

SKRIPTUM LEBERFUNKTIONSSTÖRUNGEN

[Arno Helmberg](#)

Dieses Skriptum ist eine Lernhilfe zu meiner Vorlesung im Modul "Ernährung und Verdauung" an der Medizinischen Universität Innsbruck. Ich möchte alle Studierenden ermutigen, sich eine gute Basis an medizinischem Englisch zu erarbeiten und stelle das Skriptum daher auch in einer [Englischen Version](#) zur Verfügung.

Version 6.0

©Arno Helmberg 2000-2016

Pdf- Version von <http://www.helmberg.at/leberfunktionsst.htm>

Obwohl sich der menschliche Organismus von der Außenwelt durch deutliche Grenzen absetzt, ist natürlich ein Stoffaustausch mit der Umwelt unabdingbar. Dieser birgt erhebliche Risiken: einerseits können sorgsam regulierte Gleichgewichtszustände ("Homöostasen") durcheinander geraten, andererseits können toxische Substanzen in den Körper gelangen. Der zur Vermeidung solcher Störungen zuständige "Manager" ist die Leber.

Um ausreichend Nahrungsstoffe aufnehmen zu können, wird eine große Austauschfläche –die Darmoberfläche– benötigt. Eine sofortige Bearbeitung und Kontrolle der aufgenommenen Stoffe beim Durchtritt durch das Darmepithel wäre wohl "technisch" zu aufwendig. Diese erfolgt also später, nachdem das von dieser riesigen Austauschfläche stammende Blut wieder gesammelt wurde und durch die Enge "Pforte" der Leber geschleust wurde. Es werden also zwei Kapillarsysteme in einem Niederdrucksystem hintereinander geschaltet. In der Leber müssen erneut große Mengen von Molekülen zwischen Blut und Hepatozyten ausgetauscht werden. Das wird erleichtert durch eine Strömungsverlangsamung durch die breiten Lebersinusoide und durch die Fenestrierung des Leberendothels, die dem Blutplasma direkten Zugang in den dahinterliegenden Disse'schen Raum erlaubt, in den die Transporter-Protein-besetzten Mikrovilli der Hepatozyten ragen. Im Disse'schen Raum befinden sich außerdem spezialisierte Perizyten, die Sternzellen (*hepatic stellate cells*) oder Ito-Zellen, welche Vitamin A speichern und Bestandteile der extrazellulären Matrix synthetisieren können. Diese ist bei einer gesunden Leber sehr zart ausgebildet, um die Diffusionswege zu minimieren. In direktem Kontakt mit dem Blut, also innerhalb der Sinusoide, sitzen zwei Zellarten der unspezifischen Abwehr: eine große Zahl von Makrophagen, die Kupffer-Zellen, sowie NK- (*natural killer*) Zellen, die sogenannten Pit-Zellen.

Aus der Rolle der Leber in der Auseinandersetzung mit der Außenwelt ergibt sich auch die Notwendigkeit, Moleküle zurück in den Darm zu schicken. Dies wird durch das Gallengangssystem inklusive Gallenblase erreicht. Die kleinsten Verästelungen der Gallengänge beginnen als Spalträume zwischen benachbarten Leberzellen und werden nur durch deren Zellmembran begrenzt. Diese Canaliculi bilden ein dreidimensionales polygonales Netzwerk mit zahlreichen Anastomosen. Erst die größeren Ductuli haben ein eigenes Epithel.

Welche Bedeutung das Funktionieren der Leber für den Organismus hat, zeigt sich bei einem plötzlichen Ausfall der Leberfunktion z. B. in Folge einer Knollenblätterpilz-Vergiftung. Das

Hauptgift, Amanitin, ein zyklisches Peptid aus 8 Aminosäuren, dessen Struktur so stabil ist, dass sie durch Kochen nicht verändert wird, bindet an die 140 kDa-Untereinheit der RNA-Polymerase II. Die so blockierte Genexpression führt zur Nekrose der Hepatozyten und kann innerhalb von 48-72 Stunden zum Tod des Patienten führen.

Im Folgenden werden die Funktionen der Leber kurz besprochen, woraus sich die klinischen Folgen von Funktionsstörungen meist ableiten lassen.

FUNKTION: Energiestoffwechselhomöostase

STÖRUNG: Schwäche, Fettstoffwechselstörungen, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Dyslipoproteinämien

Zeiten der Nahrungsaufnahme (Resorptionsphase) wechseln ab mit Zeiten ohne Energieträgerangebot aus dem Darm (Postresorptionsphase), eventuell sogar mit Hungerphasen. Die Leber hat wichtige Pufferfunktionen zur Erhaltung eines konstanten Energieträgerangebots im Blut.

In der **Resorptionsphase** wird viel Glucose über den Darm aufgenommen; ein Teil davon wird mit Hilfe des Insulin-unabhängigen Transporters GLUT2 in die Hepatozyten transportiert. Glucose kann als solche nicht gespeichert werden, doch kann die Leber –wie auch die Skelettmuskeln—Glucose zu Glykogen polymerisieren. Glykogen kann bis zu 10% des Lebergewichts ausmachen (100-120g). Die Menge an Energie, die in dieser Form gespeichert werden kann, ist jedoch sehr begrenzt: die vielen Hydroxylgruppen der Glucoseeinheiten wirken stark hydrophil: 1g Glykogen bindet 2.7 g Wasser. Diese Form der Energiespeicherung nimmt zu viel Volumen und Gewicht in Anspruch, um effizient zu sein. Überschüssige Glucose wird deshalb in der Leber über Acetyl-CoA zu Fettsäuren umgebaut; diese werden mit Glycerol zu Triglyceriden vereinigt und in Form von VLDL (very low density lipoprotein)-Partikeln großteils an das Blut abgegeben. Werden allerdings Kohlenhydrate mit der Nahrung über die Zeit zu häufig zugeführt, bleibt auf die Dauer so viel Fett in den Hepatozyten liegen, dass es zu Funktionseinschränkungen, beginnend mit Insulinresistenz kommt (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*). Die dritte Aufgabe der Leber in der Resorptionsphase ist die Aufnahme von Chylomikronenremnants, die Bearbeitung der in ihnen enthaltenen komplexen Lipide, darunter z. B. fettlösliche Vitamine oder Fremdstoffe, sowie die Wiederabgabe behandelter Lipide in der Form von VLDL. Aufgenommene Fette sind ja das einzige Segment der Nahrung, das die Leber zunächst umgeht. Das Darmepithel formt diese zu Chylomikronen um und setzt diese in den extrazellulären Raum frei, von wo sie mit der Gewebslymphe in die Lymphbahnen gespült werden. Von dort gelangen sie im Venenwinkel ins Blut. Die Triglyzeride werden mit Hilfe der Lipoproteinlipase auf der Endothelmembran von Muskel- und Fettgewebe aus den Chylomikronen geholt; erst die Remnants werden von der Leber aufgenommen.

