

**HMGB1 als potenzieller Marker bei Leberzirrhose:
Untersuchung der Plasmakonzentration von HMGB1 bei Patienten
mit kompensierter und dekompensierter Leberzirrhose**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Johannes Leon Köntopf

aus

Hamburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Johannes Kluwe

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Lennart Well

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Lennart Well

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Christoph Schramm

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Johannes Herkel

Datum der mündlichen Prüfung: 07.07.2026

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktionelle Segmente der Leber.	1
Abbildung 2: Mikroskopischer Aufbau der Leber.	3
Abbildung 3: Studienverlauf.	39
Abbildung 4: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) zwischen kompensierter und dekomensierter Kohorte.	41
Abbildung 5: Vergleich der HMGB1-Konzentrationen im Cubitalvenenblut (Baseline) nach Child-Pugh-Stadium.	42
Abbildung 6: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenen- (Baseline), Lebervenen- und Pfortaderblut innerhalb der dekomensierten Kohorte.	43
Abbildung 7: Vergleich der HMGB1-Konzentrationen im Cubitalvenenblut (Baseline), Lebervenen- und Pfortaderblut nach dem klinischen Ansprechen auf die TIPS- Intervention.	45
Abbildung 8: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut im zeitlichen Verlauf zwischen Baseline und dem short follow-up (>21 Tagen).	46
Abbildung 9: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut im zeitlichen Verlauf zwischen Baseline und dem long follow-up (>3 Monate).	47
Abbildung 10: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut der kompensierten Kohorte und der dekomensierten Kohorte nach TIPS-Intervention.	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen einer Leberzirrhose.	6
Tabelle 2: Laborchemische Veränderungen bei einer Leberzirrhose.	9
Tabelle 3: Patientencharakteristika.	40

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Aufbau der Leber	1
1.1.1 Makroskopischer Aufbau und Gefäßversorgung.....	1
1.1.2 Mikroskopischer Aufbau	3
1.2 Leberzirrhose	5
1.2.1 Allgemeines.....	5
1.2.2 Epidemiologie.....	5
1.2.3 Ursachen	5
1.2.4 Pathophysiologie	7
1.2.5 Diagnostik.....	8
1.2.6 Scores	10
1.2.7 Komplikationen einer Leberzirrhose	11
1.2.7.1 Portaler Hypertonus.....	11
1.2.7.1.1 Aszites.....	12
1.2.7.1.2 Spontan bakterielle Peritonitis.....	13
1.2.7.1.3 Gastroösophageale Varizen.....	14
1.2.7.1.4 Splenomegalie	16
1.2.7.2 Hepatorenales Syndrom	16
1.2.7.3 Hepatische Enzephalopathie	17
1.2.7.4 Hepatozelluläres Karzinom.....	18
1.2.8 Therapie der Leberzirrhose	19
1.3 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt.....	20
1.4 Damage-associated Molecular Pattern.....	23
1.5 High Mobility Group Box-1	24
1.5.1 Struktur des Proteins HMGB1	24
1.5.2 Intrazelluläre Funktion von HMGB1	25
1.5.3 Extrazelluläre Funktion von HMGB1	26
1.5.3.1 Zelluläre Freisetzung	26
1.5.3.2 Einfluss auf fibrotische Umbauprozesse.....	27
1.5.3.3 Zytokin-Produktion, Chemotaxis und Thrombozytenaktivierung	28
1.5.3.4 Interaktion von HMGB1 mit membranständigen Rezeptoren	30
1.5.4 HMGB1 als Treiber der sterilen Inflammation bei Leberzirrhose	30
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit	31

2. Material und Methoden	33
2.1 Patientenkollektiv	33
2.2 Materialien, Datenerfassung und Probengewinnung	33
2.3 Probenanalyse	35
2.4 Bildung der Test-Kohorten	36
2.5 Statistische Auswertung.....	37
2.6 Erklärung zum Vorliegen von Genehmigung und Einverständniserklärung.....	38
3. Ergebnisse	39
3.1 Studienverlauf und Patientencharakteristika.....	39
3.2 HMGB1-Konzentration in verschiedenen Stadien der Leberzirrhose	41
3.2.1 HMGB1-Konzentration im Vergleich zwischen dekompensierter und kompensierter Kohorte	41
3.2.2 HMGB1-Konzentration im Kontext des Child-Pugh-Stadiums	41
3.3 HMGB1-Konzentration im Vergleich zwischen Cubitalvenenblut (Baseline), Lebervenen- und Pfortaderblut innerhalb der dekompensierten Kohorte	43
3.4 HMGB1-Konzentration im Vergleich des klinischen Ansprechens nach TIPS-Intervention (Responder vs. non-Responder).....	44
3.5 HMGB1-Konzentration im zeitlichen Verlauf nach TIPS-Intervention.....	45
3.5.1 HMGB1-Konzentration im zeitlichen Verlauf innerhalb des dekompensierten Patientenkollektivs	45
3.5.2 HMGB1-Konzentration im Vergleich der kompensierten und dekompensierten (postinterventionellen) Kohorte.....	47
3.6 Mögliche Einflussfaktoren auf die HMGB1-Konzentration	49
3.6.1 Geschlecht	49
3.6.2 Alter	49
3.6.3 Ätiologie.....	50
3.6.4 Alkoholkonsum	50
3.6.5 Diabetes	50
3.6.6 Lebervenenverschlussdruck.....	51
4. Diskussion	52
5. Zusammenfassung	61
6. Summary	63
7. Abkürzungsverzeichnis	65

8. Literaturverzeichnis	68
9. Danksagung	76
10. Eigenanteilserklärung	77
11. Eidesstattliche Versicherung	78
12. Lebenslauf	79

1. Einleitung

1.1 Aufbau der Leber

1.1.1 Makroskopischer Aufbau und Gefäßversorgung

Die Leber teilt sich anatomisch in einen rechten und einen linken Lappen. Die beiden Leberlappen werden bei ventralem Blick auf das Abdomen von dem Ligamentum (Lig.) falciforme getrennt, welches die Leber mit der Bauchwand verbindet. Zusätzlich zu den beiden großen Leberlappen werden der Lobus caudatus und der Lobus quadratus abgegrenzt. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eigenständige Lappen, sondern um Auswüchse des rechten Leberlappens. Ein großer Anteil der Leber liegt direkt dem Zwerchfell an und ist damit im Bereich der Area nuda verwachsen. Dieser Anteil wird Facies diaphragmatica genannt. Somit ist die Leber nicht vollständig von dem Bauchfell (Peritoneum) bedeckt und folgt der Atembewegung. Der restliche Teil der Leber ist den Bauchorganen zugewandt. Dieser Teil wird in seiner Gesamtheit als Facies visceralis bezeichnet. Die Leber ist der Eintrittsort der Arteria (A.) hepatica propria, der Vena (V.) portae und der Austrittsort des Ductus hepaticus communis. Diese drei Strukturen werden gemeinsam als Leberpforte (Porta hepatis) bezeichnet (Paulsen 2010).

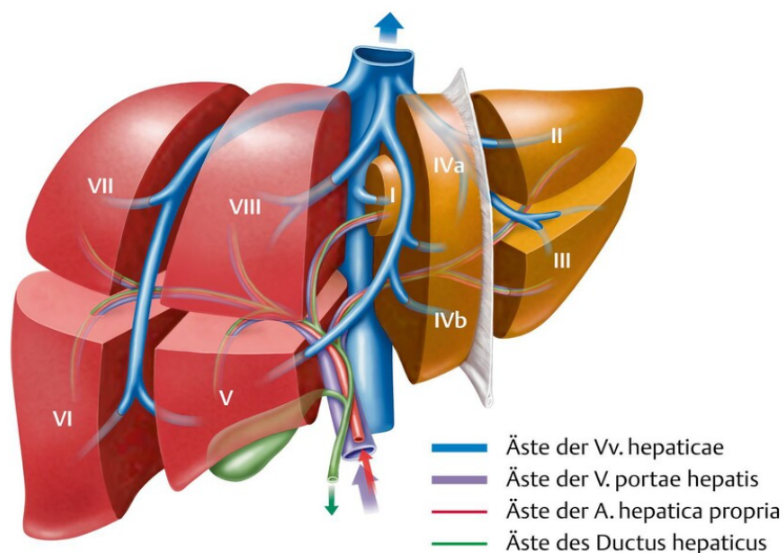


Abbildung 1: Funktionelle Segmente der Leber.

Die Abbildung zeigt die acht funktionellen Segmente der Leber, welche jeweils durch einen Gefäßast der Portalvene und Leberarterie versorgt werden und einen eigenen venösen sowie biliären Abfluss ausweisen. Der Pars hepatis sinistra (gelb) werden dabei die Segmente I-IV zugeteilt, wohingegen die Pars hepatis dextra durch die Segmente V-VIII gebildet wird.

Quelle: entnommen aus Schünke et al. 2018; Prometheus Innere Organe, S. 254.

Funktionell lassen sich bei der Leber acht Segmente unterscheiden. Dabei unterteilen drei Lebervenen mit ihren Bindegewebsfissuren die Leber in vier Divisionen, die vertikal zueinanderstehen. Abgegrenzt werden die Divisiones lateralis und medialis sinistra sowie die Divisiones lateralis und medialis dextra (Paulsen 2010).

Die linke Division (Divisio lateralis sinistra) entspricht dem anatomischen linken Leberlappen. Die drei übrigen Divisionen verteilen sich auf den anatomisch rechten Leberlappen. Die Äste der drei Gefäße der Leberpforte (Ductus hepaticus communis, A. hepatica propria und V. portae) unterteilen die vertikalen Divisionen jeweils in ein oberes und ein unteres Segment, sodass sich insgesamt acht funktionelle Segmente der Leber ergeben. Jedes dieser acht Segmente (I-VIII) wird von einem eigenen Ast der Leberarterie und einem Ast der Portalvene versorgt, was besonders bei chirurgischen Eingriffen von Bedeutung ist. Die linken Äste der Lebertrias versorgen hierbei die Segmente I-IV. Die rechten Äste versorgen die Segmente V-VIII. Somit stehen dem anatomisch linken und rechten Leberlappen die funktionelle Einteilung der Pars hepatis sinistra und Pars hepatis dextra gegenüber (Paulsen 2010), wie in Abbildung 1 dargestellt ist.

Die Pfortader führt der Leber sauerstoffarmes, nährstoffreiches Blut zu. Die A. hepatica communis versorgt die Leber mit sauerstoffreichem Blut. Dabei übernimmt die Pfortader ca. zwei Drittel der Gesamtdurchblutung der Leber, die A. hepatica etwa ein Drittel. Insgesamt wird sie von einem Blutvolumen durchblutet, welches etwa 25 % des Herzzeitvolumens entspricht, (R. Wiest 2000).

In die V. portae fließt das venöse Blut aus der V. mesenterica superior und der V. splenica, welche das gesamte venöse Blut des Gastrointestinaltrakts drainiert. Dazu zählen der Magen, die Milz, die Bauchspeicheldrüse, der Dickdarm, der Dünndarm und die Gallenblase (Welsch 2022).

Die Leber steht in enger räumlicher und funktioneller Beziehung zur Gallenblase, die dem ventralen Anteil (facies visceralis) des rechten Leberlappens, genauer dem Lobus quadratus, anliegt. An der Facies diaphragmatica, zwischen dem Lobus caudatus und dem rechten Leberlappen, ist die Leber mit der V. cava inferior über das Lig. venae cavae fest verbunden. In der V. cava inferior münden kurz unter dem Zwerchfell die rechte, die mittlere und die linke Lebervene (Paulsen 2010).

1.1.2 Mikroskopischer Aufbau

Die portale Trias bleibt bis auf die Ebene des Leberläppchens erhalten und wird als Glisson-Trias bezeichnet. Auf mikroskopischer Ebene lässt sich die Architektur der Leber in drei funktionelle Bereiche unterteilen. Hierbei verdeutlicht das, in Abbildung 2 dargestellte, Zentralvenenläppchen die mikroskopische Struktur der Leber. Das Zentralvenenläppchen hat meist eine sechseckige Form und ist durch Bindegewebe, beim Menschen teilweise unvollständig, gegenüber benachbarten Zentralvenenläppchen abgegrenzt. In den Ecken des Läppchens befinden sich innerhalb der Periportalfelder die Glisson-Trias, welche ebenfalls von Bindegewebe umgeben werden. Außerdem sind im Periportalfeld häufig Lymphgefäße zu finden. Im Zentrum der Zentralvenenläppchen befinden sich die Venae (Vv.) centrales, welche sich untereinander vereinigen und in die drei Lebervenen übergehen (Welsch 2018).

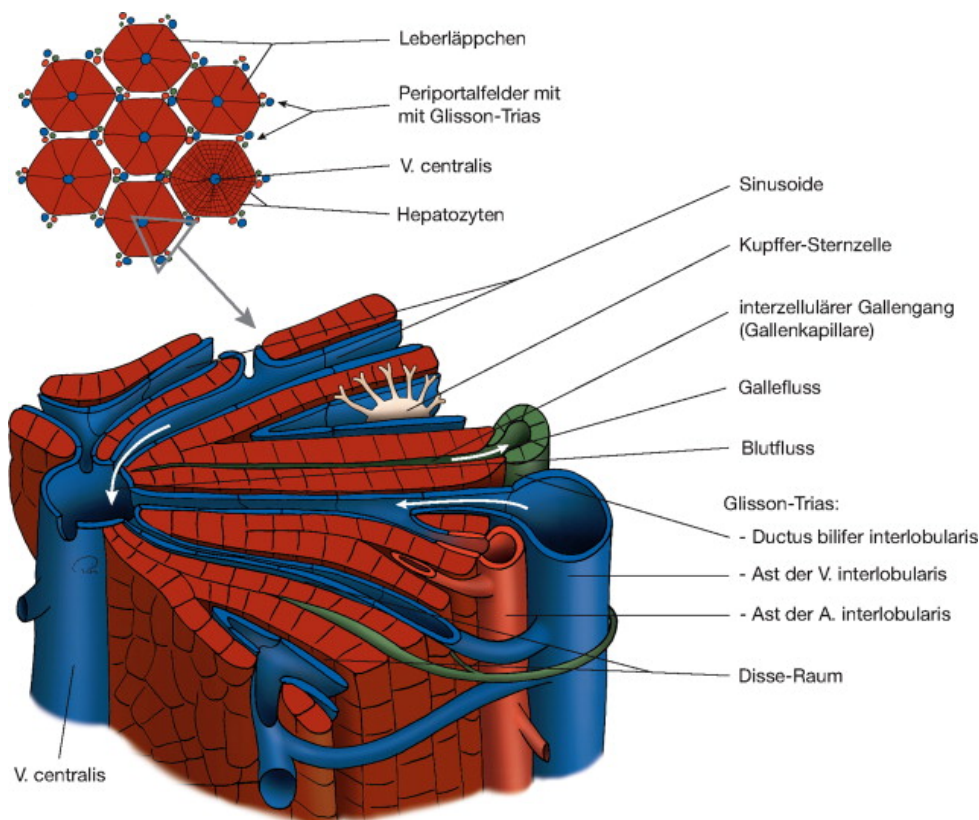


Abbildung 2: Mikroskopischer Aufbau der Leber.

Die Abbildung verdeutlicht die Architektur der Zentralvenenläppchen. Die V. centralis liegt mittig und die Glisson-Trias sind randständig angeordnet. Zwischen den einzelnen Zentralvenenläppchen befindet sich Bindegewebe. Die weißen Pfeile zeigen die Flussrichtung der Galle und des Blutes.

Quelle: entnommen aus Steinbrück 2008; Feinbau der Leberläppchen/Intensivkurs Anatomie, S. 278.

Ausgehend vom Periportalfeld fließt das Blut aus der A. interlobularis (ein Ast der A. hepatica propria) und der V. interlobularis (ein Ast der Portalvene) durch den Lebersinus vorbei an den Hepatozyten in die Zentralvene. Hierbei vermengt sich das Blut aus der Arterie mit dem Blut der Vene zu einem gemischt-venösen Blut (Welsch 2018).

Die Flussrichtung der Gallenflüssigkeit ist dem Blutfluss entgegengesetzt. Die Gallenflüssigkeit wird durch die Hepatozyten gebildet und in Gallekanälchen (Canaliculi biliferi) abgegeben, welche parallel zu den Lebersinusoiden zwischen zwei Schichten von Hepatozyten verlaufen. Diese Kanäle sind ausschließlich durch die Membran der Hepatozyten begrenzt und besitzen kein eigenes Epithel. Die Gallenflüssigkeit aus den Gallekanälchen sammelt sich zunächst in größeren Kanälen am Rand der Zentralvenenläppchen (sog. Hering-Kanäle) und fließt von dort in die Gallengänge, die innerhalb des Periportalfelds liegen (Welsch 2018).

Neben dem Zentralvenenläppchen kann der Leberazinus als weitere funktionelle Unterteilung der Leberarchitektur eingeteilt werden. Dieser liegt zwischen zwei Vv. centrales und wird von den Seitenästen der portalen Trias begrenzt. Der Leberazinus definiert drei Zonen unterschiedlicher Sauerstoffversorgung der Hepatozyten (Welsch 2018).

Eine weitere Unterteilung innerhalb des mikroskopischen Aufbaus der Leber ist das Portalvenenläppchen, bei welchem im Gegensatz zum Zentralvenenläppchen eine Glisson-Trias das Zentrum bildet und die gedanklichen Verbindungen zwischen drei Zentralvenen die äußeren Begrenzungen darstellen. Die Struktur des Portalvenenläppchens beschreibt den Fluss der Gallenflüssigkeit (Welsch 2018).

Die Epithelzellen der Leber, die Hepatozyten, sind als Platten angeordnet, welche kreisförmig um die V. centralis innerhalb eines Zentralvenenläppchens liegen. Dabei sind die Hepatozyten von zwei Seiten mit den Lebersinusoiden in Kontakt und bilden vertikal dazu die Canaliculi biliferi (Welsch 2018). Zwischen dem Sinusoid, wobei es sich um eine stark fenestrierte Kapillare handelt, und den Hepatozyten liegt der Dissé-Raum. Hier finden sich die hepatischen Sternzellen (Ito-Zellen), Bindegewebe und Zellfortsätze der Kupffer-Zellen, die mit ihrem Zellkörper intrasinusoidal liegen. Das Bindegewebe innerhalb des Dissé-Raums ist physiologisch spärlich vorhanden. Es handelt sich hierbei vorwiegend um retikuläre Fasern aus Kollagentyp III. Die Lympheflüssigkeit der Leber sammelt sich zunächst im Dissé-Raum und fließt von dort in Lymphgefäße, welche neben den Glisson-Trias innerhalb des Periportalfelds verlaufen (Welsch 2022).

1.2 Leberzirrhose

1.2.1 Allgemeines

Die Zirrhose stellt das Endstadium aller Erkrankungen dar, die in der Leber einen chronischen Entzündungsreiz und Vernarbung (Fibrose) auslösen (Tsochatzis, Bosch und Burroughs 2014). Sie stellt sich histologisch durch diffus verteilte Regenerationsknoten dar, die zwischen Bindegewebssepten liegen. In den bindegewebigen Anteilen befindet sich kein funktionelles Lebergewebe mehr (Pinzani, Rosselli und Zuckermann 2011). Lange Zeit galt die Leberzirrhose als irreversible Schädigung der Leber. Neuere Erkenntnisse belegen jedoch, dass sich das Narbengewebe auch im Stadium einer Zirrhose zurückbilden kann, sofern die Ursache der Leberschädigung behoben beziehungsweise gut therapiert wird. Dies konnte bei Patienten¹ mit Hepatitis-C-bedingter, alkoholbedingter Zirrhose und Zirrhose bei einer hereditären Hämochromatose gezeigt werden (Mendoza *et al.* 2024; Shiha *et al.* 2020; Lledó *et al.* 2018; Verrill *et al.* 2009; Falize *et al.* 2006).

