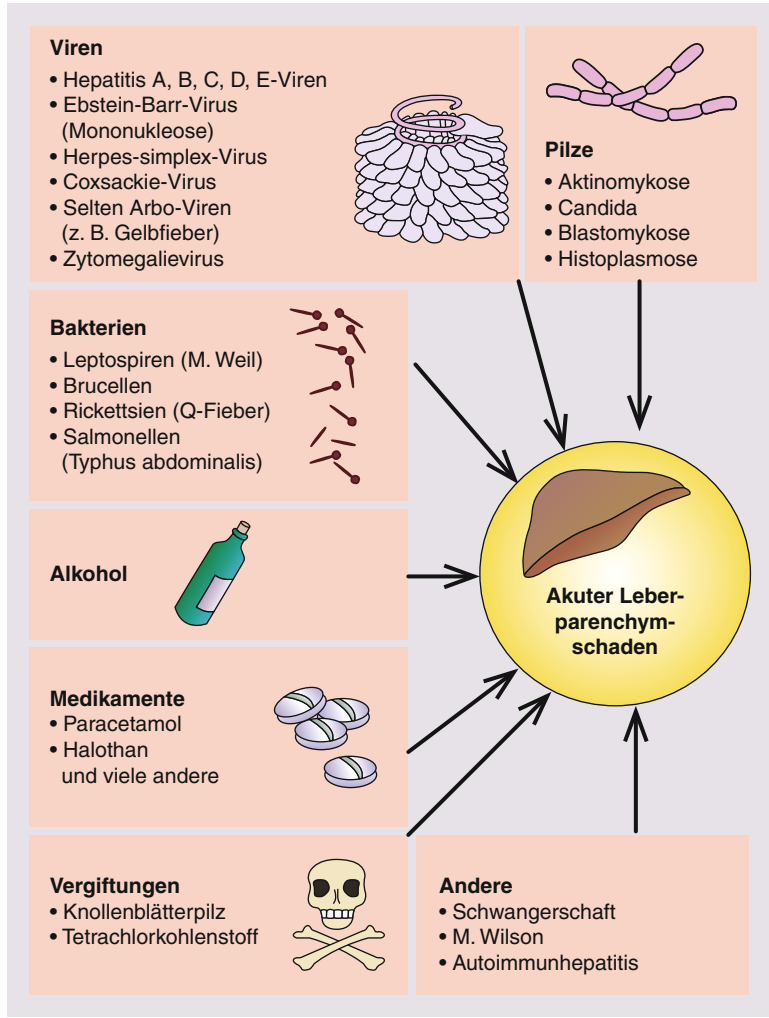


Abb. 1 Ursachen einer akuten Hepatitis. (Nach Renz et al. 2006, mit freundlicher Genehmigung von Urban und Fischer)

durch apoptotische Vorgänge (Councilman-Körperchen). Je nach Aktivität dominieren zudem ein lymphozytäres Infiltrat oder aktivierte Kupffer-Sternzellen.

Zu den Verursachern von nicht-viralen infektiösen Hepatitiden zählen Bakterien und Parasiten, die sich in der Leber ansiedeln und zu diversen abszedierenden Entzündungen führen können. In Abhängigkeit von dem Erreger und dem Infektionsweg kann der entzündliche Prozess in der Nähe der Pfortader, der Gallenwege oder disseminiert lokalisiert sein. Eine Sonderstellung nehmen die zystenbildenden Echinokokken und die durch Schistosoma mansonii hervorgerufene Bilharziose ein. Histologisch dominiert das Bild einer Infiltration mit neutrophilen Granulozyten.

2.2 Fettleberhepatitis/ Steatohepatitis

Die Steatohepatitis kann ätiologisch unterteilt werden in eine alkoholische Steatohepatitis (ASH) und eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH). Vor allem Letztere stellt in der westlichen Bevölkerung eine zunehmende Herausforderung dar, da Adipositas als direkter Risikofaktor für die Entwicklung einer Fibrose und Zirrhose gilt.

Morphologisch lassen sich die beiden Formen jedoch nicht unterscheiden, da sie dieselben pathophysiologischen Abläufe mit Aktivierung der Lipozyten durch die Lipidperoxidase und anderen Mediatoren durchlaufen. Im Zentrum steht eine Induktion von CYP2E durch entweder Alkohol und/oder mehrfach ungesättigte freie Fettsäuren und Ketonkörper.

Histologisch kennzeichnend ist das gleichzeitige Vorliegen von Leberzellverfettung, einem vorwiegend granulozytären Infiltrat sowie einer beginnenden Maschendrahtfibrose.