In der **Postresorptionsphase** werden die Energiespeicher angezapft, um einen kontinuierlichen Energieträgerspiegel im Blut sicherzustellen. Fettsäuren aus Depotfett sind in großen Mengen verfügbar, doch nicht alle Zellen sind in der Lage, diese zu verstoffwechseln. Vor allem Glucose ist für manche Gewebe (ZNS, Erythrozyten) unentbehrlich. Das Muskelglykogen steht dafür nicht zur Verfügung, da es im Muskel selbst, z. B. zu Laktat, verbraucht wird. Zunächst wird ein gleich bleibender Glucosespiegel durch Abbau des Leber-

Glykogens aufrechterhalten. Wenn Glykogen zur Neige geht, muss Glucose in Hepatozyten durch Umbau von Laktat und später Aminosäuren neu synthetisiert werden ("Gluconeogenese"). Zusätzlich stellt die Leber aus Fettsäuren so genannte Ketonkörper, Azetoazetat und beta-Hydroxybutyrat, her. Gewebe wie das ZNS, die mit Fettsäuren nichts anfangen können, sind in der Lage, neben Glucose Ketonkörper zu verstoffwechseln, so dass in Hungerphasen ein Teil der Glucose eingespart werden kann.

Wir tendieren dazu, das Hormon **Insulin** gedanklich nur in der Resorptionsphase anzusiedeln: die nach Nahrungsaufnahme hohen Glucosespiegel fördern seine Ausschüttung, und seine Wirkung auf Skelettmuskulatur und Fettgewebe hilft, die Glucose rasch in die Zellen zu schaufeln. Insulin ist aber auch in der Postresorptionsphase von großer Bedeutung. Hier sind die systemischen Insulinspiegel so niedrig, dass der Glucosetransport in Muskel und Fett nicht mehr gefördert wird. Diese niedrigen Insulinspiegel der Postresorptionsphase limitieren aber sehr wohl die Gluconeogenese in der Leber; da Insulin ins Pfortaderblut sezerniert wird, ist seine Konzentration in der Leber höher als im Rest des Körpers. In den Pankreasinseln hemmt Insulin überdies die Freisetzung von Glucagon. Die Leber hat eine enorme Kapazität für Gluconeogenese, die durch Glucagon angetrieben wird. Die tatsächliche Gluconeogeneserate ist vom **Glucagon/Insulin-Verhältnis** abhängig. Die Glucose-Neuproduktion wird damit dauernd durch eine Insulin-Feedbackschleife gedrosselt. Ohne diese Drosselung würde die Leber noch viel mehr Glucose durch Gluconeogenese erzeugen. Genau das geschieht beim Metabolischen Syndrom: hier zeigt die Leber Insulinresistenz und erzeugt mehr Glucose als notwendig. Das erklärt den erhöhten morgendlichen Nüchternzucker der Typ 2-Diabetiker, der sonst unlogisch wäre: warum sollte der Zucker erhöht sein, wenn die Person schon lange nichts mehr gegessen hat? Fazit: Gluconeogenese ist keine Leistung, die die Leber mit Mühe gerade noch zustande bringt, sondern ein üppig sprudelnder Stoffwechselweg, der dauernd durch Insulin gedrosselt werden muss.

FUNKTION: Aminosäuren-Stoffwechsel, Stickstoffausscheidung (Harnstoffsynthese).
STÖRUNG: Hepatische Enzephalopathie, Säure-Basen-Instabilität.

Die Gluconeogenese aus Aminosäuren, die hauptsächlich aus dem Muskel stammen, löst das Problem der Glucoseversorgung in Hungerzeiten, hat aber mehrere Haken. Zunächst einmal bleibt, wenn man Aminosäuren zu Kohlehydraten umbaut, der Stickstoff der Aminogruppen übrig. Die einfachste Form, in der Stickstoff im Körper vorkommt, ist Ammoniak (NH_3 bzw. Ammonium-Ion NH_4^+). Dieses wird allerdings nicht sehr effizient ausgeschieden und wirkt in höheren Konzentrationen toxisch, was sich als erstes im ZNS bemerkbar macht.

Die Stickstoffentsorgung beeinflusst auch den Säure-Basen-Haushalt in unserem Körper, über den wir uns schon im Zuge unserer [Befassung mit der Niere](#) Gedanken gemacht haben. Dort haben wir vorweggenommen, dass die für das Säure-Basengleichgewicht kritische Entscheidung, wieviel Stickstoff in der Form von Harnstoff und wieviel in der Form von NH_4^+ entsorgt wird, in der Leber erfolgt. Diese Regulation sehen wir uns nun näher an.

Wieder einmal sitzen wir beim Frühstück und stellen dabei pathophysiologische Überlegungen an. Proteine sind zwar gute Energielieferanten, doch ist neben der Stickstoffentsorgungsfrage auch die Säure-Basen-Situation komplizierter als bei Fetten und Kohlenhydraten. Fette und Kohlenhydrate (Butterbrot) bauen wir zu CO_2 und Wasser ab; CO_2

ist eine potentielle Säure, doch die atmen wir ab. 'Wie sieht das eigentlich bei Proteinen aus?', überlegen wir, während wir unser Frühstücksei genießen.

Die meisten Aminosäuren sind neutral: sie enthalten zwei gegensätzlich ionisierte Gruppen: eine Carboxyl- und eine Aminogruppe. Werden sie abgebaut, entsteht (netto, der tatsächliche Abbau ist natürlich viel komplizierter) also ebensoviel HCO_3^- wie NH_4^+ . Eine typische Proteinaufnahme von 100 g/d führt zur Produktion von etwa 1000 mmol HCO_3^- /Tag und 1000 mmol NH_4^+ /Tag. Aus der Säure-Basenperspektive könnte NH_4^+ ein Proton abgeben, HCO_3^- eines aufnehmen. Beim Blut-pH von 7,4 gibt NH_4^+ mit seinem pK_a von 9.2 sein Proton jedoch kaum ab. HCO_3^- jedoch nimmt gerne ein Proton auf, um dann als CO_2 abgeatmet zu werden, sodass der Nettoprozess alkalisierend wirken würde.