1.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Leberzirrhose in der Bevölkerung ist schwer zu schätzen, da die Erkrankung lange Zeit asymptomatisch verläuft (Blachier *et al.* 2013). Dennoch wurden in Deutschland im Jahr 2016 mehr als 62.000 Patienten aufgrund einer chronischen Leberkrankheit, Fibrose beziehungsweise Zirrhose stationär behandelt. Mehr als 6000 der Patienten verstarben 2016 an den Folgen ihrer Lebererkrankung (Bundesamt 2017). Sauerbruch *et al.* berichteten von einer Prävalenz von etwa einer Million Menschen mit Leberzirrhose in Deutschland, was die hohe Relevanz dieser Erkrankung unterstreicht (Sauerbruch *et al.* 2013). Die Morbidität und Mortalität infolge dieser gesundheitlichen Problematik nehmen in den entwickelten Ländern zu (Pinzani, Rosselli und Zuckermann 2011).

1.2.3 Ursachen

Als Ursache für eine Leberzirrhose kommen viele verschiedene Erkrankungen und leberschädliche Substanzen in Frage. Hierzu zählen der schädliche Konsum von Alkohol, chronische Virushepatitiden, die Autoimmunhepatitis, hereditäre

¹ In dieser Arbeit wird zur Wahrung der Lesefreundlichkeit die männliche Sprachform verwendet. Sie umfasst selbstverständlich alle Geschlechter gleichermaßen.

Stoffwechselerkrankungen, biliäre Cholangitiden, die Einnahme leberschädlicher Medikamente, die nicht-alkoholische Steatohepatitis und die kardial bedingte Zirrhose (Suttorp 2020).

Besonders häufige Ursachen einer Leberzirrhose in Europa sind der missbräuchliche Alkoholkonsum, die chronifizierte Virushepatitis und die nicht-alkoholische Steatohepatitis. Hierbei steht die alkoholische Leberzirrhose mit einem Anteil von etwa 50 % aller Leberzirrhosen in Europa an erster Stelle und an zwanzigster Stelle der häufigsten Todesursachen in Deutschland (Wiegang 2013; Blachier *et al.* 2013). An zweiter Stelle der Ursachen einer Leberzirrhose stehen in Europa die chronischen Virushepatitiden, gefolgt von der nicht-alkoholischen Steatohepatitis, die in etwa zehn Prozent der Fälle zu einer Zirrhose führt (Riemann 2008). In der Tabelle 1 sind weitere Ursachen einer Leberzirrhose, aufgeteilt nach Schädigungsart, aufgeführt.

Art der Schädigung	Ursache
Toxisch	Alkoholischer Leberschaden Nicht-alkoholische Fettleber Medikamente (z.B. Methotrexat, Amiodaron)
Infektionen	Chronische Virushepatitis (B, C und D) Parasitäre Infektionen (z.B. Leishmaniose)
Stoffwechselerkrankungen	Hämochromatose Morbus Wilson Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Chronische Stauung und Gefäßanomalien	Kardiale Zirrhose Morbus Osler Budd-Chiari-Syndrom
Autoimmune Prozesse	Autoimmunhepatitis Primär biliäre Cholangitis Primär sklerosierende Cholangitis

Tabelle 1: Ursachen einer Leberzirrhose.

In der Tabelle sind bekannte Ursachen aufgelistet, die nach ihrer Schädigungsart in Gruppen zusammengefasst sind.

Quelle: Arastéh et al. 2018; Duale Reihe Innere Medizin; S. 640.

1.2.4 Pathophysiologie

Alle dauerhaften Schädigungen der Leber können sich zu einer chronischen Lebererkrankung entwickeln. Unabhängig von der Ursache sind die reaktiven Prozesse der Leber auf die Schädigung ähnlich. Im Zentrum des Prozesses steht die Fibrose. Hierbei handelt es sich um einen Umbau von funktionellem Organparenchym zu Bindegewebe. Die Fibrose ist ein Zustand, der dem Stadium der Zirrhose vorausgeht. Dabei ist der narbige Umbau in der Leber ein Versuch, den schädlichen Einfluss der Entzündungsreaktion auf das Gesamtorgan einzugrenzen (Manns und Cieplik 2016).

Meist dauert der Prozess der Fibrose mehrere Jahre an, bis das Stadium der Zirrhose erreicht ist. Jedoch sind für die Geschwindigkeit des Fibroseprozesses, neben der eigentlichen Ursache, auch exogene Faktoren von entscheidender Bedeutung. Diese umfassen das Alter, die genetische Prädisposition oder Infektionen des Gesamtorganismus beziehungsweise der Leber (Manns und Cieplik 2016).

Für die Fibrose der Leber müssen die Hepatozyten zunächst derart geschädigt sein, dass es zu einer Nekrose kommt oder die Zellen in den programmierten Zelltod (Apoptose) übergehen. Dazu kommt es, wenn die intrazelluläre Homöostase oder der Energiehaushalt gestört ist. In beiden Fällen, aber besonders bei der Nekrose, werden Zellreste und lysosomale Enzyme in die extrazelluläre Matrix freigesetzt. Dies aktiviert die Kupffer-Zellen (intrahepatischen Makrophagen), welche vermehrt Chemo- und Zytokine ausschütten und damit weitere Entzündungszellen wie Granulozyten, Lymphozyten oder Monozyten anlocken. Zusätzlich aktivieren die Chemokine die im Dissé-Raum ansässigen Ito-Zellen (hepatische Sternzellen). Hierbei handelt es sich um Zellen mit weiten Zellausläufern. Sie sind verantwortlich für die Speicherung von Vitamin A und spielen eine wesentliche Rolle bei der Bildung der extrazellulären Matrix. Nach ihrer Aktivierung durch die von Kupffer-Zellen freigesetzten Zytokine, differenzieren sich die Ito-Zellen zu Myofibroblasten. Dabei verlieren sie ihre ursprüngliche Funktion als Vitamin-A-Speicher und beginnen, vermehrt extrazelluläre Matrixbestandteile wie Kollagentyp I und III zu produzieren. Zudem bilden sie die Signalstoffe Transforming-growth-factor- β (TGF β), Tumornekrosefaktor- α (TNF α) sowie verschiedene Wachstumsfaktoren und schütten diese in die extrazelluläre Matrix aus. Darüber hinaus besitzen die Myofibroblasten kontraktile Eigenschaften. Die freigesetzten Signalstoffe fördern das Wachstum und die Zellteilung benachbarter Fibrozyten sowie das Einwandern von Fibroblasten aus dem Knochenmark. In geringerem Umfang können auch fibrozytäre Vorläuferzellen aus dem Knochenmark zur extrazellulären

Matrixproduktion beitragen. Der wesentliche Anteil der Fibrosebildung geht jedoch auf die lokale Aktivierung der hepatischen Sternzellen zurück, die als zentrale Effektorzellen der hepatischen Fibrogenese gelten. Bei anhaltender Schädigung kommt es außerdem zur Kapillarisierung des im physiologischen Zustand fenestrierten Endothels der Lebersinusoiden (Kamm und McCommis 2022; Manns und Cieplik 2016; Du *et al.* 2024).

Sowohl die kontraktile Eigenschaften der Myofibroblasten als auch die verstärkte Produktion von Bindegewebe führen zu einer Versteifung und Schrumpfung der Leber. Dies erhöht den Strömungswiderstand in den Lebersinusoiden und verschlechtert die Sauerstoffversorgung der Hepatozyten. Grundsätzlich gilt der Prozess der Fibrose bei Behebung der Entzündungsursache als reversibel (Manns und Cieplik 2016).

1.2.5 Diagnostik

Anzeichen für eine Leberzirrhose lassen sich durch verschiedene Untersuchungen feststellen. Bei der Inspektion des Körpers können sich typische Auffälligkeiten auf der Haut der betroffenen Patienten manifestieren, die sogenannten Leberhautzeichen. Hierzu zählen beispielsweise das Palmar- und Plantarerythem, die Spider naevi, die Lackzunge oder die Dupuytren-Kontraktur, eine fibrotische Schrumpfung der Palmaraponeurose. Weitere Auffälligkeiten können ein Ikterus, das Fehlen der stammbetonen Körperbehaarung bei Männern, eine Zunahme des Bauchumfangs durch Aszites und eine vermehrte Abzeichnung von Venen um den Bauchnabel sein. Personen mit einer Leberzirrhose können unter einem Abfall der Leistungsfähigkeit, einer Störung des Libidos und einem Völlegefühl im oberen Bauch leiden. Außerdem kann sich die Oberfläche der vernarbten Leber bei der Palpation unregelmäßig, derb und knotig präsentieren (Herold 2020b).

Bei einem bestehenden Verdacht auf eine Leberzirrhose sind weitergehende Untersuchungen wie eine Oberbauchsonografie, eine laborchemische Blutuntersuchung der Leberparameter und eine Ösophago-Gastro-Doudenoskopie (ÖGD) indiziert. Die ÖGD dient der Abklärung der Frage, ob bereits durch einen portalen Hypertonus bedingte Varizen in der Speiseröhre und dem Magen bestehen sowie zur Einschätzung der Blutungsgefahr (Wiegang 2013). Die Leberparameter können in drei Hauptgruppen unterteilt werden, die jeweils verschiedene Aspekte der Leberfunktion widerspiegeln. Eine Gruppe umfasst Enzyme wie die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) sowie die Glutamatdehydrogenase

(GLDH), die bei einer Erhöhung auf Zellschäden der Hepatozyten hinweisen. Eine weitere Gruppe von Parametern gibt ein Abbild der Exkretions-/Entgiftungsfunktion der Leber. Dabei zählen das Bilirubin, die alkalische Phosphatase (AP) und die gamma-Glutamyltransferase (γ GT) zu den Cholestaseparametern, die bei einer unzureichenden Ausscheidung von Gallensäuren erhöht auffallen. Schließlich gibt es Parameter wie Albumin, Gerinnungsfaktoren und Cholinesterase, die die Syntheseleistung der Leber widerspiegeln und bei einer chronischen Erkrankung niedrig ausfallen können. Im Stadium einer Leberzirrhose kann es zu den laborchemischen Veränderungen kommen, die in Tabelle 2 dargestellt sind (Heringlake 2009).

	Laborwert	Konzentrationsveränderung bei Leberzirrhose
Zellschäden (Hepatozyten)	Transaminasen (GPT/GOT)	↑ (im späten Stadium ggf. fallend)
	GLDH	↑ (im späten Stadium ggf. fallend)
Exkretions-/ Entgiftungsfunktion	Cholestase: - Bilirubin - γ GT - AP	↑ (im Fall einer biliären Zirrhose)
	Ammoniak	↑
Syntheseleistung	INR/Quick	↑/↓
	Albumin	↓
	Cholinesterase	↓

Tabelle 2: Laborchemische Veränderungen bei einer Leberzirrhose.

Die Tabelle zeigt die im Rahmen einer Leberzirrhose zu erwartenden Veränderungen gängiger Parameter im Blut, die in drei Hauptgruppen unterteilt sind, welche die jeweiligen Aspekte der Leberfunktion widerspiegeln.

Abkürzungen: AP = alkalische Phosphatase, ggf. = gegebenenfalls, GLDH = Glutamatdehydrogenase, GOT = Glutamat-Oxalat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, INR = International Normalized Ratio, γ GT = gamma-Glutamyltransferase.

Quelle: Herold 2023; Innere Medizin; S. 549.

In der Sonografie kann sich das Parenchym einer zirrhotischen Leber inhomogen mit einer unregelmäßigen Organoberfläche darstellen. Zusätzlich kann die Milz durch den verminderten Abstrom des venösen Blutes durch die Leber gestaut und vergrößert

sein, eine sogenannte Splenomegalie. Durch ein längeres Verweilen des Blutes in der Milz kommt es zu einem vermehrten Abbau von Thrombozyten, der im Blutbild durch eine Thrombozytopenie auffallen kann (Herold 2020b).

Eine invasive Methode, um das Vorliegen einer Leberzirrhose histologisch zu sichern, ist die Leberbiopsie. Dabei sei angemerkt, dass die Leberzirrhose per definitionem eine histologische Diagnose ist. Weisen jedoch sowohl die klinischen als auch laborchemischen Parameter auf eine Zirrhose der Leber bei nachvollziehbarer Ätiologie hin, kann auf diese invasive Methode verzichtet werden. Die Biopsie ist jedoch bei nicht eindeutigen klinischen Befunden oder unklarer Ätiologie unverzichtbar (Tannapfel 2012).

In den letzten Jahren gewinnen neuere ultraschallbasierte Methoden wie die transiente Elastografie oder der Acoustic Radiation Force Impulse an Bedeutung. Hierbei wird mittels Ultraschallwellen die Steifigkeit der Leber beurteilt. Diese Methoden dienen zur Verlaufsbeurteilung sowie zum Ausschluss einer Zirrhose (Friedrich-Rust *et al.* 2012).

1.2.6 Scores

In der klinischen Praxis finden insbesondere zwei Scores zur Prognose des Erkrankungsverlaufs Anwendung. Zum einen der Model for End-Stage Liver Disease-Score (MELD-Score) und zum anderen der Child-Pugh-Score (Zachoval 2006).

Der MELD-Score gibt eine Prognose über die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten für die nächsten drei Monate an. Darüber hinaus dient der Punktwert der Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung und wird für die Listung auf Transplantationslisten genutzt. Für den Patient wird ein Wert zwischen sechs und vierzig Punkten berechnet. Hierbei ist die Überlebenswahrscheinlichkeit umso geringer, je höher der Punktwert. Für die Berechnung fließen der International Normalized Ratio-Wert (INR), die Serumkreatinin-Konzentration im Blut, der Gesamt-Bilirubin-Wert und eine potenzielle Dialysepflichtigkeit ein. Zusätzlich kann der Score durch den Natrium-Wert des Patienten zum MELD-Na⁺-Score ergänzt werden (Zachoval 2006).

Der Child-Pugh-Score ermöglicht eine Prognose über die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten. Hierfür wird zunächst anhand des Bilirubin-Werts, der Albumin-Konzentration, des Quick-Werts, einer bestehenden hepatischen Enzephalopathie (HE) sowie klinisch nachweisbarem Aszites der Child-Pugh-Score, welcher einem Punktwert entspricht, errechnet. Die Punktwerte werden in drei Stadien unterteilt. Das Child-A-Stadium mit einem Punktwert von fünf bis sechs und einer 1-Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 100 %, das Child-B-Stadium mit sieben bis neun Punkten und einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 85 % und zuletzt das Child-C-Stadium mit zehn bis fünfzehn Punkten und einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 35 % (Reichen 2006).

1.2.7 Komplikationen einer Leberzirrhose

Mit dem Voranschreiten einer Leberzirrhose, können diverse Komplikationen auftreten. Diese können durch einen erhöhten intrahepatischen Widerstand bedingt sein (gastroösophageale Varizen, Splenomegalie und Aszites) oder durch eine verminderte Entgiftungsleistung der Leber (hepatische Enzephalopathie und Ikterus). Außerdem können ein hepatorenales oder ein hepatopulmonales Syndrom auftreten. Hierbei sind die Pathomechanismen nicht abschließend geklärt (Arastéh 2018).

Treten die oben genannten Komplikationen im Rahmen des Krankheitsgeschehens bei einem Patienten auf, wird dies als eine Dekompensation der Leberzirrhose gewertet (Arastéh 2018).

1.2.7.1 Portaler Hypertonus

Ein portaler Hypertonus liegt vor, wenn der Lebervenenendruckgradient (HVPG, engl.: Hepatic Venous Pressure Gradient) den Wert von 5 mmHg übersteigt (Suttorp 2020). Ab einem HVPG von >10 mmHg spricht man von einer klinisch signifikanten portalen Hypertension, da ab diesem Schwellenwert das Risiko für Komplikationen wie Varizenbildung, Aszites oder hepatische Enzephalopathie deutlich ansteigt. Der HVPG ist der Gradient zwischen dem Venenverschlussdruck mittels Ballonkatheter (Wedgedruck) und dem freien Druck in der Lebervene. In einer gesunden Leber liegt der Wedgedruck nur etwa 1 mmHg unter dem Druck in der Pfortader und kann so in vielen Fällen stellvertretend für diesen gemessen werden (Bosch *et al.* 2009). Ist je nach Ätiologie der Leberzirrhose jedoch der portale Hypertonus mit einer präsinusoidalen Komponente assoziiert, wie beispielsweise bei der nichtalkoholischen Steatohepatitis, kann der gemessene HVPG den tatsächlichen Druck in der Pfortader unterschätzen (Petrýl *et al.* 2013).

Die Leber kann ihre Durchblutung nicht eigenständig regulieren. Die Blutmenge, die durch die Pfortader zur Leber fließt, ist fast ausschließlich von der arteriellen Durchblutung des Splanchnikusgebiets abhängig. Hier wiederum ist der arterielle Widerstand für die Höhe der Durchblutung entscheidend. Physiologisch hat die Leber eine

hohe Dehnbarkeit, sodass der portalvenöse Druck auch bei gesteigerter Durchblutung des Splanchnikusgebiets konstant bleibt. Die Dehnbarkeit geht mit einem fibrotischen Umbau der Leber verloren (Suttorp 2020).

Bei einem portalen Hypertonus wird zwischen prähepatischen (z.B. Thrombose), intrahepatischen (z.B. Zirrhose und Schistosomiasis) und posthepatischen (z.B. Herzinsuffizienz und Budd-Chiari-Syndrom) Ursachen unterschieden (Suttorp 2020).

Als Folge des steigenden Drucks in der Pfortader kommt es zu einer Dilatation der splanchnischen Gefäße und damit zu einem Abfall des Widerstands. Die Dilatation wird durch lokale Vasodilatoren wie Prostaglandine oder Stickstoffmonoxid verursacht. Verstärkt wird der Effekt durch dilatierend wirkende Hormone wie Glukagon und eine geringere Sensitivität der Gefäße gegenüber gefäßkonstringierenden Botenstoffen. Die Ursache für diese vasodilatatorische Antwort auf den portalen Hypertonus ist noch nicht abschließend geklärt (R. Wiest 2000).

Aufgrund der gesteigerten Durchblutung des Gastrointestinaltrakts fällt der systemische Blutdruck. Der Körper reagiert mit der Aktivierung des sympathischen Nervensystems, der Freisetzung von Renin und des antidiuretischen Hormons (ADH). Das Renin aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), was für eine gesteigerte Natrium- und Wasserretention aus dem Primärharn sorgt (R. Wiest 2000). Das ADH steigert die Rückresorption von reinem Wasser und bewirkt durch die Konstriktion der glatten Muskulatur einen Anstieg des arteriellen Widerstands (Christ-Crain 2019). Diese beiden Mechanismen sorgen gemeinsam mit dem sympathischen Nervensystem für eine hyperdynamische Kreislagsituation, welche wiederum die Durchblutung des Splanchnikusgebiets fördert. Die gesteigerte Durchblutung bei gleichzeitig geringerer Dehnbarkeit der Leber führt zu einem höheren Druck in der Pfortader (R. Wiest 2000).

