

Felix Benedikt Piecha

Dr. med.

## **Pharmakologische Modulation der Lebersteifigkeit im Kleintiermodell**

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Sebastian Mueller

Die elastographische Bestimmung der Lebersteifigkeit bietet die Möglichkeit, nicht-invasiv den Fibrosegrad der Leber zu quantifizieren. Nach der Einführung in die klinische Praxis wurde aber deutlich, dass die Lebersteifigkeit nicht nur den Fibrosegrad widerspiegelt, sondern auch Störgrößen wie Entzündungen, Stauungen im Rahmen einer Cholestase oder einer Rechtsherzinsuffizienz und postprandialen Flussänderungen unterworfen ist. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der hepatischen Hämodynamik bestehend aus portalvenösen und arteriellen Druck auf die Lebersteifigkeit im Tiermodell zu charakterisieren.

Durch eine pharmakologische Drucksteigerung durch Katecholamine unter kontinuierlicher invasiver Bestimmung des zentralvenösen, portalvenösen und arteriellen Druckes sowie der Lebersteifigkeit konnte gezeigt werden, dass eine Steigerung des arteriellen Druckes ausreicht, um die Lebersteifigkeit zu erhöhen. Dieser Anstieg der Lebersteifigkeit war dabei unabhängig vom portalvenösen und zentralvenösen Druck und bei fibrotischen Lebern stärker ausgeprägt als bei gesunden Tieren.

In einer weiteren Versuchsreihe konnte gezeigt werden, dass eine achtwöchige Behandlung mit Thioacetamid zuverlässig zu einer Leberfibrose führt, die sich auch in erhöhten Lebersteifigkeitswerten und portalvenösen Drücken widerspiegelte. Dabei korrelierte die Lebersteifigkeit mit dem makroskopischen und mikroskopischen Ausmaß der Leberschädigung. In diesem Modell führte eine pharmakologische Senkung der systemischen Drücke auch zu einer Senkung der Lebersteifigkeit, und zwar um etwa 30% des jeweiligen Ausgangswertes.

Auch wenn die Versuche an Tieren durchgeführt wurden, gibt es Hinweise auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Zum einen scheint die Lebersteifigkeit ein speziessübergreifendes Phänomen zu sein, da sich die Steifigkeitswerte gesunder Lebern von

Mäusen, Ratten, Schweinen und Menschen nicht unterscheiden. Zum anderen waren auch die Kreislaufreaktionen auf die verschiedenen Pharmaka mit denen am Menschen vergleichbar. Basierend auf diesen Ergebnissen konnte außerdem bereits an gesunden Probanden gezeigt werden, dass eine akute Steigerung des arteriellen Blutdrucks im Rahmen von körperlicher Aktivität mit einer Steigerung der Lebersteifigkeit einhergeht.

Zusammenfassend hilft diese Arbeit, den physikalischen Parameter „Lebersteifigkeit“ besser zu quantifizieren. Die hepatische Hämodynamik hat einen großen Einfluss auf die Lebersteifigkeit und trägt etwa 30% zum absoluten Steifigkeitswert bei. Somit sollten bei der Interpretation insbesondere von Verlaufsbestimmungen der Lebersteifigkeit auch Veränderungen der hepatischen Hämodynamik berücksichtigt werden.