Beinahe verschlucken wir uns an unserem Ei- Alarm! NH_4^+ ist toxisch; HCO_3^- wirkt alkalisch: wir müssen etwas tun! Vom Konzept her am einfachsten und logisch wäre es, die beiden zu einem "Müllmolekül" zu komprimieren. Bingo! Der Harnstoffzyklus macht genau das. Harnstoff ist, verglichen mit den beiden schwierigen Charakteren, ein außerordentlich verträgliches Molekül: wenig reaktiv, untoxisch, unverdächtig aus Säure-Basenperspektive, Stickstoff-verdichtend. Ein bisschen schwer auszuschcheiden, doch da wird unserer Niere schon etwas einfallen.

Stickstoff-verdichtend? Ja, denn in Harnstoff kommen zwei NH_2 -Gruppen auf eine C=O-Einheit. Hm, was ist dann mit unserem Säure-Basen-Gleichgewicht? Wenn wir aus NH_4^+ eine NH_2 -Gruppe machen, bleibt uns doch ein H^+ übrig; na gut, dem HCO_3^- fehlt eines, das gleicht sich vielleicht aus, aber was ist mit dem zweiten NH_4^+ ? Dort bleibt auf jeden Fall ein Proton übrig! (Cave: Wenn wir nicht zugleich BiochemikerInnen werden wollen, begnügen wir uns damit. Technisch ist alles wie immer komplizierter; die zweite Aminogruppe stammt nicht direkt aus NH_4^+ sondern wird von Aspartat aus übertragen. Man kann nun versuchen, die Stöchiometrien von Reaktion zu Reaktion weiter zu verfolgen. Unterm Strich jedoch trifft die Aussage zu: Protonen bleiben übrig. Resultat: schon wieder beginnen sich unserer Nackenhaare zu sträuben!) Alarm! Haben wir den Teufel mit Beelzebub ausgetrieben? Soeben noch drohten wir zu alkalisieren, nun drohen wir zu versauern! Was sollen wir tun, auf Protein verzichten, nur noch Zucker und Fett essen? Schokolade-Diät?

Ahh- Entspannung: da fällt uns ein, dass unsere Niere Säure ja gut ausscheiden kann-praktischerweise sogar als NH_4^+ . Nur müssen wir darauf achten, dass wir die Säureäquivalente in Form von NH_4^+ nicht direkt auf den Weg von der Leber an die Niere schicken: so viel NH_4^+ wäre toxisch. Wir benötigen also einen sicheren Säure-/Ammonium-Tankwagen: das ist Glutamin. Die Niere holt aus diesem Tankwagen wieder das NH_4^+ hervor und scheidet es aus. Jedes von der Niere ausgeschiedene NH_4^+ muss nicht mit HCO_3^- neutralisiert werden und spart damit (ein oder ein halbes, wie man's nimmt) HCO_3^- .

In der Leber haben wir also zwei Möglichkeiten, mit NH_4^+ umzugehen:

1. wir verwenden es, um das beim Aminosäureabbau entstehende HCO_3^- zu neutralisieren und stecken es in Harnstoff
2. wir stecken es in den Glutamin-Tankwagen, um es in der Niere auszuschcheiden

Option 1 verbraucht HCO_3^- , Option 2 spart HCO_3^- . Wenn es uns nun noch gelingt, das Verhältnis zwischen beiden Wegen intelligent zu steuern, entkommen wir den beiden Formen

der Säure-Basen-Katastrophe, in die wir durch die Energiegewinnung aus Aminosäuren zu geraten drohen.

Und siehe da, das Verhältnis zwischen beiden Wegen wird in der Leber durch den pH gesteuert- intelligenter geht es nicht! Eine geringfügige Senkung des pH reduziert in der Leber die Harnstoffproduktion, aber steigert die Glutaminsynthese. Damit wird weniger HCO_3^- verbraucht und mehr gespart, und die sich anbahnende Azidose wird ausgeglichen. Umgekehrt hat ein Anstieg des pH die gegenteiligen Folgen.

[Kein Lernstoff- Exklusiv für unsere Biochemie-Aficionados:

Die Senkung der Harnstoffsynthese durch sinkenden pH erfolgt durch das Enzym Glutaminase. Glutaminase stellt in den Mitochondrien periportal Zellen das NH_4^+ zur Verschmelzung mit HCO_3^- und einem Phosphat aus ATP zu Carbamoylphosphat zur Verfügung, das anschließend in den Harnstoffzyklus eingeschleust wird. Diese Leberglutaminase ist in ihrer Aktivität direkt pH-abhängig: niedrigerer pH \rightarrow weniger Carbamoylphosphat \rightarrow weniger Harnstoffsynthese pro Zeiteinheit.

Die Steigerung der Glutamin-Tankwagenfüllung erfolgt direkt und schlicht durch das Enzym Glutaminsynthase, das im umgekehrten Weg pH-gesteuert wird: niedrigerer pH \rightarrow mehr Glutamin, das auf die Reise zur Niere geschickt wird. Sinnvollerweise wird dieses Enzym hauptsächlich in Zellen in der Nähe der Zentralvene des Leberläppchens exprimiert: wenn das anfallende NH_4^+ in der Peripherie des Leberläppchens nicht zu Harnstoff verarbeitet wird, treibt es stromabwärts und muss, vor es die Leber verlässt, im Glutamin-Tankwagen nicht-toxisch transportfähig gemacht werden.]

FUNKTION: "Filterung" von partikulärem Material
STÖRUNG: Erhöhte Infektanfälligkeit

Kupffer'sche Sternzellen sind eine Form von Makrophagen, die mehr als 80% der sessilen Makrophagen des retikuloendothelialen Systems darstellen. Sie phagozytieren sehr effizient partikuläres Material aus der Pfortader und bauen es ab. Dadurch werden z. B. eingeschwemmte Bakterien inaktiviert. Kupffer-Zellen exprimieren ein breite Palette an Rezeptoren für PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), mit deren Hilfe sie Bakterien erkennen, phagozytieren und inaktivieren. Sie stellen damit ein wesentliches Element der unspezifischen Abwehr gegen Infektionen dar (siehe Abschnitt über Makrophagen im [Immunologie-Skriptum](#)).