1.2.7.1.1 Aszites

Bei Aszites handelt es sich um eine extravasale, intraperitoneale Flüssigkeitsansammlung. Die häufigste Ursache ist mit 75 % die Leberzirrhose, aber auch andere Erkrankungen können eine Aszitesbildung bedingen (R. Wiest 2000).

Die Entstehung von Aszites ist von verschiedenen Einflussfaktoren abhängig. Im physiologischen Zustand ist das Kapillarbett im Splanchnikusgebiet nicht fenestriert. So ist der Übertritt von Flüssigkeit in den extravasalen Raum erschwert. Zusätzlich halten intravasale, onkotisch wirkende Proteine wie Albumin bei Gesunden das Wasser in

den Gefäßen. In der Leber allerdings ist das Endothel der Gefäße fenestriert und die intravasale Flüssigkeit kann in den Dissé-Raum zwischen Sinusoid und Hepatozyten übertreten. Übersteigt die Menge der übergetretenen Flüssigkeit die Kapazität, welche das Lymphsystem abtransportieren kann, kommt es zur Bildung von Aszites. Der Aszites bei einer Leberzirrhose ist zuerst proteinreich, da im Lebersinus auch Proteine in den Dissé-Raum gelangen. Mit einem stetig zu hohem portalvenösen Druck kommt es zunehmend zur Kapillarisation der Lebersinusoide und durch eine gleichzeitig fortschreitende Fibrose zur Reduzierung der Lebersyntheseleistung (R. Wiest 2000). Damit sinkt unter anderem die Albuminkonzentration im Blut und es kann nun vermehrt Flüssigkeit aus den splanchnischen Kapillaren in den Intraperitonealraum übertreten. Die betroffenen Patienten bemerken den Aszites ab einer Menge von einem bis zwei Litern. Die Hypoalbuminämie ist meist auch mit peripheren Ödemen assoziiert. Neben der Leberzirrhose können für die Bildung von Aszites auch andere schwere Erkrankungen ursächlich sein. Dazu zählen maligne Krebserkrankungen im Bauchraum, eine schwere Herzinsuffizienz oder Entzündungen. Hier ist der Serum-Aszites-Albumin-Gradient, die Bestimmung der Zellen im Aszites, sowie eine ausführliche Anamnese wegweisend (Suttorp 2020).

Abhängig von der Aszitesmenge, werden drei Grade der Erkrankungsschwere eingeteilt. Bei Grad 1 ist der Aszites lediglich mittels Ultraschalls nachweisbar. Bei Grad 2 liegt bereits eine mäßige Aszitesmenge vor und bei Grad 3 spricht man von einer ausgedehnten Menge, die meist eine Parazentese erfordert (R. Wiest 2000).

Mit einer steigenden Aszitesformation kommt es zu einer Wölbung der Bauchdecke und dem Anstieg des intraperitonealen Drucks. Dies kann aufgrund der strapazierten Bauchdecke bei den Patienten zu Schmerzen führen und das Auftreten von Bauchwandhernien begünstigen. Auch kann der steigende Druck im Bauchraum die venöse Zirkulation beeinflussen und so die Resorption von Nährstoffen und Pharmaka stören. Bei massivem Aszites (Grad 3) geben viele Patienten Atembeschwerden an. Dies ist bedingt durch einen Zwerchfellhochstand beziehungsweise den Übertritt von intraperitonealer, freier Flüssigkeit in die Thoraxhöhle, ein sogenannter Hydrothorax (R. Wiest 2000).

1.2.7.1.2 Spontan bakterielle Peritonitis

Eine schwere Komplikation bei bestehendem portalvenösen Hypertonus ist die spontan-bakterielle Peritonitis (SBP) (Suttorp 2020). Bei der SBP handelt es sich um eine

Superinfektion des Bauchfells ohne einen erkennbaren Infektionsfokus. Sie ist eng mit dem Vorhandensein von Aszites assoziiert. Besonders gefährdet sind Patienten mit bereits stattgehabter SBP, einer gegenwärtigen gastrointestinalen Blutung oder einem niedrigen Eiweißgehalt im Aszites (<1 g/dl) (Alexander L. Gerbes 2018). Je nach Quelle wird von einer Letalität von 20-50 % gesprochen (R. Wiest 2000; Oey *et al.* 2018a).

Man vermutet, dass es zu einer Wanderung von Darmbakterien in die mesenterialen Lymphknoten kommt und von dort in den Aszites (Suttorp 2020). Als möglicher Mechanismus wird eine Überwucherung des Darmmikrobioms bei gleichzeitig gestörter Darmbarriere und einer geschwächten Immunabwehr, wie sie mit einer Leberzirrhose einhergehen kann (R. Wiest 2000). In 75 % der Fälle wird die Entzündung des Bauchfells durch Monoinfektionen mit gramnegativen aeroben Bakterien, wie *Klebsiella pneumoniae*, ausgelöst (Oey *et al.* 2018b).

Eine SBP kann sich in unterschiedlicher Symptomausprägung darstellen. Das Spektrum reicht von einem komplett symptomlosen Verlauf als Zufallsbefund bis zur fulminanten systemischen Reaktion. Häufig auftretende Symptome sind hierbei Schmerzen in der Bauchregion, Fieber mit Schüttelfrost, Durchfall, Veränderung der Vigilanz, ein paralytischer Ileus oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Dabei gilt die Temperaturveränderung als ein diagnostisch besonders nützliches Symptom, da Patienten mit einer Leberzirrhose oft hypotherm sind (Song 2018).

Als Definition der SBP gilt das Vorliegen von mehr als 250 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter Aszites, da sich in einem Großteil der Fälle keine Bakterien in einer Kultur züchten lassen (Alexander L. Gerbes 2018).

Bei einem Verdacht auf eine SBP sollte frühzeitig mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden, da es oft innerhalb kurzer Zeit zu einer Verschlechterung in Form von einem Multiorganversagen und einer Sepsis kommen kann (Song 2018).

1.2.7.1.3 Gastroösophageale Varizen

Bei Varizen handelt es sich um erweiterte Venen, die als Folge eines gestörten venösen Blutflusses auftreten (Giordano und Klingler 2011). Sie treten bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer gesicherten Leberzirrhose auf. Die Inzidenz wird bei einer bestehenden Leberzirrhose auf 5-15 % pro Jahr geschätzt. Von den Patienten mit ösophagealen und gastrischen Varizen haben etwa ein Drittel ein Blutungsereignis (Suttorp 2020).

Bei den ösophagealen und gastrischen Varizen handelt es sich um einen Umgehungskreislauf. Übersteigt der Druck innerhalb der Pfortader den Druck der zufließenden Venen, kommt es zu einer Umkehrung des Blutflusses und ein Teil des Blutes gelangt über alternative Wege, an der Leber vorbei, zurück zum Herzen. Dabei können auch bereits zurückgebildete Venen wiedereröffnet werden oder auch neue Venen ausgebildet werden. Die Kapazität dieses Umgehungskreislaufs ist dabei nicht ausreichend, um den Druck vor der Leber zu senken (R. Wiest 2000).

Innerhalb dieses Venengeflechts lassen sich vier Anastomosen zwischen der V. portae hepatis und der unteren beziehungsweise oberen Hohlvene unterscheiden. Die erste Anastomose führt über die Vv. gastricae in die Vv. oesophageales und von hier über die V. azygos in die V. cava superior. Diese Anastomose ist verantwortlich für die Ausprägung von ösophagealen und gastrischen Varizen. Sie hat unter den vier Anastomosen die größte klinische Relevanz, da Blutungen in diesem Bereich in 20-30 % der Fälle letal sind (Schünke 2012; Suttorp 2020).

Die zweite Anastomose verläuft über den physiologisch offenen Teil der V. umbilicalis in die Vv. paraumbilicales. Von hier fließt das Blut in die V. epigastrica inferior, in die V. iliaca externa und schließlich über die V. cava inferior zum rechten Vorhof des Herzens. Ist diese Anastomose durchblutet, sind besonders bei schlanken Patienten mit Aszites die Venen unter der Bauchhaut zu sehen. Dieses klinische Bild wird als Caput medusae bezeichnet (Schünke 2012).

Bei der dritten Anastomose fließt das Blut ausgehend von der V. portae über die V. mesenterica superior und inferior in die Vv. colicae. Von hier in die Vv. lumbales ascendentes, in die V. azygos beziehungsweise V. hemiazygos und schließlich in die V. cava superior (Schünke 2012).

Die vierte Anastomose führt über die V. mesenterica inferior in die Vv. rectales, weiter über die V. iliaca interna bis in die V. cava inferior (Schünke 2012).

Die Varizen im Ösophagus sind im unteren Teil der Speiseröhre lokalisiert. Sie liegen intraepithelial in der lamina propria. Die oberflächliche Lage und der geringe Schutz durch umliegendes Bindegewebe machen die erweiterten Venen besonders anfällig für Verletzungen und daraus resultierende Blutungen (R. Wiest 2000). Der Druck in den Venen der Anastomosen zwischen V. portae und den Hohlvenen steigt mit einem zunehmenden portalen Hypertonus. Ein erhöhtes Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung besteht bereits ab einem HVPg von >12 mmHg. Als weitere Risikofaktoren gelten ein hoher Child-Pugh-Score, die Ausbildung von Aszites, ein

Varizendurchmesser von >5 mm oder spezielle endoskopische Auffälligkeiten wie sogenannte Red-Cherry-Spots oder hämatozystische Flecken (Suttorp 2020).

1.2.7.1.4 Splenomegalie

Die Splenomegalie ist definiert als eine vergrößerte Milz von mehr als 14 x 5 x 8 cm (Länge x Breite x Dicke) mit einem Gewicht von über 350 g (Herold 2020a).

Eine Splenomegalie kann im Rahmen der Leberzirrhose stauungsbedingt auftreten. Sie verursacht bei einigen Patienten Schmerzen im linken Oberbauch. Hierbei schmerzt jedoch nicht die Milz, sondern die umliegenden Organe, auf die sie drückt.

Der Hypersplenismus ist eine häufige Komplikation der Splenomegalie. Dieser kann im Blutbild des Patienten durch eine Anämie, eine Thrombozytopenie und eine Leukozytopenie (insbesondere Granulozytopenie) auffallen. Dies erklärt sich durch eine übermäßig lange Verweildauer dieser Blutzellen in der roten Pulpa der Milz, was zu einem frühzeitigen Abbau führt (Suttorp 2020; Arastéh 2018).

1.2.7.2 Hepatorenales Syndrom

Bei dem hepatorenalen Syndrom (HRS) handelt es sich um eine Nierenfunktionsstörung, welche im Rahmen einer dekompensierten Leberzirrhose auftritt, ohne dass in der betroffenen Niere oder im Harntrakt eine Pathologie erkennbar ist und die nicht durch ein hämodynamisches Versagen oder die Einnahme von Medikamenten erklärbar ist (Pose *et al.* 2024; Suttorp 2020; Arastéh 2018). Dieses Syndrom tritt bei etwa 10 % der Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose auf und ist meist mit einer starken Aszitesbildung assoziiert. Es ist gekennzeichnet von einer intrarenalen Vaskokonstriktion. Die abschließende Ursache hierfür ist noch nicht geklärt. Zusätzlich kommt es als Folge des hepatorenalen Syndroms zu einem Abfall des systemischen Blutdrucks (Suttorp 2020).

Klinisch unterscheidet man zwischen zwei Formen. Bei der ersten Form handelt es sich um den akuten Nierenschaden (AKI, engl. Acute Kidney Injury), bei dem es zu einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion innerhalb weniger Tage kommt. Per Definition muss ein Anstieg des Serumkreatinins von >0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder eine prozentuale Verdoppelung des bekannten Ausgangswerts vorliegen. Innerhalb des AKIs werden vier Stadien unterschieden, welche von 1A bis 3 reichen und nach der Höhe des Anstiegs des Serumkreatinins unterteilt werden.

Die zweite Form wird als chronischer Nierenschaden betrachtet (CKD, engl. Chronic Kidney Disease). Hierfür müssen die Kriterien eines AKIs nicht erfüllt sein, jedoch muss die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate für mehr als drei Monate unter 60 ml/min und die Serumkreatininwerte zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl liegen. Eine Zwischenform bildet dabei eine Nierenschädigung im Rahmen eines hepatorenenalen Syndroms, welches weder die Kriterien eines AKIs erfüllt noch bereits über einen Zeitraum von über drei Monaten besteht, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate jedoch unter 60 ml/min liegt. Daher wurde in diesem Zusammenhang auch der Begriff eines non-AKI vorgeschlagen, die alle Unterformen der Nierenfunktionsstörung im Rahmen eines HRS, die sich nicht einem AKI zuordnen lassen, zusammenfasst (Pose *et al.* 2024; Suttorp 2020).

Insgesamt ist das akute Nierenversagen (AKI) mit einer schlechteren Prognose assoziiert, denn etwa 90 % der Patienten versterben innerhalb von 10 Wochen, wenn der Kreatininwert im Blut über 2 mg/dl liegt und lässt sich oft nur mit einer simultanen Transplantation von einer Spenderleber sowie -niere therapieren (Pose *et al.* 2024; Suttorp 2020; R. Wiest 2000).

Auch wenn die Ursache noch unbekannt ist, lassen sich einige Auslöser häufig beobachten. Dazu zählen der akute Volumenverlust, eine zu hochdosierte Einnahme von Diuretika, eine akute Dekompensation der Leberfunktion, gastrointestinale Blutungen, Infektionen oder die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (R. Wiest 2000).

1.2.7.3 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist eine mögliche Komplikation aller chronischen Lebererkrankungen, die zu einem Verlust des Leberparenchyms führen. Hierbei gelangen Neurotoxine wie Ammoniak in das Gehirn und beeinflussen das Gamma-Aminobuttersäure- (GABA), Monoamin-, Glutamin- und Opioid-System. In einer gesunden Leber wird das neurotoxische Ammoniak zu ungiftigem Harnstoff metabolisiert. Entscheidend für das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie sind die verminderte Anzahl an Hepatozyten und der strukturelle Umbau der Leber, der die Entstehung von pathophysiologischen Direktverbindungen zwischen den prä- und posthepatischen Blutgefäßen begünstigt (Suttorp 2020).

Das Erkrankungsbild ist definiert als eine Wesensveränderung und Störung der mentalen und kognitiven Funktionen (Suttorp 2020). Es werden zusätzlich zu dem subklinischen Verlauf vier Stadien unterschieden, die von leichter Verwirrung und einem

veränderten Schlafrhythmus bis zum Koma. Typische Symptome sind emotionale Schwankungen, Aggressivität, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und ein typischer grobschlägiger Flattertremor. Mögliche Auslöser für eine akute Verschlechterung sind Blutungen, eine Hypokaliämie, Infektionen oder eine proteinreiche Diät (Suttorp 2020; R. Wiest 2000).

1.2.7.4 Hepatozelluläres Karzinom

Maligne Tumore der Leber, wobei das hepatozelluläre Karzinom (HCC) die häufigste Entität bildet, zeichnen sich durch eine hohe Mortalität aus und liegen auf Platz 13 der 15 häufigsten Malignome in Deutschland (Kindler-Röhrborn 2020). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 18 %. Männer erkranken hierbei etwa doppelt so häufig wie Frauen. Die häufigsten Ursachen sind chronische Lebererkrankungen von infektiöser Genese, wie beispielsweise durch Hepatitis-B und C-Viren (HBV und HCV), oder der missbräuchliche Konsum von Alkohol. Ohne eine bestehende Vorerkrankung der Leber ist das HCC sehr selten. Hierbei bedingt die chronische Entzündung des Gewebes eine abnorm hohe Zellteilung der Hepatozyten. Durch Mutationen entstehen dysplastische Zellhaufen (sog. Knötchen), die sich im weiteren Verlauf zu Karzinomzellen entwickeln können (Villanueva 2019).

Das Karzinom der Leber wird im Vergleich zum gesunden Gewebe nahezu ausschließlich durch die A. hepatica versorgt. Im physiologischen Zustand stammt das versorgende Blut überwiegend von der Pfortader. Dieser Unterschied wird bei der Diagnostik genutzt. Bei der Verwendung von Kontrastmittel lässt sich das HCC durch die veränderte Blutversorgung radiologisch zum umliegenden Gewebe abgrenzen. Darüber hinaus ist die Gewebebiopsie bei der Diagnose eines HCC von Bedeutung (Villanueva 2019).

Bei der Therapie stehen je nach Tumorstadium verschiedene Verfahren zur Verfügung. Hier ist die chirurgische Resektion zu nennen, die ein durchschnittliches 5-Jahres-Überleben von 60 % zeigt. Etwa 70 % der Patienten haben zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv. Weitere Verfahren sind die Ablation und die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die eine möglichst isolierte Nekrose im Tumorgewebe verursachen. Ist das HCC bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium, kommen in palliativer Situation auch systemische Tumorthapien zum Einsatz. Eine effektive sowie kurative Methode stellt die Lebertransplantation (LTX) dar. Neben der Tatsache, dass durch eine Transplantation auch die grundlegende Erkrankung geheilt wird, liegt das mittlere

Überleben nach 10 Jahren bei 50 %, bei einer Rezidivhäufigkeit von 15 %. Die LTX ist jedoch nur bei geringer Tumorlast empfohlen (Villanueva 2019).

1.2.8 Therapie der Leberzirrhose

Bei der Therapie der Leberzirrhose sollte der ursächliche Reiz identifiziert und vermieden beziehungsweise verringert werden. Treten im Krankheitsverlauf durch den erhöhten portalvenösen Druck Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizen oder eine Entzündung des Peritoneums auf, müssen diese therapiert werden. Für die Therapie von Aszites besteht die Empfehlung erst klinisch erfassbaren Aszites mit dem Ziel der Symptomreduktion für den Patienten zu behandeln. Hierfür muss der Patient auf eine ausreichende Proteinzufuhr achten und sollte die tägliche Kochsalzzufuhr auf 5 g beschränken. Besteht eine relevante Hyponatriämie (<125 mmol/l) muss eine Trinkmengenbeschränkung auf 1,5 l pro Tag in Betracht gezogen werden. Eine zusätzliche Entwässerung kann mit Diuretika forciert werden. Das Medikament der ersten Wahl ist Spironolacton, welches bei Bedarf um ein Schleifendiuretikum ergänzt werden kann. Ist der Aszites trotz der bereits genannten Maßnahmen refraktär oder rezidivierend, kann eine TIPS-Anlage oder die Implantation einer Aszitespumpe erwogen werden. Großlumige Parazentesen bei Patienten sollten überbrückend angewendet werden und keine Dauertherapie darstellen (Alexander L. Gerbes 2018).