2.3 Toxische Hepatitis

Da die Leber die Funktion eines zentralen Entgiftungsorgans im Körper übernimmt, kann sie durch viele toxische Substanzen nachhaltig geschädigt werden. Aufgrund der Gefahr von fulminanten Krankheitsverläufen sind insbesondere Amantadin (Knollenblätterpilz), Chloroform, Halothan und Paracetamol in den Vordergrund zu stellen.

Medikamente können eine dosisabhängige, direkt toxische und reproduzierbare Schädigung der Hepatozyten auslösen. Hierbei kommt es u. a. zu einer Peroxidation von Membranlipiden mit Zerstörung der Zellmembran, Denaturierung von Strukturproteinen und Inaktivierung von Enzymen.

Andererseits können bestimmte Xenobiotika auch eine indirekt toxische, nicht dosisabhängige und nicht reproduzierbare Wirkung auslösen, die dann als idiosynkratisch bezeichnet wird. Hierbei kommt es zu sekundären und unspezifischen Zellschäden mit Steatose, Cholestase, Nekrose und Fibrose.

2.4 Autoimmune Hepatitis (AIH)

Die AIH ist eine meist chronisch verlaufende Lebererkrankung, die jedoch unter dem Bild einer akuten Hepatitis erstmalig manifest werden kann. Nach einem auslösenden Ereignis (Stress, Medikamente, Infektionen u. a.) kommt es bei entsprechender genetischer Prädisposition zu einer Aktivierung von Immunzellen, die sich gegen die körpereigenen Hepatozyten richten und diese zerstören. Im Mittelpunkt stehen hierbei das Parenchym infiltrierende Lymphozyten. Diese richten sich gegen CYP 2D6, die mitochondriale Pyruvatdehydrogenase und den leberspezifischen Asialoglykoproteinrezeptor.

3 Chronische Hepatitis und Fibrose

Jede entzündliche Lebererkrankung ohne adäquate Therapie kann in eine chronische Verlaufsform übergehen. Definitionsgemäß liegt ein Krankheitszeitraum von mindestens sechs Monaten vor. Der weitere Übergang in eine Fibrose ist fließend. Doch auch andere Lebererkrankungen ohne Entzündungszeichen wie der Morbus Wilson, der α-1-Antitrypsinmangel, ein chronischer Alkoholkonsum oder anderweitiger Substanzmissbrauch können durch dauerhaft stimulierende Umbauprozesse zu einer Fibrose führen.

Der Zeitraum bis zur Entwicklung einer Zirrhose beträgt bei den meisten Lebererkrankungen mehrere Jahre, kann jedoch in bestimmten Fällen auch deutlich kürzer sein, da er durch verschiedene Umstände beeinflusst wird. Neben der Ätiologie spielen exogene Faktoren (Alter, Dauer der Infektion, zusätzlicher Alkoholabusus, HIV-Coinfektion, HCV-Infektion nach Lebertransplantation) und genetische Komponenten eine Rolle.

Die Fibrose an sich stellt den Versuch des Körpers dar, einen destruktiven Organprozess einzugrenzen. Wird die auslösende Ursache beseitigt und eine Regeneration erreicht, kann sich das Lebergewebe wieder vollständig erholen. Bei Fortschreiten des Prozesses kommt es zu einem vollständigen Umbau des elastischen Lebergewebes in ein verhärtetes, mit Bindegewebe durchzogenes Organ. Die genauen Vorgänge sollen im Folgenden beleuchtet werden.

Trotz der unterschiedlichen Ätiologien ist der pathophysiologische Ablauf chronischer Lebererkrankungen ähnlich. Im Vordergrund steht eine anhaltende Gewebeschädigung, die zu einer Störung des zellulären Energiehaushaltes und in der Folge zu einem zunehmenden Untergang der

Hepatozyten (Apoptose und Nekrose) führt. Aus den abgestorbenen Hepatozyten werden lysosomale Enzyme freigesetzt, die sich in der extrazellulären Matrix anreichern und die Freisetzung von Zytokinen begünstigen. Dadurch werden die in der Leber ansässigen Makrophagen (Kupffer-Zellen) aktiviert, die wiederum über Ausschüttung von Chemokinen und Zytokinen weitere Entzündungszellen wie Monozyten, neutrophile Granulozyten, T-Lymphozyten und Thrombozyten anlocken. Im Mittelpunkt der folgenden Umbauprozesse stehen die sog. Sternzellen (früher Ito-Zellen genannt), die mit ihren weiten Ausläufern an den Endothelzellen der Sinusoide liegen und deren eigentliche Funktion im Ruhezustand in der Speicherung von fettlöslichem Vitamin A besteht. Im Rahmen der chronischen Entzündungssituation werden die Sternzellen aktiviert und zu einer Transformation in Myofibroblasten angeregt. Während dieser Veränderungen verlieren sie ihren Vitamin-A-Speicher, entwickeln kontraktile Eigenschaften und fördern die Ausschüttung weiterer Mediatoren wie Tumornekrosefaktor α (TNF-α), Transforming Growth Factor β (TGF-β) und verschiedenen weiteren Wachstumsfaktoren. Diese bewirken über autokrine und parakrine Signalkaskaden das Wachstum von Fibroblasten, eine Zunahme der Proteine der extrazellulären Matrix und die Einwanderung von Fibrozyten aus dem Knochenmark (Abb. 2).