FUNKTION: Elimination unerwünschter, über den Darm aufgenommener Moleküle (Biotransformation, Cytochrom P450 Oxidasen).
STÖRUNG: Vergiftungserscheinungen, abhängig vom spezifischen Molekül.

Über die Darmschleimhaut werden auch viele Stoffe aufgenommen, die eine potentielle Gefahr für den Organismus darstellen. Gerade bei stark lipophilen Molekülen ist es für den Organismus gar nicht so einfach, solche Substanzen wieder loszuwerden. Die Leber hat dazu den Mechanismus der Biotransformation entwickelt, die in zwei Phasen abläuft: in einem

ersten Schritt wird, meist durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem, eine reaktive Gruppe wie -OH in das Molekül eingebracht, an die in einem zweiten Schritt eine hydrophile Verbindung (z. B. Glucuronsäure, Sulfat, Glutathion etc.) angehängt wird. Das Molekül wird dadurch in der Regel soweit wasserlöslich, dass es über die Galle oder sogar über die Niere ausgeschieden werden kann.

Cytochrom P450-oxidasen enthalten Häm als eine prosthetische Gruppe, an dessen zentralem Eisen-Atom die eigentliche Redoxreaktion abläuft (der Name stammt von einem Absorptionsmaximum bei 450 nm, wenn CO daran gebunden ist; P-Pigment). Es gibt ca. 50 menschliche Gene für diesen Typ von Enzym, von denen viele in der Leber exprimiert werden. Sie werden nach Familien (Nummern), Subfamilien (Buchstaben) und Genen (Nummern) bezeichnet, z. B. CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2E1. Eine Reihe von Ursachen hat zur Folge, dass sich einzelne Individuen in ihrer Cytochrom P450-Enzymausstattung unterscheiden:

1. Viele dieser Gene sind polymorph, das bedeutet, verschiedene Individuen haben leicht unterschiedliche Varianten eines solchen Gens und damit des kodierten Enzyms. Die Vielfalt an Genen und Polymorphismen erklärt sich wahrscheinlich aus einem daraus resultierenden Selektionsvorteil in der Menschheitsgeschichte in der Auseinandersetzung mit einer Vielfalt von Alkaloiden aus Nahrungspflanzen.
2. Manche dieser Enzyme werden in Frauen und Männern unterschiedlich exprimiert, z. B. CYP2B13, CYP3A16 und CYP4A12 (Rinn et al., Dev. Cell 6: 791-800, 2004). So wird CYP3A16 nur in der weiblichen, aber nicht in der männlichen Leber exprimiert. Dies kann zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Metabolisierung von Medikamenten führen.
3. Die meisten dieser Gene werden induziert, wenn das Enzym wiederholt durch ein Substrat beansprucht wird, sodass das Expressionsniveau, abhängig von der individuellen Vorgeschichte, auch bei identer genetischer Situation unterschiedlich sein kann.
4. Von manchen CYPs weiß man, dass sich ihr Expressionsniveau mit dem Lebensalter ändert. Säuglinge sind z. B. sehr empfindlich auf mit der Muttermilch aufgenommenes Koffein, da sie es selbst nicht abbauen können. Für mehr Ruhe wäre gestressten Müttern zu empfehlen, den Kaffeekonsum einmal versuchsweise zurückzuschrauben.

Das System der Biotransformation birgt auch Risiken in sich: eine an sich harmlose Substanz kann durch Biotransformation erst zu einem Toxin werden. Ein klassisches Beispiel dafür ist Aflatoxin B1. Aflatoxin stammt aus *Aspergillus flavus*, der schlecht gelagerte Erdnüsse, Pistazien, Mais etc. kontaminiert. Das vom Pilz produzierte Molekül ist zunächst inaktiv, wird mit der Nahrung aufgenommen und erst in der Leber durch das Cytochrom-P450-System zu einem hochreaktiven Metaboliten verändert, so dass es DNA-Addukte bildet und damit krebserregend wirkt.

Notwendigerweise wirkt sich dieses System auch auf Medikamente aus. Einerseits verlieren Medikamente durch Verstoffwechslung an Aktivität. Bei der Gabe vieler oraler Medikamente tritt der so genannte *first pass effect* auf: manche Medikamente werden so effizient von der Leber aus dem Pfortaderblut extrahiert und verstoffwechselt, dass es schwierig ist, auf diesem Weg ausreichende Plasmakonzentrationen zu erreichen.

Andererseits kann sich auch bei Medikamenten Toxizität durch Verstoffwechslung ergeben, die wieder durch den Abbau anderer Moleküle beeinflusst werden kann. Ein medizinisch relevantes Beispiel für dieses Wechselspiel stellt die Metabolisierung von Alkohol und Paracetamol dar.

1. Alkohol: Ethanol wird hauptsächlich durch das Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) zu Acetaldehyd oxidiert. Bei chronischem Alkoholkonsum wird außerdem CYP2E1 induziert, das denselben Effekt hat. Trotz kräftiger Induktion ist dessen Kapazität jedoch im Verhältnis zur ADH so gering, dass es zu keiner substantiellen Steigerung der Alkohol-Abbaurate (0,11 bis 0,12 g/kg Körpergewicht und Stunde, d. h. ca. 0,1 ‰ pro Stunde) kommt. Acetaldehyd wirkt in den so erreichten Konzentrationen bereits zytotoxisch; es wird durch das Enzym Aldehyd-Dehydrogenase weiter zu Azetat oxidiert, anschließend zu Acetyl-CoA aktiviert. In beiden Oxidationsschritten werden Reduktionsäquivalente gewonnen. Die durch den Alkoholabbau entstehenden Produkte Acetyl-CoA und Reduktionsäquivalente werden über Zitratzyklus und Atmungskette zur Energiegewinnung eingesetzt; Überschüsse sind das Ausgangsmaterial für die Fettsäuresynthese. Die Verstoffwechslung erklärt die beiden typischen Schädigungsformen durch Alkoholkonsum: alkoholische Hepatitis und Fettleber, die bei fortgesetztem Konsum beide in eine Zirrhose münden können.