Im Falle von bestehenden Ösophagusvarizen oder Varizenblutungen kann zunächst versucht werden, diese endoskopisch und medikamentös zu versorgen. Lässt sich die Blutung auf diese Weise nicht beherrschen, ist die Anlage eines Rescue-TIPS indiziert. Bei Patienten, bei denen die akute Blutung initial erfolgreich gestillt werden konnte, jedoch ein erhöhtes Risiko für eine erneute Blutung besteht, sollte innerhalb von 72 Stunden ein präemptiver TIPS erwogen werden. Dieses Vorgehen dient der Vermeidung weiterer Blutungen. Die Entscheidung zur TIPS-Implantation sollte jedoch stets unter Berücksichtigung der Leberfunktion gemäß des Child-Pugh-Scores, getroffen werden. Als geeignete Kandidaten für einen präemptiven TIPS gelten dabei Patienten mit einer Child-Pugh-B-Zirrhose und Zeichen einer aktiven Blutung bei der initialen endoskopischen Untersuchung sowie solche mit einer Child-Pugh-C-Zirrhose mit weniger als 14 Punkten (Bettinger, Thimme und Schultheiß 2022; Alexander L. Gerbes 2018).

Sollte es zu einer spontan bakteriellen Peritonitis kommen, sollte diese zunächst mit einem Cephalosporin der Klasse 3a behandelt werden. Bei ausbleibender Besserung

oder bekannten Resistenzen kann die Therapie auf ein Carbapenem-Antibiotikum eskaliert werden (Alexander L. Gerbes 2018).

Für die Behandlung einer symptomatischen hepatischen Enzephalopathie, kann sich eine ausreichende Proteindiät ebenfalls begünstigend auswirken. Außerdem kann das Disaccharid Lactulose eingesetzt werden (Alexander L. Gerbes 2018).

All diese Therapiemaßnahmen dienen lediglich der Symptomverbesserung und heilen die Leberzirrhose nicht. Sollte keine ausreichende Besserung erreicht werden, bleibt als letzte Therapieoption die Lebertransplantation (Alexander L. Gerbes 2018).

1.3 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Bei einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) handelt es sich um eine künstliche Verbindung innerhalb der Leber zwischen einer Lebervene und einem Ast der Pfortader, die mittels eines Stents offengehalten wird. Diese künstliche Verbindung beabsichtigt, den prähepatischen Druck in der Pfortader zu senken, um Komplikationen im Zusammenhang mit einem portalen Hypertonus zu verringern. Für die Implantation eines TIPS ist eine sorgfältige Indikationsstellung essenziell, da es sich um einen technisch anspruchsvollen Eingriff mit potenziellen Risiken handelt. An erster Stelle stehen akute Indikationen, bei denen der TIPS unmittelbar zur Stabilisierung lebensbedrohlicher Zustände eingesetzt wird. Hierzu zählt insbesondere die aktive Ösophagusvarizenblutung, die sich mit endoskopischen und medikamentösen Maßnahmen nicht beherrschen lässt. In dieser Situation stellt ein TIPS eine effektive Eskalationstherapie dar (Bettinger, Thimme und Schultheiß 2022; Berg 2011).

Darüber hinaus hat sich der präemptive TIPS als evidenzbasierte Option bei ausgewählten Hochrisikopatienten etabliert. Diese Strategie kommt zur Anwendung, wenn eine Varizenblutung zwar initial medikamentös oder endoskopisch kontrolliert werden konnte, aber ein hohes Risiko für eine erneute Blutung besteht. Er kommt bei Patienten mit einer Child-Pugh-B-Zirrhose und aktiver Blutung bei der initialen Endoskopie sowie solchen mit einer Child-Pugh-C-Zirrhose unterhalb eines Scores von 14 Punkten zum Einsatz. Die TIPS-Implantation sollte in diesen Fällen innerhalb von 72 Stunden erfolgen, um das Risiko für eine erneute Blutung zu minimieren und die Überlebensrate zu verbessern (Bettinger, Thimme und Schultheiß 2022).

Ein weiteres akutes Einsatzgebiet stellt das symptomatische Budd-Chiari-Syndrom dar, bei dem der venöse Abfluss aus der Leber gestört ist und medikamentöse Maßnahmen allein nicht ausreichen, um die portale Hypertension zu kompensieren. Hier

kann ein TIPS den intrahepatischen Druck effektiv senken und die Durchblutung der Leber verbessern (Bettinger, Thimme und Schultheiß 2022; Berg 2011).

Subakute bis elektive Indikationen umfassen unter anderem den therapierefraktären Aszites, der sich trotz maximaler konservativer Therapie nicht kontrollieren lässt und eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität darstellt. Frühzeitig implantierte TIPS-Systeme zeigen in diesen Fällen bessere funktionelle Ergebnisse und verlängerte transplantationsfreie Überlebenszeiten. Auch beim hepatischen Hydrothorax, der persistiert, obwohl der Aszites bereits ausreichend behandelt wurde, kann die TIPS-Implantation eine Option sein, wenngleich mit individuell variabler Erfolgswahrscheinlichkeit (Bettinger, Thimme und Schultheiß 2022).

In bestimmten Konstellationen kann ein TIPS auch bei nicht-maligner Pfortaderthrombose erwogen werden, etwa wenn eine teilweise Offenheit der Gefäße vorliegt und eine Reperfusion durch den Shunt technisch möglich erscheint, insbesondere bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation vorbereitet werden sollen.

Schließlich findet die TIPS-Anlage auch in der sekundären Prophylaxe Anwendung, wenn es nach initialer Varizenblutung unter Standardtherapie zu erneuten Blutungen kommt. (Berg 2011; Bettinger, Thimme und Schultheiß 2022).

Ebenso gibt es bei diesem Verfahren auch gewisse Kontraindikationen zu beachten. Hierzu zählen eine relevante Rechtsherzinsuffizienz des Patienten, eine bestehende pulmonale Hypertonie, das Vorliegen einer bereits kavernösen Pfortaderthrombose oder ein Serum-Bilirubin-Spiegel, der größer als 3 mg/dl ist. Als weitere relative Kontraindikation gilt eine bereits vorbestehende hepatische Enzephalopathie (Berg 2011).

Bei der Durchführung des Verfahrens wird zunächst die rechte V. jugularis punktiert und über eine Schleuse ein flexibler Draht in eine der drei Lebervenen vorgeschoben. Bei der Wahl der Lebervene werden vorrangig anatomische Gegebenheiten berücksichtigt, um eine möglichst gerade und kurze Strecke zwischen dem Pfortaderast und der Lebervene zu überbrücken. Unter radiologischer Durchleuchtung und sonografischer Kontrolle wird ein Punktionsmandrin in einen Pfortaderast vorgeschoben. Anschließend wird ein Führungsdraht eingeführt, der als Leitschiene dient. Das umliegende Lebergewebe wird durch einen Ballon verdrängt und der entstehende Shunt durch einen Metallstent gesichert. Der Metallstent besitzt die Eigenschaft sich selbst zu expandieren und kann zusätzlich durch einen Ballon erweitert werden (Berg 2011).

Während des Eingriffs kann über einen speziellen Katheter in der Lebervene eine Druckmessung erfolgen. Dabei werden zunächst der freie Lebervenenendruck (Free Hepatic Venous Pressure, FHVP) sowie der verschlossene Lebervenenendruck (Wedged Hepatic Venous Pressure, WHVP) bestimmt. Der WHVP dient als indirektes Maß für den portalvenösen Druck, während der FHVP den zentralvenösen Druck, etwa im rechten Vorhof, widerspiegelt. Aus der Differenz dieser beiden Messwerte ergibt sich der Lebervenenendruckgradient (Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG), der zur Beurteilung des Schweregrads der portalen Hypertension herangezogen wird. Ein HVPG von über 5 mmHg zeigt das Vorliegen einer portalen Hypertension an, während ein Wert ab 10 mmHg als klinisch signifikant gilt. Eine Indikation zur TIPS-Implantation ergibt sich insbesondere dann, wenn HVPG über 20 mmHg liegt, da dies mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie Varizenblutung oder therapierefraktären Aszites einhergeht (EASL Clinical Practice Guidelines on TIPS 2025; Albillos, Bañares und Hernández-Gea 2025).

Zu den häufigsten Komplikationen des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) zählt das Auftreten oder die Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie, die je nach Stentdurchmesser und Risikoprofil in etwa 15–35 % der Fälle beobachtet wird. Eine weitere klinisch bedeutsame Komplikation im Langzeitverlauf ist die Shundysfunktion infolge einer Stentstenose oder -okklusion, die bei bis zu einem Drittel der Patienten innerhalb von zwei Jahren auftritt. Schwerwiegende, teils lebensbedrohliche Blutungskomplikationen können infolge einer Leberkapsel- oder Gefäßverletzung während der Punktion auftreten – insbesondere bei gestörter Gerinnung oder anatomischen Variationen. Auch eine kardiale Dekompensation durch eine plötzliche Volumenbelastung des rechten Herzens ist möglich, insbesondere bei vorbestehender zirrhotischer Kardiomyopathie. Seltener und dennoch klinisch relevant sind bakterielle Besiedlung des Stents, die nur schwer zu therapieren sind. Darüber hinaus können ein akutes Leberversagen bei eingeschränkter hepatischer Reserve sowie metabolische Komplikationen wie Hämolyse oder Hyperglykämie beobachtet werden. Kontrastmittelreaktionen werden ebenfalls als potenzielle Nebenwirkungen beschrieben, sind aber selten (Berg 2011; Ripamonti *et al.* 2006; Suhocki *et al.* 2015; Qin *et al.* 2013).

1.4 Damage-associated Molecular Pattern

Bei Damage-associated Molecular Patterns (DAMPs) handelt es sich um endogene, intrazelluläre Moleküle von verschiedenster Struktur, die die Aufgabe haben den Körper auf Entzündungen und Zellschäden aufmerksam zu machen und werden daher auch als Alarmine bezeichnet (Yang und Tennessean 2019).

Kommt es durch toxische, physikalische oder ischämische Einflüsse zu einem Gewebeschaden, gelangen diese Moleküle aus den geschädigten Zellen in den extrazellulären Raum und aktivieren das angeborene und adaptive Immunsystem (Bianchi 2007). Hierbei binden sie sich an die Pattern Recognition Receptors (PRRs) der Entzündungszellen, ähnlich wie die Pathogene-Associated Molecular Patterns (PAMPs), die im Zusammenhang mit Infektionen durch Fremdorganismen vorliegen (Takeuchi und Akira 2010). Die Alarmine fördern sowohl die Entzündungsreaktion des Körpers als auch die Regeneration des Gewebes durch die Rekrutierung von mesenchymalen Stammzellen beziehungsweise durch die Proliferation und Differenzierung von gewebesassoziierten Stammzellen in der späteren Phase der Entzündung (Vénéreau, Ceriotti und Bianchi 2015).

Die bekanntesten Vertreter der Alarmine sind freie Histone, extrazelluläres High Mobility Group Box-1 1-Protein (HMGB1), freie Desoxyribonukleinsäure (DNS), extrazelluläres Adenosintriphosphat (ATP), extrazelluläre Harnsäure und Extracellular Cold-Inducible RNA-binding Protein (eCIRP) (Denning *et al.* 2019). Dabei übernehmen die DAMPs intrazellulär verschiedenste Aufgaben, wie beispielsweise die Kondensation der DNS, die Kodierung des Erbguts oder sie fungieren als Transkriptionsfaktoren (Bonaldi *et al.* 2003).

Bestimmte Alarmine wie HMGB1 werden von aktivierten Monozyten und Makrophagen aktiv sezerniert, um weitere Entzündungszellen zu dem Ort der Gewebeschädigung zu rekrutieren oder umliegende Immunzellen zu aktivieren (Wang *et al.* 1999a). Im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion gelangen große Mengen von DAMPs in den Blutkreislauf. Diese Moleküle aktivieren spezifische Rezeptoren wie TLR4 (Toll-like Rezeptor 4) und RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) auf Immunzellen, Endothelzellen und Parenchymzellen. Die Aktivierung dieser Signalwege führt zur Mobilisierung von NF- κ B, was eine massive Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL1 β und IL6 auslöst (Andersson und Tracey 2011; Yang *et al.* 2013). Darüber hinaus fördern DAMPs die Bildung von

Inflammasomen (z. B. NLRP3), die zur Reifung von IL1 β und IL18 beitragen und so eine zusätzliche Entzündungsschleife etablieren (Vénéreau, Ceriotti und Bianchi 2015).

Diese Entzündungsreaktion führt zu einer Endothelschädigung, welche die Gefäßwand durchlässiger macht, was eine vermehrte Flüssigkeitsverschiebung in das Gewebe zur Folge hat. Dies beeinträchtigt die Mikrozirkulation und fördert Ischämien in verschiedenen Organen wie Niere, Lunge und Leber (Chen und Nuñez 2010). Gleichzeitig induzieren DAMPs in Parenchymzellen oxidativen Stress und aktivieren Apoptosepfade, was zu direktem Zellverlust und Funktionsverlust führt (Tsung *et al.* 2007). Es konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass der Serumspiegel mit der Krankheitsschwere korreliert (Yang und Tonnesseen 2019; Sundén-Cullberg *et al.* 2005) und die Hemmung der Alarmine den Gewebeschaden eingrenzt, die Regeneration jedoch verzögert (Yang *et al.* 2017; Vénéreau, Ceriotti und Bianchi 2015).

1.5 High Mobility Group Box-1

1.5.1 Struktur des Proteins HMGB1

Das Protein High Mobility Group Box-1 (HMGB1) besteht aus 215 Aminosäuren und besitzt ein molekulares Gewicht von 25 kDa. Es ist innerhalb der Säugetiere gut konserviert, da lediglich Abweichungen von bis zu drei Aminosäuren zwischen den Arten bestehen. Funktionell ist das Protein aus drei Abschnitten aufgebaut. Dazu zählen die A- und B-Box sowie der Proteinschwanz. Die ersten beiden Abschnitte bestehen jeweils aus etwa 75-80 Aminosäuren, sind positiv geladen und bilden in der Tertiärstruktur drei α -Helices aus (Andersson und Tracey 2011; Stros 2010). In beiden Bereichen finden sich lysinreiche Kernlokalisationssequenzen, die acetyliert werden können und damit die Translokation zwischen Kern und Zytoplasma beeinflussen können (Bonaldi *et al.* 2003). Die A- und B-Box können die DNS binden und bevorzugen dabei besonders einzelsträngige DNS (Isackson *et al.* 1979). Die B-Box scheint im extrazellulären Milieu besonders wichtig für die Zytokin-/Chemokinfunktion von HMGB1 zu sein. Hier befinden sich die Bindungsstellen für den Receptor of Advanced Glycation End Products (RAGE) sowie für den Toll-like-Rezeptor-4 (TLR4). Außerdem liegt in diesem Teil des Proteins an Position 106 ein für diese Funktion wichtiges Cystein (Andersson und Tracey 2011). In der Box-A liegen ebenfalls zwei entscheidende Cystein-Aminosäuren an der Position 23 und 45, die durch spezifische Modifikationen entscheidend für die extrazellulären Funktionen von HMGB1 sind (Venereau *et al.* 2012).

Der Schwanz des Proteins ist negativ geladen, da er ausschließlich aus den Aminosäuren Glutaminsäure und Asparaginsäure besteht (Andersson und Tracey 2011). Die Funktionen des letzten Proteinabschnitts scheinen ebenfalls vielfältig zu sein. Dieser Abschnitt beeinflusst die Bindungseigenschaften des gesamten Proteins, schirmt dabei die Bindungsstellen in der A- und B-Box ab und interagiert mit den Histonen, besonders dem Histon-1 (Stros 2010; Knapp *et al.* 2004; Reeck, Isackson und Teller 1982).

1.5.2 Intrazelluläre Funktion von HMGB1

Intrazellulär liegt HMGB1 zum Großteil im Zellkern vor. Hier übernimmt es verschiedene Aufgaben in der Interaktion mit dem Erbgut. Bei der Bindung der DNS hat das HMGB1-Molekül eine hohe Affinität zu bereits stark gebogener DNS, wie sie bei der sogenannten Linker-DNS am Histon-Komplex vorkommt (Falciola *et al.* 1997). Andere Autoren beschreiben, dass HMGB1 aktiv an der Biegung der DNS beteiligt sei. Der konkrete Ort der Bindung ist die kleine Furche des DNS-Doppelstrangs (Pil, Chow und Lippard 1993). Einig sind sich die Autoren bei dem Aspekt, dass HMGB1 an der DNS mit dem Histon H1 in Konkurrenz steht. Dabei sorgt das H1 für eine höhere Ordnung der DNS, während HMGB1 eine destabilisierende Wirkung hat. Diese Konkurrenz wird als ein dynamischer Prozess beschrieben, bei dem HMGB1 und H1 abwechselnd binden. Die Dauer der Bindung ist bei H1 jedoch länger (Catez *et al.* 2002).

Einhergehend mit der Destabilisierung der DNS wird HMGB1 als entscheidender Faktor der Transkriptionskontrolle, sowohl der basalen als auch regulierten, der Rekombination und Replikation beschrieben (Colavita *et al.* 2020; Sutrias-Grau, Bianchi und Bernués 1999). Auch bei der DNS-Reparatur ist HMGB1 von Bedeutung. Lange *et al.* konnten in einem Knockout-Modell zeigen, dass ohne die Präsenz von HMGB1 die Mutationsrate im Erbgut der Zellen steigt und das Zellüberleben geringer ist (Liu, Prasad und Wilson 2010; Lange, Mitchell und Vasquez 2008). Außerdem vermittelt HMGB1 die Bindung lebenswichtiger Proteine wie p53, Transkriptionsfaktoren der HOX-Gene und Steroidrezeptoren an die DNS (Jayaraman *et al.* 1998; Zappavigna *et al.* 1996). Die Arbeitsgruppe um Calogero konnte zeigen, dass es in einem HMGB1-Knockout-Mausmodell zu einer signifikant niedrigeren Transkriptionsfrequenz der durch den Glukokortikoid-Rezeptor (GR) regulierten Gene kam, was mit ausgeprägten Hypoglykämien, besonders am Lebensanfang, vergesellschaftet war. HMGB1 war für die Bindung des GR an die DNA jedoch nicht zwingend erforderlich. Die Autoren

schlussfolgerten, dass auch andere Faktoren die Bindung vermitteln und stabilisieren könnten (Calogero *et al.* 1999). Eine ähnliche Funktion von HMGB1 wurde auch bei anderen Steroidhormonrezeptoren wie dem Mineralokortikoid-Rezeptor (MR) beobachtet. Bei nicht-steroidalen Kernrezeptoren hat HMGB1 eine deutlich geringere Bedeutung (Boonyaratanakornkit *et al.* 1998).

1.5.3 Extrazelluläre Funktion von HMGB1

1.5.3.1 Zelluläre Freisetzung

Grundsätzlich sind bisher zwei Wege bekannt auf denen HMGB1 in die extrazelluläre Matrix (EZM) gelangt und dabei unter anderem seine Funktion als DAMP ausüben kann. Einer der Wege ist die passive Freisetzung durch beschädigte, nekrotische Zellen. Da HMGB1 ubiquitär in jeder kernhaltigen Körperzelle vorkommt, ist eine Konzentrationserhöhung von HMGB1 in der EZM unabhängig von dem geschädigten Gewebe zu erwarten. Eine Ausnahme hierbei bilden neutrophile Granulozyten. Bei diesen Zellen konnte in nekrotischen Überständen kein extrazelluläres HMGB1 nachgewiesen werden. Nicht nur Infektionen oder Toxine können für die Nekrose ursächlich sein, sondern auch Hypoxie, autoimmune Erkrankungen oder Zelllyse (Andersson und Tracey 2011; Rovere-Querini *et al.* 2004; Scaffidi, Misteli und Bianchi 2002).