Das entstehende Kollagen (Typ I–IV) lagert sich zusammen mit Glykoproteinen und Proteoglykanen im Dissé-Raum ab, was zu einem Verlust der endothelialen Fenestration führt und somit den Sauerstoffaustausch zwischen Sinusoiden und Hepatozyten beeinträchtigt. Durch die vermehrte Kontraktion des Gewebes steigt der Strömungswiderstand in den Sinusoiden (Abb. 3).

In Abhängigkeit vom Auslöser der Erkrankung variiert die Kollagenverteilung: Während bei chronischen Virusinfektionen und bei Cholestase die Fibrose vor allem das Portalfeld betrifft, lagern sich die Fibrozyten bei der ASH und NASH eher perizentral und perisinusoidal an, was zu dem Bild der so genannten Maschendrahtfibrose führt.

Dieses Stadium ist zunächst bei Beseitigung der auslösenden Ursache durch Metalloproteasen noch reversibel. Sobald sich jedoch bindegewebige läppchenübergreifende Septen gebildet haben, geht die Fibrose in den meist irreversiblen Zustand der Leberzirrhose über.

4 Cholangitis

Die Cholangitis beschreibt einen Entzündungsprozess in den Gallenwegen, der zu einer Behinderung des Galleabflusses mit konsekutivem Gallestau und toxischer Schädigung des Parenchyms führen kann. Die Gallensäuren bewirken eine

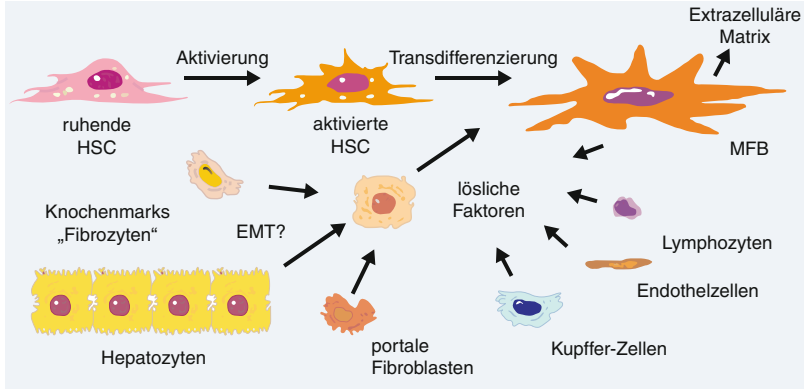


Abb. 2 Abläufe der Fibrogenese: ruhende Sternzellen („hepatic stellate cells“) werden aktiviert und zu Myofibroblasten (MFB) transformiert. Weitere Vermehrung der Bindegewebszellen durch einwandernde Fibrozyten und durch epitheliale mesenchymale Transition (EMT) veränderte Hepatozyten. Diese Prozesse werden durch lösliche Faktoren beeinflusst. (Aus Tacke und Weiskirchen 2010)