Bei Menschen aus Südostasien kommen zwei Allele häufig vor, die zu einer raschen Akkumulation von Acetaldehyd nach Alkoholkonsum führen. Das ADH-Allel ADH1B*Arg47His führt zu einem rascheren Abbau von Ethanol zu Acetaldehyd, das Aldehyd-Dehydrogenase-Allel ALDH2*2- (Glu504Lys), zu einem verlangsamten Abbau von Acetaldehyd zu Azetat. In beiden Fällen führt Alkoholenuss rasch zu einer unangenehmen *flush*-Symptomatik (Gesichtsrötung, Blutdruckabfall), Übelkeit und Kopfschmerzen. In Europa sind die genetischen Grundlagen des Alkoholabbaus sehr homogen.

Obwohl Frauen und Männer Alkohol, bezogen auf das Körpergewicht, in der Leber mit derselben Geschwindigkeit abbauen, ist der weibliche Organismus empfindlicher: Die Aufnahme derselben Menge Alkohol führt bei Frauen zu einer höheren Blutalkoholkonzentration. Das ist nicht nur auf ihr im Schnitt niedrigeres Gewicht zurückzuführen: Alkohol verteilt sich vorwiegend in der wässrigen Phase des Körpers, deren Anteil am Körpergewicht bei Frauen kleiner ist als bei Männern. Ein weiterer Unterschied liegt in einem ADH-Isoenzym, das in der Magenschleimhaut exprimiert wird und bei Frauen weniger aktiv ist. Da mindestens 20 % des getrunkenen Ethanols über die Magenschleimhaut aufgenommen wird, erreicht bei Frauen ein größerer Anteil dieser Fraktion das Blut als bei Männern. Statistisch findet man bei Frauen ab 20 g täglichen Alkoholkonsums einen Anstieg der Zirrhosehäufigkeit, bei Männern erst ab 40-50 g/Tag. Bereits 70-80 g/Tag führen auch bei Männern regelmäßig zur Leberzirrhose.

Die Angabe des Alkoholgehalts von Getränken erfolgt nicht in g, sondern in Volumenprozent (Bier um 5%, also 50 ml pro Liter; Wein um 12%, also 120 ml pro Liter). Da Alkohol leichter ist als Wasser, müssen die ermittelten ml noch mit der Dichte von Alkohol (ca. 0,8 g/ml) multipliziert werden, um die Alkoholmenge in g zu erhalten. 0,5 l Bier enthalten daher ca. 20 g Alkohol, 0,25 l Wein ca. 24 g- damit liegen Tagesmengen von 4 Bier oder einer Bouteille Wein auch bei Männern jenseits der Zirrhosegrenze.

Möchte man nach Alkoholaufnahme die Alkoholkonzentration im Blut schätzen, so kann man diese in einer ersten Annäherung nach Widmark berechnen: die Blutalkoholkonzentration ist gleich der Menge aufgenommenen Alkohols (in g) gebrochen durch das Produkt des Gewichts der Person (in kg) mal dem Anteil der wässrigen Phase (etwa 0,7 für Männer und 0,6 für Frauen). Dadurch bekommt man g Alkohol pro kg Verteilungsvolumen und damit eine Schätzung für die Blutalkoholkonzentration in Promille (g Alkohol pro 1000 g Blut). Diese Schätzung ist in der Regel 10-30% zu hoch, da ein Teil des Alkohols schon während der Schleimhautpassage verstoffwechselt oder noch während der Trink- und Resorptionsphase in der Leber verstoffwechselt oder wieder ausgeschieden wird (Urin, Atemluft). Alternative Berechnungsweisen beziehen zusätzliche individuelle Variablen wie das Verhältnis Körpergröße/ Körpergewicht und Alter mit ein und liefern genauere Resultate. Möchte man die Alkoholkonzentration einige Stunden nach Abschluss des Trinkens schätzen, zieht man vom Ausgangspromillewert die vorher erwähnten 0,11 bis 0,12 ‰ pro Stunde ab.

2. Paracetamol (im angelsächsischen Sprachraum als Acetaminophen bezeichnet):

Im therapeutischen Dosisbereich wird der Großteil des Paracetamols in der Leber direkt sulfatiert und glucuronidiert; nur geringe Mengen werden über CYP2E1 zu einem hochreaktiven elektrophilen Zwischenprodukt namens NAPQI (N-Azetyl-p-Benzo-Quinon-Imin) verstoffwechselt, das kovalent an zelluläre Makromoleküle binden und damit toxisch wirken könnte. Um reaktive Moleküle dieses Typs abzufangen, produziert jede Zelle eine gewisse Menge eines SH-tragenden Moleküls, Glutathion. Das Schwefelatom mit seinen freien Elektronenpaaren reagiert sehr effizient mit NAPQI und ähnlichen Molekülen; Glutathion stellt damit einen Schutzschild für die zellulären Makromoleküle dar.

Im toxischen Dosisbereich werden zunächst die Sulfatierungs- und Glucuronidierungssysteme überlastet, so dass nun der zu NAPQI verarbeitete Anteil des verstoffwechselten Paracetamols stark zunimmt. Dann wird das vorhandene Glutathion verbraucht; weiteres NAPQI wirkt ungehemmt toxisch. Wird CYP2E1 durch chronischen Alkoholgenuss induziert, ist der zu NAPQI verarbeitete Anteil von vornherein größer; Paracetamol wirkt unter diesen Umständen schon in wesentlich niedrigerer Dosis (beschrieben wurden Fälle ab 5-6 Tabletten zu 500 mg pro Tag) toxisch.

Nach diesen Überlegungen wird das Problem für die Pharmakotherapie klar: wenn die wirksame Dosis und Toxizität vieler Medikamente durch CYPs beeinflusst wird, die CYP-Ausstattung einzelner Individuen aber verschieden ist, müssen viele Medikamente in verschiedenen Individuen verschieden wirken. Dafür gibt es zahlreiche Beispiele. CYP2D6 ist wesentlich für den Abbau von Antidepressiva, Neuroleptika und mancher Betablocker, aber auch für die Aktivierung des Opiats Tramadol (Tramal[®]-Tropfen) zu seiner wirksamen Form. CYP2D6 kommt in vielen Allelvarianten vor: manche Individuen tragen defekte Allele, andere, besonders Menschen aus Äthiopien oder Saudi-Arabien, haben Allele mit mehreren 2D6-Kopien. Für Menschen mit hoher 2D6-Aktivität wirken daher die üblichen Dosen vieler Medikamente gegen Depression oder Schizophrenie nicht, da diese rasch abgebaut werden. Bei Menschen mit fehlender oder niedriger 2D6-Aktivität können dieselben Dosen von Psychopharmaka oder Betablockern toxisch wirken, dafür bleiben Tramal-Tropfen unwirksam.