Der andere weitaus komplexere Weg, für HMGB1 in die EZM zu gelangen, ist die aktive Sezernierung durch Zellen des angeborenen Immunsystems, wie Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen oder natürliche Killerzellen. Auch Endothelzellen oder Thrombozyten können HMGB1 aktiv sezernieren. Die auslösenden Faktoren sind dabei PAMPS oder Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 (IL-1) und TNF α (Wang *et al.* 1999a). Interferon- γ (INF- γ) allein führt zu keiner Sezernierung von HMGB1, verstärkt jedoch den Einfluss von TNF α und IL-1 (Wang *et al.* 1999b). Für die aktive Sezernierung wird das im Kern lokalisierte HMGB1 mehrfach acetyliert. Die Acetylreste fördern eine Verlagerung des Proteins in das Zytoplasma und weiter in sekretorische Lysosomen (Gardella *et al.* 2002; Bonaldi *et al.* 2003). Zusätzlich wird die HMGB1-Transkription in den Immunzellen hochreguliert. Etwa acht bis zwölf Stunden nach der Aktivierung durch beispielsweise Lipopolysaccharide (LPS) erhöht sich die Konzentration von HMGB1 im extrazellulären Milieu und steigt für weitere achtzehn bis sechsunddreißig Stunden (Wang *et al.* 1999a).

Bell *et al.* konnten in einer Arbeit nachweisen, dass auch bei der Apoptose extrazelluläres HMGB1 in erhöhter Konzentration vorliegt (Bell *et al.* 2006). Dies stand im

Widerspruch zum vorherigen Forschungsstand, der nahelegte, dass HMGB1 nur bei einer Zellnekrose und nicht bei einer Apoptose in die EZM gelangt (Rovere-Querini *et al.* 2004; Scaffidi, Misteli und Bianchi 2002). Bei der Apoptose ist das freie HMGB1 jedoch irreversibel an das Kernchromatin gebunden und eine spätere Arbeit konnte zeigen, dass es in diesem Zustand nicht immunologisch aktiv ist (Andersson und Tracey 2011; Bianchi und Manfredi 2004).

Auch im Kontext von chronischen Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus Typ 2 konnte festgestellt werden, dass die zirkulierende Konzentration von HMGB1 im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe signifikant erhöht ist. Dabei wird vermutet, dass HMGB1 das Auftreten von diabetischen Komplikationen aktiv begünstigt (Skrha *et al.* 2012; Dasu *et al.* 2010).

1.5.3.2 Einfluss auf fibrotische Umbauprozesse

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass HMGB1 eine direkte fibrosefördernde Funktion hat, sofern es frei in der extrazellulären Matrix vorliegt. Dies konnte für verschiedene Organsysteme nachgewiesen werden. Dabei spielt HMGB1 bei der systemischen Sklerose, zystischen Fibrose, der renalen Fibrose, pulmonalen Fibrose, myokardialen und auch bei der Leberfibrose eine entscheidende Rolle. Hierbei vermittelt HMGB1 seine extrazelluläre Funktion über den Toll-like-Rezeptor-4 (TLR4) sowie TLR2 und den Rezeptor für Advanced Glycation End Products (RAGE) (Li, Gao und Li 2014; Albayrak *et al.* 2010).

Speziell bei der Fibrose der Leber konnten Kao *et al.* zeigen, dass das Wachstum der hepatischen Sternzellen durch das Vorliegen von erhöhten extrazellulären HMGB1-Konzentrationen stimuliert wurde und deren Differenzierung zu kollagenproduzierenden Myofibroblasten vermehrt induziert wird. Die Expression von Alpha-Smooth-Muscle-Actin (α SMA) wird gesteigert, was ein typischer Marker für die Aktivierung von hepatischen Sternzellen ist, wohingegen die Metalloproteinase-2 (MMP2), welche Kollagen abbaut, signifikant weniger aktiv ist (Kao *et al.* 2008).

Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Studie gestützt. Ge *et al.* stellten fest, dass die Konzentration von HMGB1 bei Ratten mit einer fibrotischen Leber deutlich anstieg und mit der verstärkten Expression von Kollagentyp I und III assoziiert war. Zusätzlich konnten sie nachweisen, dass durch den Einsatz von HMGB1-siRNA, welche die HMGB1-mRNA komplementär bindet und so zum Abbau der mRNA führt, die

Expression von α SMA beziehungsweise Kollagentyp I/III sank und die Proliferation von hepatischen Sternzellen verlangsamte.

HMGB1 lag bei Ratten mit einer fibrotischen Leber auch verstärkt zytoplasmatisch vor und wurde von hepatischen Sternzellen aktiv sezerniert (Ge *et al.* 2011).

Wang *et al.* konnten zeigen, dass die Hemmung von HMGB1 nicht nur in der Leber, sondern auch im Herzen einen fibrotischen Umbau vermindert (Wang *et al.* 2014).

Das High Mobility Group Box-1 spielt ebenfalls eine Rolle in der Wundheilung. Hierbei erhöht es die Kollagensynthese und beeinflusst so die Zugfestigkeit der Wunden. Diese Funktion scheint extrazelluläres HMGB1 über den RAGE zu vermitteln (Zhang *et al.* 2012). Es gibt jedoch auch eine aktuellere Arbeit, die freies HMGB1 mit einer Fibrose unterdrückenden Wirkung assoziiert. Es soll die Präsenz von entzündungshemmenden Makrophagen im geschädigten Gewebe erhöhen und eine Rückbildung der Fibrose begünstigen. Dies konnten die Autoren in einem Mausmodell mit einer toxisch induzierten Leberfibrose zeigen (Nojiri *et al.* 2021).

Zusammenfassend überwiegt nach aktueller Studienlage die Evidenz dafür, dass extrazelluläres HMGB1 eine profibrotische Wirkung entfaltet. Es wirkt über Rezeptoren wie TLR2, TLR4 und RAGE auf Fibroblasten und hepatische Sternzellen, fördert deren Proliferation und Differenzierung in kollagenproduzierende Myofibroblasten und reduziert gleichzeitig den Kollagenabbau. Dieser Effekt wurde konsistent in verschiedenen Organsystemen wie Leber, Lunge, Herz und Niere beschrieben.

1.5.3.3 Zytokin-Produktion, Chemotaxis und Thrombozytenaktivierung

Abhängig von bestimmten chemischen Resten, die an das Molekül gebunden sind, übernimmt HMGB1 während der Interaktion mit Leukozyten unterschiedliche Aufgaben. Das Protein verfügt über drei Cystein-Aminosäuren, die durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) reduziert werden können. Sind an alle drei Cysteine Thiolreste gebunden (auch all-thiol Form genannt), übernimmt HMGB1 eine chemotaktische Funktion, rekrutiert Immunzellen zum Ort des geschädigten Gewebes und unterstützt die Reparatur des Gewebes (Venereau *et al.* 2012). Hierfür kann HMGB1 mit dem CXC-Motiv-Chemokin-12 (CXCL12) einen Heterokomplex bilden und bindet an den CXC-Rezeptor-4 (CXCR4). Dabei ist der Komplex mit CXCL12 spezifisch und HMGB1 interagiert nur wenig oder gar nicht mit anderen Chemokinen (Venereau *et al.* 2013). Zusätzlich erleichtert extrazelluläres HMGB1 die Migration von Leukozyten, indem es die Expression von Migrationsfaktoren wie dem Intercellular-Adhesion-Molecule-1

(ICAM1) auf Endothelzellen hochreguliert (Fiuza *et al.* 2003). Reagieren die oberen beiden Cysteine unter Ausbildung einer Disulfidbrücke miteinander (auch disulfidische Form genannt) fungiert HMGB1 über Komplexbildung mit dem TLR4 und dem Myeloid Differentiation Factor-2 (MD2) als Aktivator von Immunzellen und stimuliert die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL6, TNF α oder IL1. Die Ausschüttung von antientzündlichen Zytokinen wie IL10, INF γ oder IL12 induziert HMGB1 nicht (Yang *et al.* 2015). Durch weitere Reduktionen der Cystein-Reste durch ROS und die daraus folgende vollständige Oxidation beziehungsweise Sulfonylierung verliert HMGB1 sowohl seine Funktion als chemotaktives Molekül als auch als Zytokin (Venereau *et al.* 2012; van Zoelen *et al.* 2009).

Im Zusammenhang mit Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass freies HMGB1 ein Aktivator der Gerinnung ist (van Zoelen *et al.* 2009). Rouhiainen *et al.* stellten fest, dass HMGB1 im Zytosol von nicht aktivierten Thrombozyten vorliegt und dieses mit der Aktivierung der Thrombozyten an die Membran verlagert wird. In der Literatur wird membranständiges HMGB1 auch als Amphoterin bezeichnet und wurde schon früh als Wachstumsstimulator von Nervenzellen beschrieben (Merenmies *et al.* 1991). Bei der molekularen Struktur gibt es keine Unterschiede zwischen Amphoterin und HMGB1. Das membranständige HMGB1 auf den Thrombozyten fördert dabei die Bindung zwischen Thrombozyten, auch in Abwesenheit von zweiwertigen Kationen wie Calcium. Die Autoren äußerten den Verdacht, dass es hierbei zu einer Veränderung der Struktur des Zytoskeletts komme (Rouhiainen *et al.* 2000).

In einer weiteren Studie zu den extrazellulären Funktionen von HMGB1 konnte gezeigt werden, dass es ebenfalls als endogenes Pyrogen den Anstieg der Körpertemperatur induziert. In dieser Arbeit wurde jedoch rekombinantes HMGB1 direkt in die Hirnventrikel von Mäusen injiziert (Agnello *et al.* 2002).

Insgesamt werden die Eigenschaften von extrazellulärem HMGB1 als chemotaktives Molekül und proinflammatorisches Zytokin als besonders relevant eingeschätzt. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Präsenz von extrazellulärem HMGB1 darüber entscheiden kann, ob induzierte Krankheitsverläufe aufgrund einer überschießenden Entzündungsreaktion tödlich endeten oder die Tiere überlebten (Andersson und Tracey 2011; Andersson und Tracey 2003).

1.5.3.4 Interaktion von HMGB1 mit membranständigen Rezeptoren

Im extrazellulären Milieu funktioniert HMGB1 als DAMP (van Zoelen *et al.* 2009). Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass die Bindung an die TLR2/4, welche vermehrt auf Makrophagen und neutrophilen Granulozyten exprimiert sind, zu einer Erhöhung von Zytokinen wie TNF α , IL6 oder IL8 im extrazellulären Raum führt. HMGB1 hat dabei eine besonders hohe Affinität zum TLR4. Hierbei aktiviert HMGB1 eine ähnliche, jedoch nicht identische Signalkaskade wie LPS an den Toll-like-Rezeptoren (Park *et al.* 2004).

Der RAGE wird in verschiedenen Studien bei der Aktivierung des Immunsystems durch HMGB1 als Zielstruktur unterschiedlich relevant eingeschätzt. Der RAGE soll jedoch in Abwesenheit eines chronisch-entzündlichen Stimulus weniger auf den Körperzellen exprimiert werden und erst durch vermehrtes Vorliegen seiner Liganden über einen gewissen Zeitraum an die Zellmembran gebunden werden (Hudson und Lippman 2018). Neben den Immunzellen scheint der RAGE HMGB1 besonders im Nervengewebe und in neoplastischen Geweben als Bindungsstelle zu dienen (Hori *et al.* 1995; Huttunen *et al.* 2002).

Insgesamt konnte in verschiedenen Knockout-Modellen gezeigt werden, dass keiner der oben genannten drei Rezeptoren unabdingbar für einen zellulären Effekt von HMGB1 war. Daraus folgend begründete sich die Vermutung, dass noch weitere Membranrezeptoren existieren müssen (van Zoelen *et al.* 2009; Park *et al.* 2004). Hier sei beispielhaft der TLR9 genannt. Bei der Bindung von extrazellulärem HMGB1 an diesen vorwiegend auf Immunzellen vorkommenden Rezeptoren, kommt es zu einer schnellen Produktion und Ausschüttung von Zytokinen (Ivanov *et al.* 2007). Außerdem zeigen Daten, dass HMGB1 im extrazellulären Raum mit CXC-Liganden-12 einen Heterokomplex bildet und mit dem CXC-Rezeptor-4 in Interaktion tritt. Dabei vermittelt der Heterokomplex, wie oben beschrieben, eine chemotaktive Funktion (Venereau *et al.* 2013).

1.5.4 HMGB1 als Treiber der sterilen Inflammation bei Leberzirrhose

Chronische Lebererkrankungen verschiedener Ursache, einschließlich Entzündungsprozessen ohne Beteiligung von Pathogenen, führen zu einer fortschreitenden Schädigung und einem Verlust von Hepatozyten (Kubes und Mehal 2012). Der Schaden ist begleitet von der Freisetzung von DAMPs, wie HMGB1. HMGB1 dient, wie zuvor beschrieben, als Signal für eine Immunantwort. Es bindet an spezifische Rezeptoren, wie

beispielsweise den TLR2, den TLR4 und den RAGE (Albayrak *et al.* 2010), die wiederum in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten die Transkription sowie die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen stimulieren. Außerdem erleichtert extrazelluläres HMGB1 die Migration weiterer Entzündungszellen in das geschädigte Gewebe (Fiuza *et al.* 2003). Diese Zytokine, wie zum Beispiel TNF α , IL1 oder IL6, spielen eine zentrale Rolle bei der Auslösung von Entzündungsreaktionen im Körper. Sie verstärken unter anderem durch ihre chemotaktische Funktion die Migration weiterer Zellen des Immunsystems und initiieren in Leukozyten das Freisetzen von entzündungsfördernden sowie zellschädigenden Mediatoren (Albillos *et al.* 2022; Park *et al.* 2004). Darüber hinaus haben Untersuchungen gezeigt, dass HMGB1 auch den bindegewebigen Umbau der Leber begünstigt, was zur Bildung von fibrotischem Gewebe und letztendlich zur Leberfibrose führt (Li, Gao und Li 2014).

HMGB1 ist bei sterilen Inflammationen von entscheidender Bedeutung, um eine entzündliche Reaktion des Körpers anzustoßen. Neben HMGB1 konnten auch andere DAMPs als Treiber einer sterilen Entzündung im Verlauf einer Leberzirrhose identifiziert werden. So konnte beispielsweise für die Proteine Cyclophilin A oder Glycoprotein-96 (gp96) in experimentellen Studien gezeigt werden, dass diese die Entzündung im Rahmen eines Leberversagens verstärken. Die Autoren schlussfolgerten, dass DAMPs einen wichtigen Beitrag zu dem Fortschreiten der Leberschäden und der damit verbundenen Entzündung leisten (Dear *et al.* 2011; Guan *et al.* 2020).

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der portalen Hypertension auf die systemische Freisetzung des Damage-Associated Molecular Pattern HMGB1 bei Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen. Basierend auf publizierten Studien ist HMGB1 als proinflammatorisches und profibrotisches Molekül bekannt, das bei Gewebeschädigung aus hepatischen Zellen freigesetzt wird und sterile Inflamationsprozesse einleitet oder verstärkt (Venereau *et al.* 2013; Andersson und Tracey 2011). Die zentrale Hypothese dieser Arbeit ist, dass die portale Hypertension, unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der Leberzirrhose, die Freisetzung von HMGB1 begünstigt und dadurch entzündliche und fibrotische Prozesse verstärkt, die zum Fortschreiten der Erkrankung beitragen. Es wird erwartet, dass eine Reduktion des portalen Drucks durch die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts mit einer Abnahme der HMGB1-Plasmakonzentration einhergeht. Um diese Hypothese zu

überprüfen, werden die HMGB1-Spiegel in verschiedenen Stadien der Leberzirrhose bestimmt, die Auswirkung der TIPS-Implantation auf den systemischen HMGB1-Spiegel analysiert und potenzielle Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankung sowie Komorbiditäten wie Alkoholabusus und Diabetes mellitus Typ II untersucht. Zur Identifikation der Sezernierungsquelle von HMGB1 werden Blutproben aus verschiedenen vaskulären Kompartimenten, der Lebervene, Pfortader und Cubitalvene, vergleichend analysiert, um Rückschlüsse auf die beteiligten Organsysteme bei der Freisetzung ziehen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Probengewinnung in ambulanter oder stationärer Behandlung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). Die Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose haben alle als therapeutische Maßnahme einen transjugulären intrahepatischen portovenösen Shunt (TIPS) bekommen. Dieser Eingriff war die Grundvoraussetzung für die Zugehörigkeit zu der Kohorte der dekompensierten Leberzirrhosen. Patienten mit einem Budd-Chiari-Syndrom wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Gleiches galt für Patienten mit einer akuten Infektion, da eine Verzerrung durch den Anstieg von HMGB1 aufgrund eines akuten Entzündungsgeschehens vermieden werden sollte. Dies betraf auch aktive virale Hepatitiden. Ebenso wurden Patienten mit einem bekannten Malignom ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde die zugrundeliegende Ätiologie der Leberzirrhose zwar erfasst, hatte jedoch keinen Einfluss auf den Einschluss in die Studie. Für den Einschluss in die Patientenkohorte mit einer kompensierten Zirrhose musste zunächst die Diagnose gesichert sein. Hierfür wurden neben der Patientenanamnese die Blutparameter, die Abdomensonografie, die Leber-Elastografie sowie Leberbiopsien berücksichtigt. Außerdem durften keine der folgenden Komplikationen einer Leberzirrhose aufgetreten sein:

- klinisch relevante Aszitesformation
- spontan bakterielle Peritonitis
- Ösophagusvarizenblutung
- hepatozelluläres Karzinom
- hepatorenales Syndrom
- hepatische Enzephalopathie

Alle Patienten, unabhängig ihrer Kohortenzugehörigkeit, waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über achtzehn Jahre alt. Jeder Studienteilnehmer wurde im Vorfeld über das Studienvorhaben ärztlich aufgeklärt und unterschrieb eine Einwilligungserklärung.

2.2 Materialien, Datenerfassung und Probengewinnung

Zunächst wurden anamnestisch und unter Zuhilfenahme bereits vorhandener Patientenunterlagen relevante Daten erhoben. Diese Daten umfassten die Größe des

Patienten, das aktuelle Gewicht, den Body Mass Index (BMI), das Alter und das Geschlecht. In Bezug auf die Leberzirrhose wurden die Patienten hinsichtlich des Datums der Erstdiagnose, der Genese der Zirrhose und ihres aktuellen Alkoholkonsums befragt. Außerdem wurde erfasst, ob bereits Komplikationen im Zusammenhang mit der Leberzirrhose wie Ösophagusvarizen, gastrointestinale Blutungen, eine spontan-bakterielle Peritonitis, ein hepatorenales Syndrom, eine hepatische Enzephalopathie oder Aszites vorlagen. Bei Patienten mit bestehender Aszitesbildung wurden Angaben zur Notwendigkeit einer Parazentese, dem Zeitpunkt der ersten Punktion sowie zur aktuellen Punktionsfrequenz erhoben.

Bei dem Studieneinschluss wurde allen Studienteilnehmern über eine Cubitalvene Blut abgenommen. Bei dem dekompensierten Kollektiv erfolgte dies vor dem TIPS-Eingriff. Im Rahmen der Studie wurde die erste Blutprobe aus einer Cubitalvene (CV) als Baseline (BL) bezeichnet.