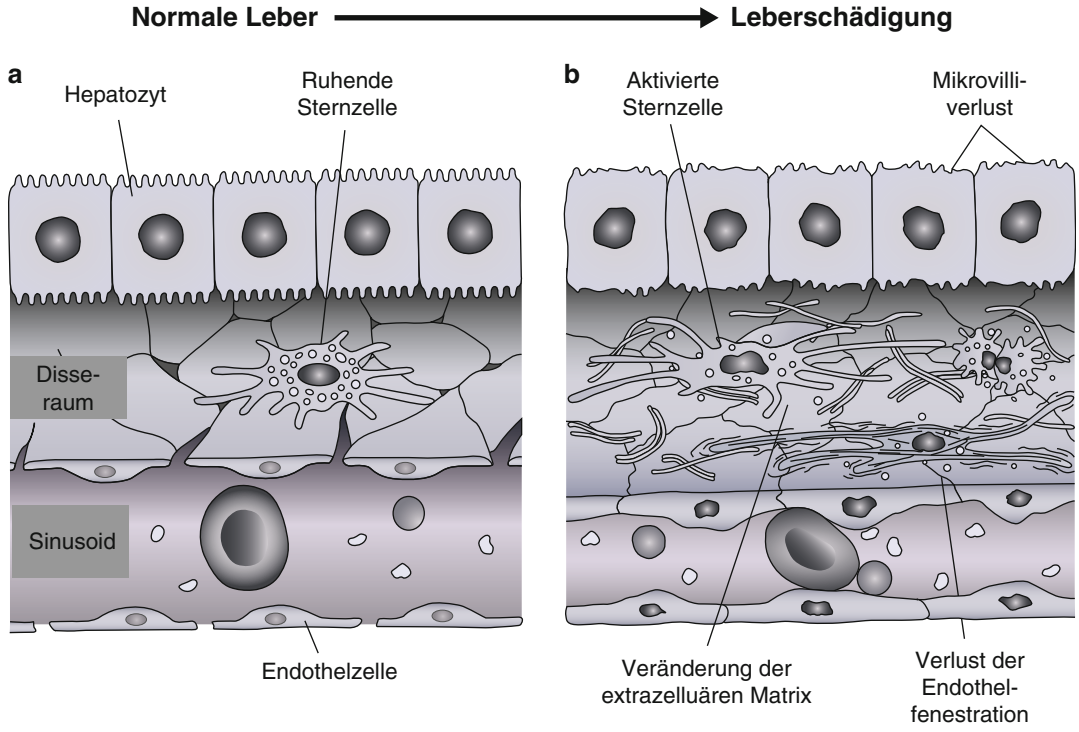


Abb. 3 **a** Anordnung von Hepatozyten, Sinusoiden und Sternzellen im normalen Lebergewebe. Die Sternzellen ruhen im Disse-Raum. **b** Veränderung der Anordnung bei Leberschädigung. Aktivierung und Transformierung der Sternzellen, Mikrovilliverlust der Hepatozyten und Verlust der Endothelfenestration. (Modifiziert nach Boyer et al. 2012, mit freundlicher Genehmigung von Saunders Elsevier)

direkte Membranschädigung der Gallengangsepithelien und der Hepatozyten.

Unterschieden werden kann eine eitrige von einer nichteitrigen Cholangitis. Bei Erstgenannter kommt es zu einer meist aus dem Darm aufsteigenden Keimbesiedlung, die durch den Gallestau begünstig wird. Auslöser können neben angeborenen Malformationen der Gallenwege, Verschlüsse durch Tumore oder Steine auch invasive Eingriffe wie eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder eine perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) darstellen. Ein schwerer destruierender Verlauf mündet oft in einer narbigen Striktur, die wiederum erneute Cholangitiden begünstigt.

In die Gruppe der nichteitrigen Cholangitiden gehören die PSC und die PBC.

Letztendlich kann jede Cholangitis chronisch verlaufen und zu einer dann chologen bedingten Leberzirrhose führen.

5 Klinik

Da das Leberparenchym selbst nicht durch Schmerzfasern innerviert ist, kann ein entzündlicher Prozess symptomarm oder sogar unbemerkt verlaufen. Bei schweren Schädigungen bis hin zum akuten Leberversagen kommt es durch das entzündliche Infiltrat mit Ödem und Blutabflusshindernissen zu einer Organschwellung (Hepatomegalie) mit schmerzhafter Kapselspannung im rechten Oberbauch.

Sowohl die akute als auch die chronische Hepatitis kann zudem unspezifische Symptome aufweisen und sich in Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Konzentrationsstörungen, Arthralgien, Pruritus und Ikterus äußern. Im Rahmen einer akuten Entzündungssituation können Fieber und Myalgien auftreten. Typisch für eine chronisch-aktive Hepatitis sind

zudem die klassischen Leberhautzeichen sowie die Folgen einer eingeschränkten Hormonsynthese.

Komplikationen einer Zirrhose können in Form von Ödemen, Aszites, hepatorenalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie und Ösophagusvarizenblutungen auftreten und lebensgefährlich verlaufen.