Grundsätzlich ist es möglich, solche potentiell gefährdeten Patienten rechtzeitig zu erkennen, indem man die Gene dieser CYPs auf das Vorhandensein kritischer Polymorphismen überprüft. Ein erster, auf Oligonukleotid-DNA-Chip-Technologie beruhender diagnostischer

Test wurde im Jahr 2004 eingeführt. Der AmpliChip CYP450[®] Test überprüft CYP2D6 und CYP2C19 auf bekannte Polymorphismen und versucht, die Aktivität dieser Enzyme vorherzusagen. Die immer effizienter werdenden DNA-Sequenzierungs-Verfahren sollten mit der Zeit die Bestimmung eines individuellen Cytochrom P450-Status erleichtern.

Die Möglichkeiten für Komplikationen werden noch dadurch gesteigert, dass sich auf diese genetischen Unterschiede der Cytochrom-P450-Oxidasen Effekte wie Enzym-Induktion, geschlechts- und altersbedingte Enzym-Aktivitätsunterschiede und kompetitive Hemmung bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Medikamente oder spezifischer Nahrungsinhaltsstoffe aufpfropfen. So hemmt Naringenin aus Grapefruitsaft CYP3A4 und weitere CYPs und erhöht dadurch die Bioverfügbarkeit zahlreicher Medikamente, z. B. von Statinen.

FUNKTION: Steroidhormon-Inaktivierung.

STÖRUNGEN: Gynäkomastie, Hodenatrophie, weiblicher Behaarungstyp.

Das Prinzip, auszuschleisende lipophile Substanzen mit hydrophilen Verbindungen zu konjugieren, um sie wasserlöslicher zu machen, wird auch auf körpereigene Moleküle angewendet, wie z. B. auf Steroidhormone oder Bilirubin. Steroidhormone werden auf diese Weise inaktiviert und ausgeschieden. Chronische Leberinsuffizienz führt beim Mann dazu, dass die in niedrigen Mengen gebildeten Östrogene nicht mehr inaktiviert und ausgeschieden, und damit angereichert werden.

FUNKTION: Bilirubin-Ausscheidung.

STÖRUNG: Ikterus.

Bilirubin ist ein Abbauprodukt von Porphyrinen. Es stammt überwiegend aus der Häm-Gruppe des Hämoglobins und zu einem kleinen Anteil aus der prosthetischen Gruppe von Enzymen der Atmungskette und anderen Enzymsystemen wie z. B. dem Cytochrom-P450-System. Bilirubin wirkt in höheren Konzentrationen toxisch und muss daher vom Körper effizient eliminiert werden. Bilirubin wird über mehrere Transportsysteme in die Hepatozyten aufgenommen, sodass bei diesem Schritt selten Störungen auftreten: *organic anion transporter protein 1* (OATP-1), Bilirubintranslocase etc. Das Enzym UDP-Glucuronyltransferase (UGT) konjugiert Bilirubin mit Glucuronsäure; das konjugierte Bilirubin wird unter ATP-Verbrauch durch den *canalicular multispecific organic anion transporter* (cMOAT, auch als MRP2= *mdr related protein 2* bezeichnet) in den Gallenkanaliculus gepumpt. Bei einer nach der UGT lokalisierten Transportstörung steigt neben dem unkonjugierten Bilirubin auch das konjugierte an, das auch im Urin nachweisbar wird.

Genetisch bedingte Störungen in diesem System sind Gilbert-Meulengracht- (sehr häufig und harmlos), Crigler-Najjar I- und II- (alle drei Funktionseinschränkungen unterschiedlicher Intensität der UGT) sowie Dubin-Johnson- (Defekt in cMOAT) und Rotor-Syndrom (äußerst selten; unklar, ob wirklich verschieden von Dubin –Johnson-Syndrom).

FUNKTION: Cholesterin-Ausscheidung.
STÖRUNG: Hypercholesterinämie, Dyslipoproteinämien

Cholesterin kann vom Körper synthetisiert, nicht aber wieder abgebaut werden. Es muss also ausgeschieden werden. Dies geschieht in zwei Formen: Cholesterin wird einerseits zu Gallensäuren umgewandelt und andererseits direkt ausgeschieden. 30-60% des in die Galle sezernierten Cholesterins werden im Darm rückresorbiert; der Rest wird ausgeschieden. Bei Cholestase kann ein cholesterinreiches atypisches Lipoprotein entstehen, das Lipoprotein X.

FUNKTION: (Gallesekretion - in Klammer, da kein Wert an sich).
STÖRUNG: Cholestase, Cholelithiasis.

Ein Sistieren des Galleflusses wird unabhängig von der Ursache als **Cholestase** bezeichnet. Durch die komplexe Zusammensetzung und die für einzelne Komponenten unterschiedlichen Transportsysteme der Galle wird der Begriff Cholestase sowohl für Situationen verwendet, bei denen alle Komponenten der Galle betroffen sind, als auch für Transportstörungen, die hauptsächlich Gallensäuren betreffen. Leitsymptom ist der durch den Anstieg der Gallensäuren ausgelöste Juckreiz.