Die Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose wurden in den TIPS-Eingriff begleitet. Während des Eingriffs wurde durch einen Radiologen mit Hilfe eines Katheters, der in der Lebervene (LV) des Patienten lag, Blut gewonnen. Dies geschah vor der Punktion des Lebergewebes zur Anlage des TIPS. Nachdem eine Verbindung von der Lebervene zur Pfortader (PfA) geschaffen war, wurde vor der Dilatation des Stichkanals über einen Katheter Blut aus der Pfortader gewonnen. So konnte eine Blutvermischung der beiden Kompartimente weitestgehend vermieden werden.

Nach der Entlassung wurden die Patienten mit einem TIPS (dekompensiert) über das Ambulanzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf weiter betreut. Bei der kompensierten Kohorte erfolgte keine weitere Blutentnahme. Einen Monat nach dem Eingriff wurden die Patienten erstmalig zur Nachkontrolle eingeladen. Im Zuge dieser Untersuchung wurde den Patienten Blut abgenommen. Diese Proben aus einer Cubitalvene der ersten ambulanten Nachuntersuchung der TIPS-Patienten wurden im Studiensetting als short follow-up (SFU) bezeichnet. Da es oftmals Abweichungen von der nach einem Monat angesetzten Nachkontrolle gab, wurde der Zeitrahmen für das SFU zwischen drei Wochen und drei Monaten nach dem Eingriff definiert.

Als weiterer Zeitpunkt wurde das long follow-up (LFU) definiert. Dieser Termin war an einen weiteren Nachsorgetermin der Patienten geknüpft und musste mindestens drei Monate nach dem TIPS-Eingriff liegen. Auch hier erfolgte eine Blutentnahme aus einer Cubitalvene. Zusätzlich zu der Blutentnahme wurden die Patienten im Rahmen der

ärztlichen Betreuung über ihr körperliches Befinden, Verschlechterungen oder Verbesserungen im Hinblick auf Komplikationen der Leberzirrhose und den TIPS befragt sowie untersucht.

Alle Patientendaten wurden nach Studieneinschluss pseudonymisiert und nach den rechtlichen Auflagen des Datenschutzes verwaltet.

2.3 Probenanalyse

Von den gewonnenen Monovetten wurde ein Teil in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf geschickt und verarbeitet.

Das Zentrallabor bestimmte folgende Parameter in den Blutproben:

- HbA1c
- Bilirubin gesamt
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
- Gamma-Glutamyltransferase (γ GT)
- Alkalische Phosphatase
- Albumin
- Thrombozyten
- International Normalized Ratio (INR)
- Fibrinogen
- Serum- Na^+
- Serum- K^+
- Kreatinin
- C-reaktives Protein (CRP)
- Leukozytenanzahl

Die restlichen Monovetten wurden eigenständig im Labor verarbeitet. Dies gilt sowohl für die Blutproben der Baseline, für das short follow-up- und long follow-up-Blut als auch für das während des TIPS-Eingriffs gewonnene Blut.

Bis zur Verarbeitung wurden die Monovetten bei 4 °C gelagert. Die Weiterverarbeitung erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach der Gewinnung.

Die ETDA-Monovetten wurden für die Gewinnung von Plasma zunächst bei Raumtemperatur (20 °C) für 5 Minuten bei 400 G mit maximaler Beschleunigung und Bremskraft zentrifugiert. Hierfür wurde die Eppendorf-5810R-Zentrifuge verwendet.

Von dem Plasmaüberstand wurden Aliquots mit maximal 1 ml Plasma erstellt. Die Aliquots wurden unmittelbar bei -80 °C bis zur Verwendung eingefroren.

Für die Untersuchung der Konzentration von HMGB1 im Patientenplasma nutzten wir den HMGB1-Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) der Firma IBL International GmbH (Referenznummer: ST51011). Die Aliquots des Patientenplasmas wurden in einem Eisbad aufgetaut und invertiert. Für das weitere Vorgehen wurde strikt das Protokoll des oben aufgeführten ELISAs befolgt. Dabei wurde die Arbeitsanweisung für den „normalen Bereich“ verwendet und die Proben nicht mit der beigelegten Pufferlösung verdünnt. Die ELISA-Platten wurden bei 37 °C für 22 Stunden inkubiert. Eine Doppelbestimmung wurde nicht durchgeführt, da nach einem Testlauf nahezu keine Abweichung zwischen zwei gleichen Proben in unterschiedlichen Wells festzustellen war.

2.4 Bildung der Test-Kohorten

Die Kohorten der dekompenzierten und kompensierten Zirrhose-Patienten wurden, wie im Punkt 2.1 beschrieben, gebildet. Zusätzlich wurden die dekompenzierten Patienten der Untergruppe der Responder oder non-Responder zugeteilt. Die TIPS-Patienten galten als non-Responder, sofern therapeutische Aszitespunktionen länger als drei Monate nach dem Eingriff notwendig waren oder die Patienten innerhalb von sechs Monaten nach der TIPS-Anlage verstarben.

Zur Bildung der Subgruppen für den Vergleich der HMGB1-Konzentration im Kontext des Child-Pugh-Stadiums wurde, wie in 1.2.6 beschrieben, der Child-Pugh-Score berechnet. Anschließend wurden die Patienten ihrem zugehörigen Stadium zugeteilt.

Bei der Untersuchung des Einflusses von einem Diabetes mellitus Typ II auf die HMGB1-Konzentration im Baselineblut wurde die Gesamtkohorte aller Patienten untersucht und nach dem Vorliegen der Erkrankung aufgeteilt.

Hinsichtlich der Auswirkung von Alkoholkonsum auf die HMGB1-Konzentration wurde die Gesamtkohorte untersucht und bei der Aufteilung nach Konsum oder keinem Konsum aufgeteilt. Die Menge des Konsums wurde hierbei nicht berücksichtigt.

Bei dem Vergleich der Blutkompartimente (Cubitalvene, Lebervene und Pfortader) wurden ausschließlich jene Proben der Patienten berücksichtigt, bei denen jeweils beide Proben aus den zu vergleichenden Kompartimenten vorlagen. So wurde beispielsweise das Cubitalvenenblut (Baseline) von Patienten, bei denen kein Lebervenen- oder Pfortaderblut vorlag, für den Konzentrationsvergleich dieser beiden

Kompartimente nicht berücksichtigt. Gleiches gilt auch für den Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut innerhalb der dekompensierten Kohorte vor und nach TIPS-Intervention im zeitlichen Verlauf.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studiendaten wurde mittels IBM SPSS Statistics (Version 29) durchgeführt. Dabei wurde für den statistischen Vergleich der HMGB1-Konzentrationen zweier unabhängiger Stichproben mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test gerechnet, da innerhalb der Datensätze keine Normalverteilung vorlag. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) zwischen der kompensierten und dekompensierten Kohorte sowie den Vergleich der HMGB1-Konzentration innerhalb der dekompensierten Kohorte im Kontext des Child-Pugh-Scores im Cubitalvenenblut (Baseline) verwendet. Außerdem fand dieser mathematische Test Anwendung für den Vergleich des klinischen Ansprechens nach TIPS-Intervention (Responder vs. non-Responder) innerhalb der dekompensierten Kohorte, den Vergleich der HMGB1-Konzentration der kompensierten und dekompensierten (postinterventionell) Kohorte im Cubitalvenenblut, den Vergleich der HMGB1-Konzentration bei Patienten mit einer äthyltoxischen Genese der Leberzirrhose gegenüber anderen Ätiologien, den Vergleich der HMGB1-Konzentration bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II gegenüber der Diabetes-gesunden Kohorte, den Vergleich von Alkohol konsumierenden Patienten mit abstinenten Patienten sowie den Vergleich der HMGB1-Konzentration zwischen beiden Geschlechtern.

Für die statistische Untersuchung der HMGB1-Konzentrationen zweier gepaarter Stichproben wurde der Wilcoxon-Test genutzt, denn auch hier lag keine Normalverteilung innerhalb der Datensätze vor. Dies betraf die Vergleiche der HMGB1-Konzentration zwischen dem Cubitalvenen-, Lebervenen- und Pfortaderblut innerhalb der dekompensierten Kohorte. Es fanden Einzelvergleiche zwischen zwei Messgruppen statt. Darüber hinaus wurde dieser Test für den Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut vor und nach Intervention (im zeitlichen Verlauf) innerhalb der dekompensierten Kohorte eingesetzt. Dabei wurden die Konzentrationsunterschiede zwischen Baseline- und short follow-up-Blut und Baseline- und long follow-up-Blut separat untersucht.

Für die Berechnung der Korrelation zwischen der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) und dem Alter sowie der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) und dem Lebervenenverschlussdruck wurde die Spearman-Rho-Formel verwendet, da keine Normalverteilung innerhalb der Datensätze vorlag.

Zusätzlich zu den nichtparametrischen Tests und der Korrelationsberechnung wurden deskriptive Werte wie der Mittelwert, der Median sowie die 25. und 75. Quartile ermittelt.

2.6 Erklärung zum Vorliegen von Genehmigung und Einverständniserklärung

Das Studienvorhaben wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Prüfnummer: PV5727). Die Patienten wurden ärztlich über das Ziel der Studie und mögliche Komplikationen aufgeklärt und haben eine Einwilligungserklärung unterschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Studienverlauf und Patientencharakteristika

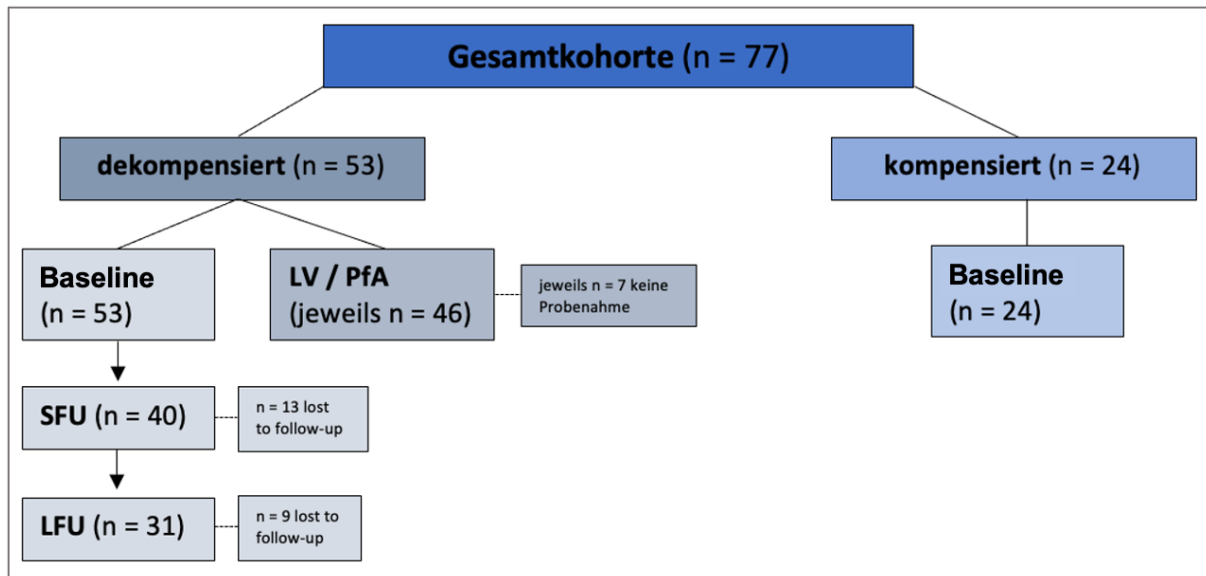


Abbildung 3: Studienverlauf.

Das abgebildete Flussdiagramm zeigt die Aufteilung der Gesamtkohorte in eine kompensierte sowie eine dekompensierte Gruppe. Bei der dekompensierten Kohorte sind zusätzlich zu der bei Studieneinschluss durchgeführten Blutentnahme aus einer Cubitalvene (Baseline) weitere Blutproben aus der Lebervene (LV) und Pfortader (PfA) erfolgt. Außerdem wurde dieser Kohorte im zeitlichen Verlauf erneut Cubitalvenenblut entnommen (SFU und LFU). Bei 7 Patienten der dekompensierten Kohorte konnte jeweils kein Blut aus der Pfortader und der Lebervene gewonnen werden. Gegenüber dem Studieneinschluss konnten im short follow-up (SFU) nur bei 40 Studienteilnehmern Blutproben gewonnen werden. Von 13 Patienten liegt keine Probe dieses Zeitpunktes vor. Im long follow-up (LFU) konnte bei 31 Patienten eine Blutentnahme durchgeführt werden.

Abkürzungen: LV = Lebervene; PfA = Pfortader; SFU = short follow-up; LFU = long follow-up.

Charakteristika		Einheit
Anzahl gesamt männlich weiblich		n = 77 (100 %) n = 47 (61 %) n = 30 (39 %)
Alter	Median Range	60,0 Jahre (54,0; 66,0) 34 - 82 Jahre
BMI	Median Range	26,3 kg/m ² (22,1; 29,3) 14,9 - 36,9 kg/m ²
Ätiologie der Leberzirrhose äthyltoxisch NASH äthyltoxisch/viral AIH viral kryptogen		n = 54 (70,1 %) n = 8 (10,4 %) n = 3 (3,9 %) n = 2 (2,6 %) n = 1 (1,3 %) n = 9 (11,7 %)
Stadium der Leberzirrhose kompensiert /dekompensiert Child-Pugh-Stadium Child A Child B Child C		n = 24 (31,2 %) / n = 53 (68,8 %) n = 13 (16,9 %) (13 komp.) n = 51 (66,2 %) (11 komp. / 40 dekomp.) n = 13 (16,9 %) (13 dekomp.)
HMGB1-Plasmakonzentration <u>kompensiert</u> Baseline (n = 24)		Median Range 20,9 ng/ml (6,4; 38,4 ng/ml) 0,85 - 96,8 ng/ml
<u>dekompensiert</u> Baseline (n = 53)		Median Range 12,9 ng/ml (6,4; 26,4 ng/ml) 2,39 - 126 ng/ml
Lebervene (n = 46)		Median Range 29,5 ng/ml (14,5; 53,4 ng/ml) 3,95 - 145 ng/ml
Pfortader (n = 46)		Median Range 33,7 ng/ml (12,3; 51,3 ng/ml) 3,68 - 133 ng/ml
short follow-up (n = 40)		Median Range 21,2 ng/ml (10,1; 42,9 ng/ml) 2,80 - 128 ng/ml
long follow-up (n = 31)		Median Range 23,3 ng/ml (9,0; 52,9 ng/ml) 3,20 - 113 ng/ml

Tabelle 3: Patientencharakteristika.

Abkürzungen: NASH = nichtalkoholische Steatohepatitis; AIH = Autoimmunhepatitis; komp. = kompensierte Kohorte; dekomp. = dekompensierte Kohorte.

3.2 HMGB1-Konzentration in verschiedenen Stadien der Leberzirrhose

3.2.1 HMGB1-Konzentration im Vergleich zwischen dekomensierter und kompensierter Kohorte

Bei dem Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) zwischen der Kohorte mit dekomensierter Leberzirrhose und der Kohorte mit kompensierter Leberzirrhose war die Konzentration innerhalb der kompensierten Kohorte (n = 24) im Median mit 20,9 ng/ml (6,4; 38,4 ng/ml) höher als in der Vergleichsgruppe. In der dekomensierten Patientenkohorte (n = 53) wurde ein Median von 12,9 ng/ml (6,4; 26,4 ng/ml) gemessen. Dieses Ergebnis ist in der untenstehenden Abbildung 4 dargestellt. Der hier festgestellte Unterschied der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) zwischen der kompensierten und der dekomensierten Patientengruppe ist statistisch nicht signifikant (p = 0,403; KI 95 %). Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

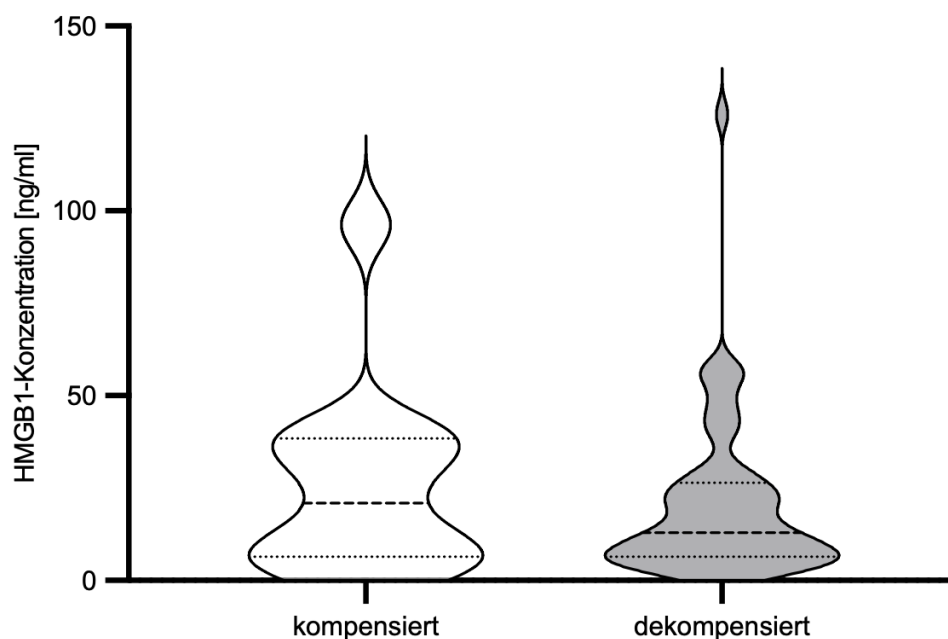


Abbildung 4: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) zwischen kompensierter und dekomensierter Kohorte.

Die Abbildung zeigt die im Cubitalvenenblut vor TIPS-Intervention (Baseline) gemessenen HMGB1-Konzentrationen der kompensierten und dekomensierten Patientenkohorte. Dabei stellt die gestrichelte Linie den Median und die gepunkteten Linien jeweils die 25. und 75. Quartile dar.

3.2.2 HMGB1-Konzentration im Kontext des Child-Pugh-Stadiums

Im Rahmen dieser Studie wurde bei allen Patienten das Child-Pugh-Stadium (CPS) bestimmt. Dabei konnten, wie in Tabelle 3 ersichtlich, 13 Studienteilnehmer dem CPS A zugeteilt werden. Alle Patienten des Stadiums A sind der kompensierten Kohorte

zugehörig. In das CPS B fielen insgesamt 51 Patienten. Davon stammten 11 Patienten aus der kompensierten und 40 Patienten aus der dekompenzierten Kohorte. Dem CPS C konnten insgesamt 13 Patienten zugeteilt werden, die allesamt aus der dekompenzierten Kohorte stammen.

Die HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) betrug bei den Patienten mit einem CPS A ($n = 13$) im Median 29,3 ng/ml (6,2; 39,4 ng/ml) und bei den Patienten mit einem CPS B ($n = 51$) im Median 16,8 ng/ml (6,4; 28,6 ng/ml). Bei den Patienten, die dem Child-Pugh-Stadium C ($n = 13$) zugeteilt werden konnten, lag der Median bei 10,4 ng/ml (4,8; 20,7 ng/ml). Der Unterschied zwischen den HMGB1-Plasmakonzentrationen der drei Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p_{A/B} = 0,646$; $p_{A/C} = 0,390$; $p_{B/C} = 0,214$; 95 % KI). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 5 veranschaulicht. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests in Einzeltestungen.