6 Diagnostik

Die Diagnose einer akuten Hepatitis gründet sich neben den klinischen Symptomen und einer entsprechenden Anamnese (Urlaubsaufenthalte, bestimmte Nahrungsmittel, Substanzmittelmissbrauch etc.) initial vor allem auf laborchemische Veränderungen. Durch die Zerstörung von Hepatozyten werden intrazelluläre Enzyme ins Blut freigesetzt. Im Vordergrund steht eine Erhöhung der Transaminasenkonzentration, die bis auf das 15fache der Norm ansteigen kann. Die Höhe des Anstiegs korreliert jedoch nicht mit dem Ausmaß des Zelluntergangs. Das Verhältnis der Enzyme zueinander kann einen Hinweis auf die Ursache der Erkrankung geben. Da die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in löslicher Form im Zytoplasma lokalisiert ist, tritt sie schon bei leichten Zellschäden aus. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) dagegen ist zu einem Drittel im Zytosol und zu zwei Dritteln in den Mitochondrien lokalisiert und gelangt erst bei stärkerer Zerstörung ins Blut. Das Verhältnis von GOT/GPT wird als *de Ritis-Quotient* bezeichnet und liegt aus o. g. Gründen im Normalfall unter 1. Bei alkoholisch bedingten oder durch maligne Prozesse ausgelösten Zellschäden ist das Verhältnis oft >1.

Im Rahmen von Zellnekrosen oder kardialer Stauung kann zudem die ausschließlich in den Mitochondrien vorliegende Glutamatdehydrogenase (GlDH) ansteigen. Bei Vorliegen eines cholestatischen Prozesses kommt es außerdem oft einem Anstieg der Cholestasemarker Alkalische Phosphatase (AP), γ-Glutamyltransferase (γ-GT) und des direkten Bilirubins. Weitere unspezifische Laborwerte, die im Rahmen einer Entzündung verändert sein können, sind ein erhöhtes Serumeisen durch Freisetzung aus den Hepatozyten, eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) sowie eine Erniedrigung des Quickwertes. Ein Abfall der Gerinnungsfaktoren II und V deutet auf einen akuten schweren Leberschaden hin. In Abhängigkeit von der Ursache der Entzündung können gesondert spezifische Werte aufschlussreich sein, z. B. eine Virusserologie, Autoantikörper, Eisen- und Kupferstatus, α1-Antitrypsin sowie ein toxikologisches Screening.

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose mit Leberinsuffizienz zeigen sich chronische Veränderungen mit Abfall der typischerweise in der Leber produzierten Proteine (Cholinesterase, Albumin, Quick), eine Thrombopenie bei Hepatosplenomegalie, eine Verschiebung der Serumelektrophorese mit Anstieg der γ-Globuline und bei unzureichender Entgiftungsfunktion ein Anstieg des Ammoniaks (NH_3). Das Zwischenstadium der Leberfibrose lässt sich laborchemisch schlecht nachweisen.

Zwar wurden mehrere Scores zur Abschätzung des Fibrosegrades entwickelt (*APRI-Score*, *FORA-Index*, *Fibro test u. a.*), allerdings ohne eine ausreichende Sensitivität und Spezifität erreichen zu können.

Neben den indirekten Markern, die die Syntheseleistung der Leber darstellen, wurden weitere direkte Fibrosemarker beschrieben. Diese messen die an dem Auf- und Abbau der extrazellulären Matrix beteiligten Proteine (Kollagen IV, Laminin, MTX 2, TGF-β u. a.), haben jedoch im klinischen Alltag keinen großen Stellenwert.

Somit sind weitere diagnostische Maßnahmen wie Sonographie, Elastographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Leberbiopsie erforderlich, sowohl um akute (Leberparenchymveränderungen, Durchblutung) als auch chronische (Strukturverlust, Umgehungskreisläufe, Aszites, Entwicklung bösartiger Tumoren) Veränderungen nachweisen zu können.

Literatur

Boyer et al (2012) Zakim and Boyer`s hepatology, a textbook of hepatology, 6. Aufl. Saunders Elsevier, Amsterdam, S 64ff

Classen et al (2009) Innere Medizin, 6. Aufl. Urban und Fischer, München, S 945ff

Renz et al (2006) Basislehrbuch Innere Medizin, 3. Aufl. Urban und Fischer, München, S 652ff

Riede et al (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 755ff

Schwarz S et al (2007) Pathophysiologie, 1. Aufl. maudrich, Wien, S 21–13ff

Silbernagel, L (2009) Taschenatlas der Pathophysiologie, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 186f

Tacke F, Weiskirchen R (2010) Pathophysiologie der Leberfibrose. Der Internist 51:21–29. Springer, Heidelberg

http://www.springer.com/978-3-642-41619-4

Praxis der Hepatologie
Manns, M.P.; Schneidewind, S. (Hrsg.)
2016, XII, 279 S. 80 Abb., 20 Abb. in Farbe., Hardcover
ISBN: 978-3-642-41619-4