Gallensäuren werden in Hepatozyten aus Cholesterol synthetisiert, indem Hydroxylgruppen eingeführt werden und die Cholesterolseitenkette verkürzt und mit einer COOH-Gruppe versehen wird. Die so entstehenden primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure werden häufig konjugiert; dafür kommen Taurin, Glycin, Sulfat oder Glucuronat in Frage. Im Darm wird ein Teil der Gallensäuren durch bakterielle Enzyme geringfügig zu sogenannten sekundären Gallensäuren modifiziert. Unkonjugierte Gallensäuren sind sehr schwache Säuren; konjugierte Gallensäuren haben niedrigere pKa und liegen großteils ionisiert als "Gallensalze" vor. Gallensäuren unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf: der gesamte Pool aus Gallensalzen und -Säuren wird 5-10 mal am Tag umgewälzt. Durch den enterohepatischen Kreislauf werden auf beiden Seiten des Hepatozyten leistungsfähige Transportsysteme benötigt, die durch die beschriebene Vielfalt der Gallensäuren nicht sehr spezifisch sein können und dadurch auch viele andere Moleküle, z. B. Medikamente, transportieren. Aus dem Pfortaderblut geschieht der Transport über ein Na⁺-getriebenes *Na-taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP). Ein Antiporter, das *organic anion transport protein 1* (OATP-1) tauscht Cl⁻ gegen ionisierte Gallensäuren aus (OATP-1 schleust auch Amanitin in Hepatozyten ein). Gallensäuren in protonierter Form gelangen auch durch *non-ionic diffusion* in die Hepatozyten. Im Hepatozyten werden Gallensäuren an Proteine gebunden und transportiert. Die Sekretion in den Canaliculus erfolgt unter ATP-Verbrauch hauptsächlich durch die *bile salt export pump* (BSEP) gegen einen 100- bis 1000-fachen Konzentrationsgradienten; auch cMOAT wird für sulfatierte und glucuronidierte Gallensäuren verwendet. Defektallele der BSEP führen zu familiären Cholestasen unterschiedlicher Intensität.

Zusätzlich zu den damit verbundenen Störungen wie Gallensäureanstieg (Juckreiz), Störung der Fettverdauung, Cholesterinanstieg, Ikterus etc. wirkt eine Cholestase auch negativ auf die Leberzellen zurück. Gallensäuren sind an sich schon relativ toxische Moleküle. Durch den Anstieg ihrer Konzentration in den Hepatozyten entstehen auch atypische, fetale Gallensäuren, die noch toxischer wirken und die Cholestase verstärken. Cholestase kann viele

Ursachen haben: sie ist eine logische Begleiterscheinung einer schweren Hepatitis, kann relativ isoliert als Nebenwirkung vieler Medikamente auftreten (z. B. durch kompetitive Hemmung der BSEP durch Steroide, Ciclosporin A, Rifampicin) oder kann rein mechanisch durch Gallensteine oder Tumoren bedingt sein.

Die Entstehung von **Gallensteinen** ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die Gallenflüssigkeit an sich bereits einen heiklen Balanceakt zwischen lipophilen Substanzen und ihrem wässrigen Transportmedium darstellt. Typische Größenordnungen der nichtwässrigen Gallebestandteile wären etwa 67% Gallensäuren/-salze und 22% Phospholipide, die benötigt werden, um 4% Cholesterin und Bruchteile eines Prozents Bilirubin-Diglucuronid in Lösung zu halten. Überschreiten die lipophilen Substanzen Cholesterin oder Bilirubin einen gewissen Schwellenwert, sind Gallensäuren und Phospholipide nicht mehr in der Lage, sie in Mizellenform zu halten. Kleine Kristalle können noch in den Darm transportiert werden; gefährlich sind etwas größere Konglomerate, die in den Engstellen stecken bleiben. Große Gallensteine können die Gallenblase vollständig ausfüllen ohne Krankheitserscheinungen auszulösen. Am häufigsten sind Cholesterinsteine; steht Ca-Bilirubin im Vordergrund, spricht man von Pigmentsteinen.

FUNKTION: Fettverdauung

STÖRUNG: Steatorrhoe, Vitaminmangel ADEK

Galle ist die "Seife", die zur Emulgierung von Nahrungsfetten notwendig ist. Die dabei aktiven Substanzen sind Gallensäuren und Phospholipide. Nahrungsfette sind zu über 90% Triglyzeride, die bei Körpertemperatur flüssig als relativ große Öltropfen vorliegen. Lipasen, die als Proteine eher wasserlöslich sind, können nur an der Wasser-Öl-Grenzfläche aktiv werden. Daher ist für eine effiziente Fettverdauung eine massive Vergrößerung dieser Wasser-Öl-Grenzfläche nötig, die nur durch Zuführen großer Mengen oberflächenaktiver Gallensäuren und Phospholipide erreicht werden kann. Quantitativ überwiegen die biliären Fette im Darm die Nahrungsfette um das Zwei- bis Vierfache. Durch die Wirkung der verschiedenen Lipasen werden neutralere Lipide wie Triglyzeride, Cholesterinester oder Lecithin in kleinere, relativ wasserlöslichere Bruchstücke wie Fettsäuren, Monoglyceride, Cholesterol oder Lysolecithin aufgespaltet, die sich ebenfalls an der Wasser-Öl-Grenzfläche konzentrieren und diese weiter vergrößern. Durch die kontinuierliche Verschiebung zugunsten oberflächenaktiver Moleküle werden die Emulsionströpfchen immer kleiner: von multilamellären über unilamelläre Vesikel (mit Lipiddoppelmembranen) zu gemischten Mizellen, die so klein sind, dass sie nur mehr eine Einzelschicht oberflächenaktiver Moleküle ohne nennenswerten Inhalt darstellen. Diese winzigen Gebilde können nun in die Schleimschicht der Enterozyten diffundieren, die durch einen Na⁺-getriebenen Protonenantiporter angesäuert wird (der Dünndarminhalt ist durch das Pankreas-Sekret alkalisch). Im sauren Milieu werden die bis dahin ionisierten Fettsäuren protoniert und können durch *non-ionic diffusion* leichter in den Enterozyten gelangen. Wahrscheinlich wird die Aufnahme von Lipidbestandteilen auch durch Transportproteine erleichtert. In der Zelle werden die Lipide wieder zusammengesetzt und basolateral als Chylomikronen in die Gewebslymphe freigesetzt. Von dort erreichen sie das Blut im Venenwinkel über die Lymphwege unter Umgehung der Leber. Wird zu wenig Galle in den Darm ausgeschüttet, können Nahrungsfette nur unzulänglich resorbiert werden; der Großteil der Nahrungsfette wird in hellen, voluminösen "Fettstühlen" (*Steatorrhoe*) wieder ausgeschieden.