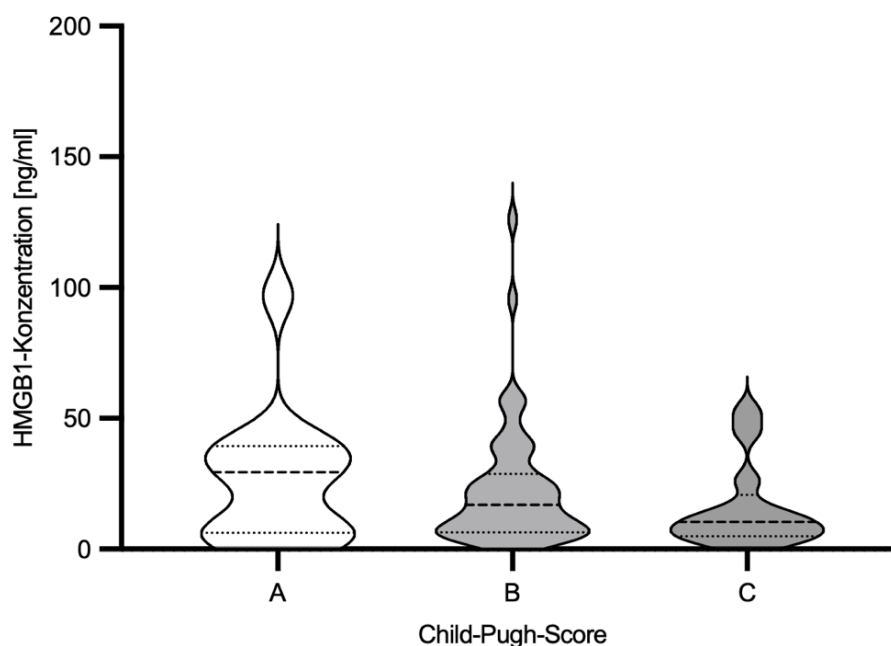


Abbildung 5: Vergleich der HMGB1-Konzentrationen im Cubitalvenenblut (Baseline) nach Child-Pugh-Stadium.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde, basierend auf klinischen und laborchemischen Kriterien, einem Child-Pugh-Stadium (CPS) zugeordnet. Die Abbildung zeigt den Vergleich der HMGB1-Plasmakonzentrationen im Cubitalvenenblut (Baseline) zwischen den drei Gruppen CPS A, B und C. Dabei stellt die gestrichelte Linie den Median und die gepunkteten Linien jeweils die 25. und 75. Quartile dar.

3.3 HMGB1-Konzentration im Vergleich zwischen Cubitalvenenblut (Baseline), Lebervenen- und Pfortaderblut innerhalb der dekompenzierten Kohorte

Innerhalb der dekompenzierten Patientenkohorte ließ sich bei einem Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut gegenüber der Konzentration im Lebervenen- und Pfortaderblut ein signifikanter Unterschied feststellen. Dabei lag, wie in Abbildung 6 ersichtlich, die HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut ($n = 46$) im Median bei 13,0 ng/ml (6,4; 26,4 ng/ml). Im Lebervenenblut ($n = 46$) lag der Median bei 29,2 ng/ml (14,5; 53,4 ng/ml) und im Pfortaderblut ($n = 46$) bei 33,7 ng/ml (12,3; 51,3 ng/ml). Das Signifikanzniveau, das mittels des Wilcoxon-Tests ermittelt wurde, lag bei dem Vergleich zwischen Cubitalvenen- und Lebervenenblut bei $p < 0,001$ (KI 95 %) und zwischen Cubitalvenen- und Pfortaderblut bei $p = 0,002$ (KI 95 %). Hierbei wurden Einzeltestungen durchgeführt. Der gemessene Unterschied der HMGB1-Konzentration zwischen Lebervenen- und Pfortaderblut war statistisch nicht signifikant ($p = 0,961$; KI 95 %).

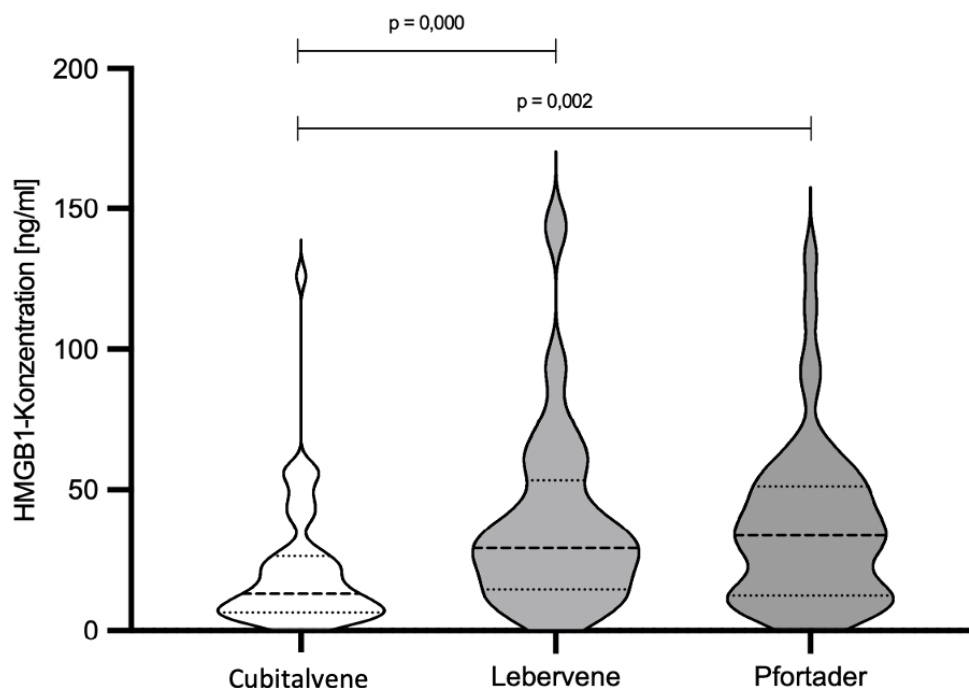


Abbildung 6: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenen- (Baseline), Lebervenen- und Pfortaderblut innerhalb der dekompenzierten Kohorte.

Die Abbildung stellt den Vergleich der HMGB1-Konzentration zwischen den Blutkompartimenten Cubitalvene (Baseline), Lebervene und Pfortader dar. Dabei stellt die gestrichelte Linie den Median und die gepunkteten Linien jeweils die 25. und 75. Quartile dar. Sowohl zwischen Cubitalvenen- und Lebervenenblut als auch zwischen Cubitalvenen- und Pfortaderblut wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. Verwendet wurde hierzu der Wilcoxon-Test in Einzeltestungen.

3.4 HMGB1-Konzentration im Vergleich des klinischen Ansprechens nach TIPS-Intervention (Responder vs. non-Responder).

Bei der Bestimmung der HMGB1-Konzentration im Patientenblut zeigten sich im Vergleich zwischen den zwei Kohorten, die entsprechend dem klinischen Ansprechen auf den TIPS-Eingriff in Responder und non-Responder unterteilt wurden, im Median höhere Konzentrationen bei den non-Respondern. Dies betrifft sowohl das Cubitalvenenblut (Baseline), das Lebervenen- als auch das Pfortaderblut und ist in Abbildung 7 veranschaulicht. Im Cubitalvenenblut lag die HMGB1-Konzentration bei den Respondern ($n = 36$) im Median bei 11,9 ng/ml (6,0; 23,1 ng/ml), bei den non-Respondern ($n = 17$) im Median bei 15,2 ng/ml (10,5; 43,5 ng/ml). In der Kohorte der Responder betrug die Konzentration von HMGB1 im Lebervenenblut im Median 26,1 ng/ml (12,8; 47,3 ng/ml) und bei den non-Respondern ($n = 15$) im Median 37,8 ng/ml (23,1; 60,9 ng/ml). Im Pfortaderblut lag die HMGB1-Konzentration der Responder ($n = 31$) im Median bei 28,8 ng/ml (12,0; 53,2 ng/ml) und der non-Responder ($n = 15$) im Median bei 37,8 ng/ml (28,2; 60,0 ng/ml). Die hier gemessenen Konzentrationsunterschiede von HMGB1 zwischen der Kohorte der Responder und non-Responder wiesen keine statistische Signifikanz auf (Cubitalvene: $p = 0,142$; Lebervene: $p = 0,089$; Pfortader: $p = 0,419$; KI 95 %). Die Berechnung der Signifikanzniveaus erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

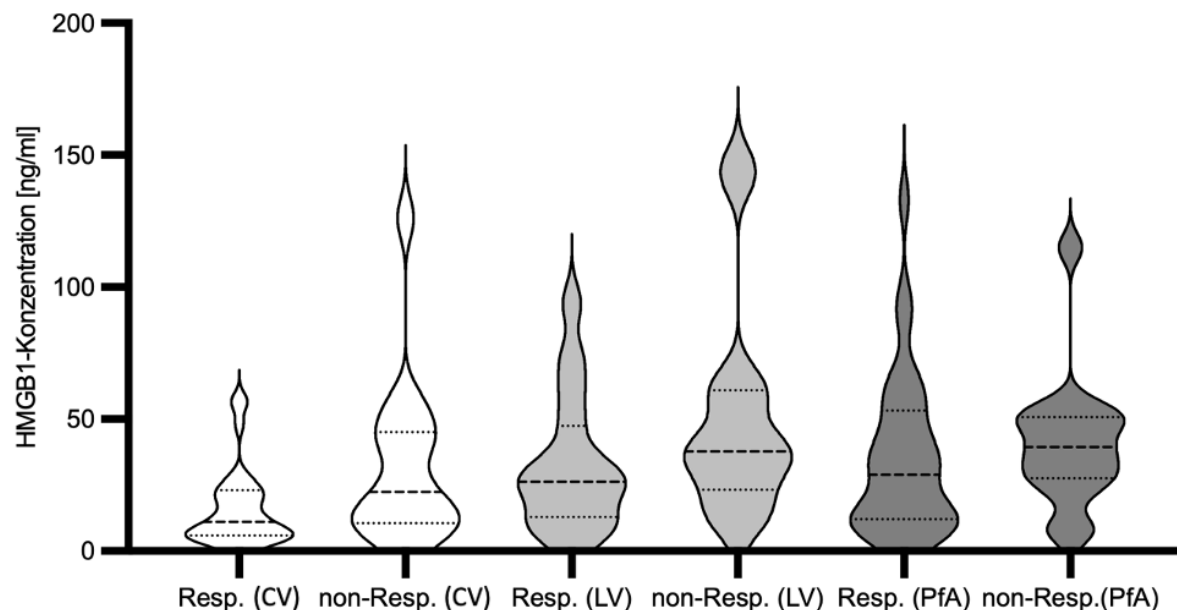


Abbildung 7: Vergleich der HMGB1-Konzentrationen im Cubitalvenenblut (Baseline), Leber-venen- und Pfortaderblut nach dem klinischen Ansprechen auf die TIPS-Intervention.

Die Abbildung zeigt die HMGB1-Konzentrationen in Cubitalvene (Baseline), Lebervene und Pfortader, getrennt nach Respondern und non-Respondern nach dem TIPS-Eingriff. Es sind jeweils die untersuchten Kompartimente im direkten Vergleich nebeneinander abgebildet und farblich einheitlich dargestellt. Die gestrichelte Linie markiert den Median und die gepunkteten Linien jeweils die 25. und 75. Quartile.

Abkürzungen: Resp. = Responder; non-Resp. = non-Responder; CV = Cubitalvene; LV = Leber-vene; PfA = Pfortader

3.5 HMGB1-Konzentration im zeitlichen Verlauf nach TIPS-Intervention

3.5.1 HMGB1-Konzentration im zeitlichen Verlauf innerhalb des dekompen- sierten Patientenkollektivs

Die HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut innerhalb des dekompen- sierten Pati- entenkollektivs wurde im zeitlichen Verlauf untersucht. Zunächst wurde die HMGB1- Konzentration im Baselineblut mit derjenigen im short follow-up-Blut verglichen, das innerhalb von drei Wochen bis drei Monaten nach der TIPS-Intervention entnommen wurde. Im Baselineblut (n = 40) lag die Konzentration im Median bei 12,28 ng/ml (6,4; 23,3 ng/ml) und im short follow-up-Blut (n = 40) im Median bei 21,2 ng/ml (10,1; 42,9 ng/ml). Dies ist in Abbildung 8 dargestellt. Der Konzentrationsunterschied war statistisch signifikant (p = 0,013; KI 95 %). Zur Berechnung des Signifikanzniveaus wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

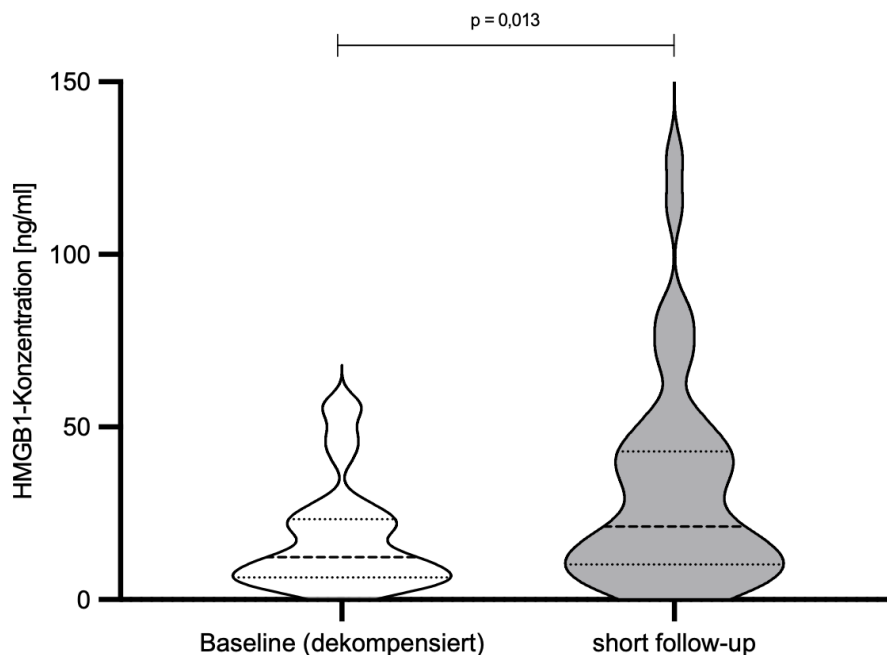


Abbildung 8: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut im zeitlichen Verlauf zwischen Baseline und dem short follow-up (>21 Tagen).

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der HMGB1-Konzentration, gemessen in Cubitalvenenblut und vergleicht die Baseline-Werte mit denen des short follow-up, das zwischen einundzwanzig Tagen und drei Monaten nach der Intervention entnommen wurde. Die gestrichelte Linie markiert den Median und die gepunkteten Linien jeweils die 25. und 75. Quartile. Zwischen beiden Messgruppen konnte mittels Wilcoxon-Tests ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Wie die Abbildung 9 zeigt, ergab auch der Vergleich der HMGB1-Konzentration im Baselineblut gegenüber dem long follow-up-Blut, das frühestens drei Monate nach TIPS-Intervention gewonnen wurde, einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,027$; KI 95 %). Zur Berechnung des Signifikanzniveaus wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Dabei lag die Konzentration im Baselineblut ($n = 31$) im Median bei 12,8 ng/ml (6,4; 26,7 ng/ml). Im Blut aus dem long follow-up ($n = 31$) lag die HMGB1-Konzentration im Median bei 23,3 ng/ml (9,0; 52,9 ng/ml).

Bei dem Vergleich der HMGB1-Konzentrationen der Proben, die nach dem TIPS-Eingriff gewonnen wurden (short follow-up und long follow-up), zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,501$; KI 95 %). Zur Berechnung des Signifikanzniveaus wurde ebenfalls der Wilcoxon-Test verwendet. Hierbei lag die Konzentration der short follow-up-Proben ($n = 27$) im Median bei 18,1 ng/ml (8,7; 41,0 ng/ml) und die HMGB1-

Konzentration der long follow-up-Proben (n = 27) im Median bei 24,3 ng/ml (11,3; 68,9 ng/ml).

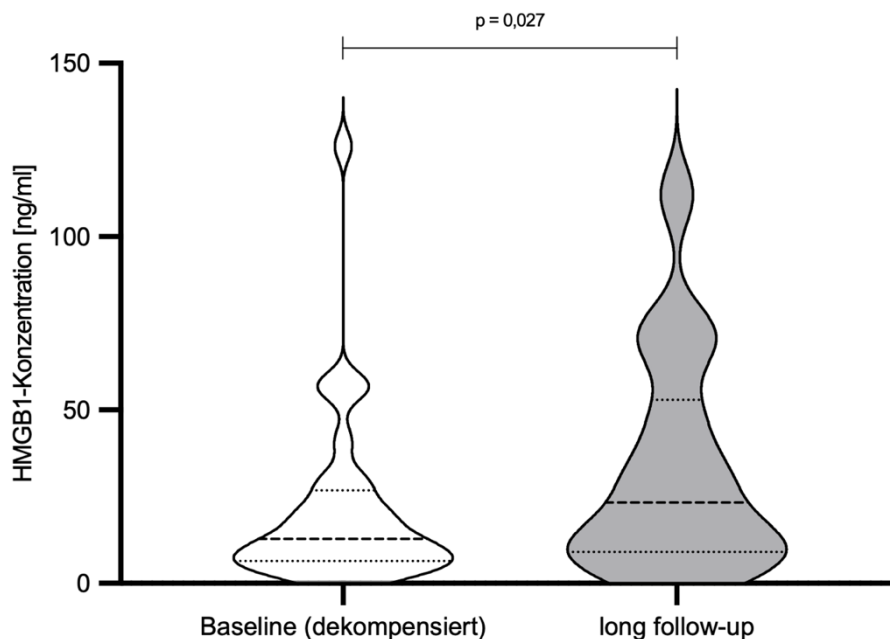


Abbildung 9: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut im zeitlichen Verlauf zwischen Baseline und dem long follow-up (>3 Monate).

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der HMGB1-Konzentration, gemessen im Cubitalvenenblut, und vergleicht die Werte zur Baseline mit denen des long follow-up-Bluts, das frühestens drei Monate nach der Intervention entnommen wurde. Die gestrichelte Linie markiert den Median und die gepunkteten Linien jeweils die 25. und 75. Quartile. Zwischen beiden Messgruppen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied mittels Wilcoxon-Tests festgestellt werden.