Hält dieser Zustand länger an, kann es zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen kommen. Insbesondere der Mangel an Vitamin K kann zu einer Verstärkung der bei einer chronischen Leberfunktionsstörung ohnehin auftretenden Gerinnungsstörung führen (siehe nächsten Abschnitt). Verglichen mit Vitamin K sind die weiteren fettlöslichen Vitamine von geringerer klinischer Relevanz. Vitamin A wird hauptsächlich in Ito-Zellen gespeichert und gebunden an das auch in der Leber synthetisierte Retinol-bindende Protein im Blut transportiert; sein Mangel macht sich durch verschlechtertes Sehen bei Dunkelheit bemerkbar. Vitamin D wird entweder als Vorstufe mit der Nahrung aufgenommen, oder die Vorstufe wird durch Aufbrechen des Cholesterol-Grundgerüsts durch UV-Einwirkung in der Haut gebildet. In beiden Fällen muss diese Vorstufe in Hepatozyten durch ein Cytochrom P450-Enzym an der Position 25 hydroxyliert werden. Das ist der erste notwendige Schritt, um es in seine aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol umzuwandeln, gefolgt von einer zweiten Hydroxylierung in der Niere. Vitamin-D-Mangel vermindert die Ca^{2+} -Reserven des Körpers und damit die Knochenmineralisierung. Für das Antioxidans Vitamin E sind keine klar umschriebenen Mangelerscheinungen bekannt.

FUNKTION: Plasmaproteinsynthese (Albumin, Gerinnungsfaktoren, Akutphaseproteine, Transferrin, etc.)

STÖRUNG: -Hypoproteinämie/Ödeme
-Gerinnungsstörungen

Der Großteil der Plasmaproteine wird von der Leber synthetisiert und sezerniert. Chronische Leberfunktionsstörungen führen daher zu einem Abfall der Plasmaproteinkonzentrationen. Albumin, das mengenmäßig etwa 60% der Plasmaproteine ausmacht, ist über seinen Beitrag zum onkotischen Druck wesentlich dafür, im venösen Schenkel von Kapillarsystemen interstitielle Flüssigkeit rückzuresorbieren und damit das Blutvolumen aufrecht zu erhalten. Der zu niedrige onkotische Druck führt zur Einlagerung von Wasser im interstitiellen Gewebe. Da eine chronische Leberinsuffizienz häufig mit Zirrhose und portaler Hypertension einhergeht, bildet sich durch die Kombination von erniedrigtem onkotischen Druck und erhöhtem Filtrationsdruck häufig ausgeprägter Aszites.

Akutphasenproteine wie C-reaktives Protein (CRP) oder mannanbindendes Protein (MBL), die zur Infektbekämpfung beitragen, werden im [Immunologieskriptum](#) besprochen.

Gerinnungsfaktoren sind bei Leberinsuffizienz von zwei Seiten her negativ betroffen: zur allgemein herabgesetzten Syntheseleistung der Leber kommt noch der sekundäre Vitamin K-Mangel. Vitamin K wird benötigt, um eine zusätzliche Carboxylgruppe an Glutaminsäurereste der Faktoren II, VII, IX, X zu hängen. Diese COO^- -Gruppen werden benötigt, damit die Gerinnungsfaktoren über Ca^{2+} an die Phospholipide der Membran aktivierter Thrombozyten binden können (eine gute Methode, um das Gerinnen einer Blutprobe zu verhindern, ist es, Ca^{2+} durch Zitrat oder EDTA zu binden). Fehlen diese COOH -Gruppen, ist die biologische Aktivität dieser Gerinnungsfaktoren stark herabgesetzt. Vitamin K wird auch im Knochen zur Synthese von Ca^{2+} -bindenden Proteinen wie Osteocalcin benötigt. Symptome durch Vitamin-K-Mangel machen sich natürlich weit früher in der Blutgerinnung als im Knochen bemerkbar.

Pharmakologische Querverstrebung: Cumarinderivate (Acenocoumarol/Sintrom[®], Phenprocoumon/Marcoumar[®]) sind Vitamin-K-Antagonisten. Mittels dieser Medikamente wird also ein künstlicher Vitamin K-Mangel erzeugt, um die Gerinnbarkeit des Blutes herabzusetzen (z. B. nach einer Lungenembolie). Durch den biologischen Mechanismus wird auch klar, dass es nach Absetzen dieser Medikamente, z. B. für einen zahnmedizinischen Eingriff, relativ lange dauert, bis funktionierende Gerinnungsfaktoren nachsynthetisiert werden können.

FUNKTION: Monitoring des Einstroms vom Darm her in einem Niederdruckkapillarsystem
STÖRUNG: Portale Hypertension

Alle Einwirkungen, die zu einem ausgeprägten Absterben von Leberzellen führen (z. B. Virushepatitis, Alkohol, anhaltende Cholestasen) führen über Regenerationsversuche auch zu einem sekundären Umbau der Leber. Zusätzlich werden die Sternzellen (Ito-Zellen) aktiviert, verstärkt extrazelluläre Matrix in der Form von Kollagen und Proteoglykanen zu bilden: es entsteht eine Leberfibrose. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Hepatozyten wird durch eine Abnahme an Endothelzellfenestrationen und verlängerte sowie verdichtete Diffusionsstrecken behindert. Diese Veränderung der Architektur schließt die Gefäße mit ein und resultiert in einer Verringerung des Gesamtquerschnitts aller Pfortaderverästelungen und damit in einem Druckanstieg (man kann sich das bildlich wie eine "Verstopfung des Filters" vorstellen). Folgen dieses Druckanstiegs sind Hypersplenismus, die Ausweitung portocavaler Anastomosen und eine verstärkte Aszitestendenz.

Hypersplenismus bedeutet, dass Blutzellen verstärkt in der Milz zurückgehalten ("sequestriert") werden. Die Milz nimmt dadurch wesentlich an Größe zu; schließlich erfolgt auch ein verstärkter Abbau von Blutkörperchen und Thrombozyten.

Shunts über portocavale Anastomosen bedeuten, dass das vom Darm kommende Blut an der Leber vorbei ("ungefiltert") in den großen Kreislauf gelangt. Zu den dadurch verstärkten Erscheinungen der Leberinsuffizienz kommt noch die Gefahr schwer zu stillender Blutungen aus Ösophagusvarizen.

Beim **hepatorenenalen Syndrom** kommt es durch mehrere Mechanismen (Volumenverlust aus dem Gefäßsystem, arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet) zu einer renalen Vasokonstriktion, die zu einer ausgeprägten Funktionseinschränkung der Niere führen kann. Der juxtaglomeruläre Apparat versucht den Rückgang des effektiven Blutvolumens durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems zu kompensieren; der sekundäre Hyperaldosteronismus verstärkt seinerseits den Aszites durch Na⁺- und Wasserretention.