3.5.2 HMGB1-Konzentration im Vergleich der kompensierten und dekompen- sierten (postinterventionellen) Kohorte

Im Folgenden wurde die HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut der kompensierten Kohorte mit dem Cubitalvenenblut der dekompen- sierten Kohorte, das nach der TIPS-Intervention (short follow-up, long follow-up) gewonnen wurde, verglichen. Hierbei lag die Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) der kompensierten Kohorte (n = 24) im Median bei 20,9 ng/ml (6,4; 38,4 ng/ml). Bei der dekompen- sierten Kohorte lag die HMGB1-Konzentration im short follow-up-Blut (n = 40) im Median bei 21,2 ng/ml (10,1; 42,9 ng/ml) und im long follow-up (n = 31) bei 23,3 ng/ml (9,0; 52,9 ng/ml). In beiden Vergleichen, Cubitalvenenblut (Baseline) der kompensierten Kohorte mit dem short follow-up-Blut der dekompen- sierten Patientengruppe und Cubitalvenenblut (Ba- seline) mit dem long follow-up-Blut, konnte keine statistische Signifikanz festgestellt

werden. Dabei lag das Signifikanzniveau bei dem Vergleich zwischen Cubitalvenenblut (Baseline) und short follow-up bei $p = 0,318$ (KI 95 %) und bei dem Vergleich zwischen Cubitalvenenblut (Baseline) und long follow-up bei $p = 0,425$ (KI 95 %). Es wurden Einzeltestungen mittels Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

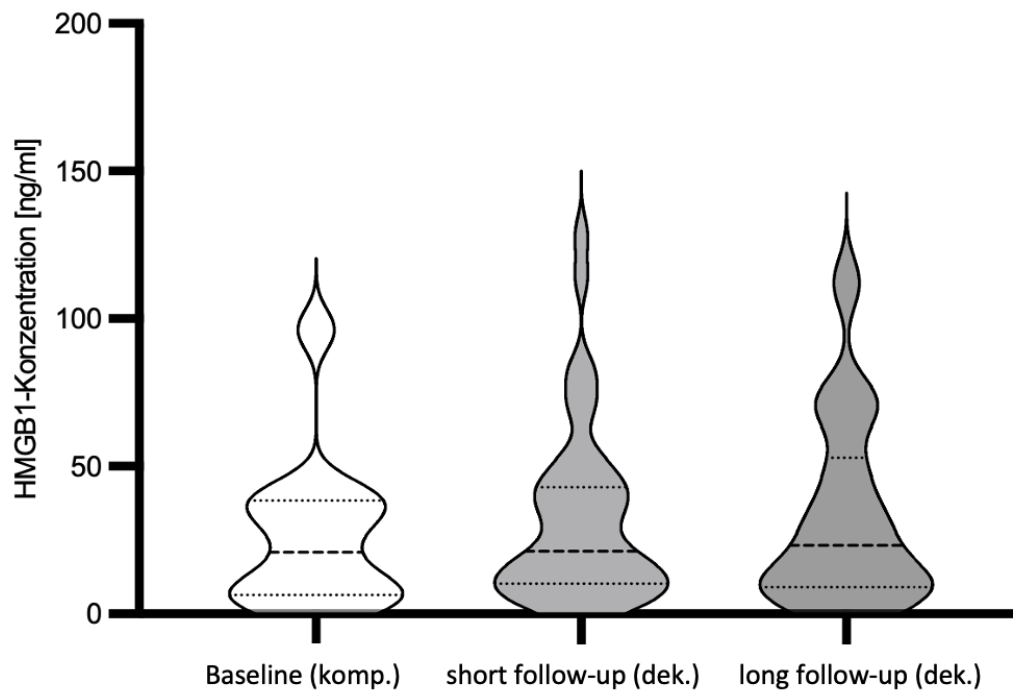


Abbildung 10: Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut der kompensierten Kohorte und der dekompenzierten Kohorte nach TIPS-Intervention.

Die Abbildung zeigt die HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) der kompensierten Kohorte zum Studieneinschluss sowie die Konzentrationen im Cubitalvenenblut der dekompenzierten Kohorte zu zwei postinterventionellen Messzeitpunkten (short und long follow-up). Die gestrichelten Linien markieren den Median und die gepunkteten Linien jeweils die 25. und 75. Quartile. Zwischen den dargestellten Messpunkten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Abkürzungen: komp. = kompensiert; dek. = dekompenziert

Wie im Abschnitt 3.5.1 der Ergebnisse dargestellt, zeigte sich nach der TIPS-Intervention gegenüber dem Baselineblut ein signifikanter Anstieg der medianen HMGB1-Konzentration innerhalb der dekompenzierten Kohorte. Abbildung 10 verdeutlicht, dass die HMGB1-Konzentration an den beiden postinterventionellen Messpunkten im Median vergleichbar mit dem medianen Konzentrationswert im Cubitalvenenblut (Baseline) der kompensierten Kohorte ist oder diesen übersteigt. Wie in Abschnitt 3.2.1 gezeigt, war

die mediane HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) in der kompensierten Kohorte höher als in der dekompenzierten.

3.6 Mögliche Einflussfaktoren auf die HMGB1-Konzentration

3.6.1 Geschlecht

Im Geschlechtervergleich, ohne eine Unterteilung nach dem klinischen Stadium der Leberzirrhose, lag die Konzentration von HMGB1 im Cubitalvenenblut (Baseline) bei den weiblichen Patientinnen ($n = 30$) im Median bei 12,2 ng/ml (6,0; 18,5 ng/ml). Bei den männlichen Patienten ($n = 47$) lag die Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) im Median bei 22,4 ng/ml (6,4; 38,6 ng/ml). Im Lebervenenblut (ausschließlich Patienten der dekompenzierten Kohorte) lag die HMGB1-Konzentration bei den weiblichen Patientinnen ($n = 21$) im Median bei 26,1 ng/ml (13,2; 45,5 ng/ml) und bei den männlichen Patienten ($n = 25$) bei 34,4 ng/ml (22,2; 59,3 ng/ml). Im Gegensatz zum Cubitalvenen- und Lebervenenblut lag die HMGB1-Konzentration im Pfortaderblut (ausschließlich Patienten der dekompenzierten Kohorte) bei dem weiblichen Kollektiv ($n = 21$) im Median bei 34,8 ng/ml (12,1; 58,0 ng/ml) und damit höher als bei den männlichen Patienten ($n = 25$). Hier lag die Konzentration im Median bei 31,8 ng/ml (14,9; 48,9 ng/ml). Für den Unterschied zwischen den gemessenen HMGB1-Konzentrationen in den drei Kompartimenten der weiblichen und männlichen Patienten konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (CV: $p = 0,072$; LV: $p = 0,316$; PfA: $p = 0,574$; KI 95 %). Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

3.6.2 Alter

Um die Beziehung der HMGB1-Konzentration zum Alter der Patienten zu untersuchen, wurde eine mögliche Korrelation des Patientenalters zu der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline), Lebervenen- und Pfortaderblut untersucht. Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation festgestellt werden. Dabei lag der Korrelationskoeffizient des Patientenalters und der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) bei 0,056 ($n_{\text{Alter}} = 77$, $n_{\text{CV}} = 77$; $p = 0,627$, KI 95 %). Der Korrelationskoeffizient des Patientenalters und der Lebervenenblut-Konzentration lag bei 0,229 ($n_{\text{Alter}} = 77$, $n_{\text{LV}} = 46$; $p = 0,126$, KI 95 %) und der Korrelationskoeffizient des Patientenalters und der Pfortaderblut-Konzentration bei 0,089 ($n_{\text{Alter}} = 77$, $n_{\text{PfA}} = 46$;

$p = 0,559$, KI 95 %). Die Korrelation wurde mit Hilfe der Spearman-Rho-Formel errechnet.

3.6.3 Ätiologie

Der Vergleich von Alkohol als Genese der Leberzirrhose gegenüber anderen Ursachen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der HMGB1-Konzentration im Blut ($p = 0,624$; KI 95 %). Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests. Dabei lag die HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) der Kohorte mit einer äthyltoxisch-bedingten Leberzirrhose ($n = 54$) im Median bei 16,0 ng/ml (6,3; 37,9 ng/ml). Die Testkohorte mit anderen Ursachen für eine Leberzirrhose ($n = 23$) zeigte eine niedrigere HMGB1-Konzentration, die im Median bei 12,9 ng/ml (7,6; 25,0 ng/ml) lag.

3.6.4 Alkoholkonsum

Für den Vergleich der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut (Baseline) bei Patienten mit aktivem Alkoholkonsum und ohne bestehenden Konsum wurde die Gesamtkohorte entsprechend befragt und aufgeteilt. Dabei wurde keine Unterscheidung hinsichtlich des Stadiums der Leberzirrhose getroffen. In der Kohorte ohne bestehenden Alkoholkonsum ($n = 68$) zeigte sich eine HMGB1-Konzentration, die im Median bei 13,0 ng/ml (6,4; 30,4 ng/ml) lag. Bei dem Patientenkollektiv, das einen aktiven Alkoholkonsum angab ($n = 8$), lag die HMGB1-Konzentration im Median bei 22,9 ng/ml (9,6; 29,1 ng/ml). Der Unterschied der gemessenen HMGB1-Konzentration zwischen den beiden Patientenkohorten war statistisch nicht signifikant ($p = 0,509$; KI 95 %). Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

3.6.5 Diabetes

Die gesamte Kohorte der Studienteilnehmer wurde hinsichtlich des Vorliegens eines Diabetes mellitus Typ II aufgeteilt. Ferner wurde die Konzentration von HMGB1 im Cubitalvenenblut (Baseline) zwischen den an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten und den gesunden Patienten verglichen. Hierbei lag die Konzentration bei den an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten ($n = 23$) im Median bei 11,7 ng/ml (5,8; 26,7 ng/ml). In der Kohorte der Patienten ohne Diabetes ($n = 54$) lag die Konzentration im Median bei 16,5 ng/ml (6,6; 37,6 ng/ml). Der HMGB1-

Konzentrationsunterschied zwischen der gesunden und der erkrankten Patienten-
gruppe war statistisch nicht signifikant ($p = 0,356$; KI 95 %). Die Berechnung des Sig-
nifikanzniveaus erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

3.6.6 Lebervenenverschlussdruck

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem präinterventionellen Le-
bervenenverschlussdruck (HVPg; eng: Hepatic Venous Pressure Gradient) der TIPS-
Patienten (dekompensierte Kohorte) und den zugehörigen HMGB1-Konzentrationen
im Cubitalvenenblut (Baseline) zeigte sich keine Korrelation. Der Korrelationskoeffi-
zient lag bei 0,059 ($n_{\text{HVPg}} = 43$, $n_{\text{Blut}} = 53$; $p = 0,708$; KI 95 %). Die Korrelation wurde
mit Hilfe der Spearman-Rho-Formel errechnet.

4. Diskussion

Bei HMGB1 handelt es sich um ein im Körper ubiquitär vorkommendes Molekül, welches je nach intra- oder extrazellulärer Lokalisation unterschiedliche Funktionen übernimmt. Intrazellulär beeinflusst HMGB1 gemeinsam mit der Histon-Untereinheit H1 die Struktur der DNS (Colavita *et al.* 2020; Catez *et al.* 2002; Falciola *et al.* 1997). Extrazellulär vermittelt HMGB1 als DAMP eine sterile Entzündungsantwort auf Gewebeschäden, aktiviert Thrombozyten und fördert den fibrotischen Umbau. Dabei ist die Funktion von HMGB1 nicht ausschließlich von der Lokalisation abhängig, auch die chemische Modifikation des Moleküls ist maßgeblich für seine spezifischen Aufgaben (Venereau *et al.* 2012; Mitola *et al.* 2006). Insgesamt wurde das HMGB1-Protein intensiver hinsichtlich seiner Rolle bei akuten Entzündungsgeschehen verschiedener Organsysteme untersucht (Chirico *et al.* 2015; Andersson und Tracey 2003). Weniger untersucht ist jedoch die Rolle von HMGB1 bei chronischen Entzündungsgeschehen, welche beispielsweise in der Leber zu einer Leberzirrhose führen können. Das Ziel dieser Arbeit war es, die HMGB1-Konzentration in unterschiedlichen Krankheitsstadien der Leberzirrhose zu untersuchen, den Gewebeursprung zu identifizieren und insbesondere den Zusammenhang zur portalen Hypertension beziehungsweise dessen Resolution mittels TIPS-Intervention zu charakterisieren.

Im Rahmen dieser Studie wurde bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose die HMGB1-Konzentration in verschiedenen Blutkompartimenten (Cubitalvene vor und nach Intervention, Lebervene, Pfortader) analysiert, um den Ursprung des Proteins im Blut näher einzugrenzen. Es zeigte sich, dass die mediane Konzentration von HMGB1 im Pfortader- und Lebervenenblut signifikant höher lag als im Cubitalvenenblut (Baseline). Die höchsten Werte wurden im Pfortaderblut gemessen. Diese Befunde deuten darauf hin, dass HMGB1 bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose vorrangig aus dem enterohepatischen Kompartiment freigesetzt wird.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Konzentrationen im Pfortader- und Lebervenenblut konnte jedoch nicht festgestellt werden. Zudem ist die gemessene HMGB1-Konzentration im Pfortaderblut kritisch zu bewerten. Die Probenentnahme erfolgte im Rahmen des TIPS-Eingriffs nach Kanülierung des Lebergewebes. Es ist daher nicht auszuschließen, dass durch prozedurbedingte Zellschäden HMGB1 in größerem Maß in den extrazellulären Raum freigesetzt wurde und so die Konzentrationen im Pfortaderblut artifiziell erhöht waren. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass HMGB1 im Nanogrammbereich detektiert wurde. Unter dieser Annahme kann nicht

ausgeschlossen werden denkbar, dass die tatsächliche Konzentration im Lebervenenblut gleich hoch oder höher lag als in der Pfortader.

Insgesamt konnte im Rahmen dieser Arbeit erstmals Evidenz dafür gewonnen werden, dass HMGB1 bei dekompensierter Leberzirrhose überwiegend aus dem enterohepatischen Kompartiment stammt. Da bisher keine Untersuchungen zur HMGB1-Konzentration im Pfortaderblut vorliegen, weder bei Gesunden noch bei Patienten mit Leberzirrhose, ist ein referenzieller Vergleich mit gesunden Personen derzeit nicht möglich. Es ist jedoch bekannt, dass es im Zuge einer Leberzirrhose zu einer Translokation und Vermehrung von Darmbakterien in submukösen Zellschichten der Darmschleimhaut kommt. Das Immunsystem von an einer Leberzirrhose erkrankten Patienten kann diese Verlagerung von Darmbakterien nicht verhindern (Wiest und Garcia-Tsao 2005). Zusätzlich kommt es durch Strukturveränderungen des Darmepithels zu einer erhöhten Permeabilität und es lassen sich bei Patienten mit einer Leberzirrhose vermehrt Lymphozytenansammlungen in der enteralen Schleimhaut vorfinden. Dies könne mit einer Herunterregulation von $\text{INF}\gamma$ und einer daraus folgenden erhöhten Entzündungsaktivität erklärt werden (Inamura *et al.* 2003). HMGB1 wird im Rahmen eines Entzündungsgeschehens nicht nur von nekrotischen Zellen freigesetzt, sondern auch aktiv von Immunzellen sezerniert (Wang *et al.* 1999a). Dementsprechend wäre es denkbar, dass die entzündungsfördernden Veränderungen im Darm von Patienten mit einer Leberzirrhose eine Ursache für erhöhte HMGB1-Blutkonzentrationen in der Pfortader und Lebervene darstellen.

Eine weitere mögliche Erklärung für die erhöhten Werte in der Lebervene und Pfortader gegenüber der peripheren HMGB1-Blutkonzentration, könnte die Druckerhöhung in den prähepatischen, venösen Gefäßen sein. Es könnte diskutiert werden, ob der Druck selbst (als wesentliche Komplikation einer Leberzirrhose) dem Parenchym des Darms und der Leber schadet und einen verstärkten Zelluntergang begünstigt. So konnten Piecha *et al.* zeigen, dass nach der Implantation eines TIPS und damit Senkung des portalen Drucks bei Zirrhosepatienten verschiedene Zelltodmarker signifikant reduzierter Konzentration zu messen waren, trotz persistierender Fibrose (Piecha *et al.* 2025). Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch keine Korrelation zwischen der HMGB1-Konzentration und dem Wedge-Druck, welcher annähernd dem prähepatischen Druck entspricht (Bosch *et al.* 2009). Zudem stellte sich heraus, dass innerhalb der Kohorte der dekompensierten Leberzirrhosen die HMGB1-Konzentration nach dem TIPS-Eingriff stieg. Dabei war die HMGB1-Konzentration in den Blutproben der

Baseline gegenüber der Konzentration der Verlaufskontrollen (short und long follow-up) statistisch signifikant niedriger. Der prähepatische Druck hingegen senkte sich nach der TIPS-Anlage bei allen Patienten. Bei steigender HMGB1-Konzentration und fallendem portalen Druck kann dieser nicht isoliert die hohe HMGB1-Konzentration im Blut bedingen.

Arab et al. beschreiben eine Dynamik zwischen dem portalen Hypertonus und der Translokation von Darmbakterien, die einer wechselseitigen Beziehung gleicht. Eine Verschlechterung des Einen führt zu einer Verschlechterung des Anderen und umgekehrt (Arab, Martin-Mateos und Shah 2018). Da sich der prähepatische Druck nach der TIPS-Anlage in unserem Patientenkollektiv besserte, müsste nach Arab et al. auch eine Besserung der bakteriellen Überwucherung im Darm zu erwarten sein. Somit ist nach dieser Theorie davon auszugehen, dass die Translokation und Überwucherung von Darmbakterien ebenfalls nicht die alleinige Ursache für die im zeitlichen Verlauf signifikant steigende HMGB1-Konzentration im Blut der TIPS-Patienten ist.

Jedoch muss unter Berücksichtigung der bereits erforschten und nachgewiesenen Aspekte bezüglich der DAMP-Funktion von HMGB1 angenommen werden, dass es im zeitlichen Verlauf nach dem TIPS-Eingriff bei einer steigenden HMGB1-Plasmakonzentration zu mehr Entzündungsreaktionen beziehungsweise Zellschäden im enterohepatischen Trakt der untersuchten Patienten kommt (Andersson und Tracey 2011; Wang et al. 1999b). Einen Erklärungsansatz hierfür könnte die Arbeitsgruppe um Albayrak gefunden haben. Sie untersuchte die HMGB1-Konzentration bei Patienten mit einer Leberfibrose, die durch eine chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion verursacht wurde. Sie stellten fest, dass sich die gemessenen HMGB1-Werte reziprok zu der Ausprägung der Leberfibrose verhielten. Patienten mit einer stärker ausgeprägten Fibrose hingegen wiesen entsprechend niedrigere Blutkonzentrationen auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass HMGB1 als inverser Marker für den Verlauf einer Leberfibrose dienen könne (Albayrak et al. 2010). Die Arbeitsgruppe um Albayrak untersuchte Patienten mit einer Leberfibrose, wohingegen in der vorliegenden Arbeit Patienten mit einer Leberzirrhose untersucht wurden. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise, welche die Annahme, dass eine Leberzirrhose ein irreversibler Zustand sei und sich damit von einer Leberfibrose unterscheide, in Frage stellen. (Mendoza et al. 2024; Shiha et al. 2020; Roberts et al. 2007). So könnte eine ähnliche Dynamik zwischen dem HMGB1-Spiegel und dem Ausmaß des bindegewebigen Umbaus auch im Kontext der Leberzirrhose angenommen werden. Für die Ausbildung der fibrotischen Matrix in der Leber

sind vor allem aktivierte Myofibroblasten verantwortlich, die sich überwiegend aus hepatischen Sternzellen differenzieren (Kisseleva und Brenner 2012). Es gibt Hinweise darauf, dass diese Zellen eine erhöhte Toleranz gegenüber zellulären Stressoren aufweisen und im fibrotischen Gewebe über längere Zeiträume persistieren können (Jiang und Török 2013; Kisseleva *et al.* 2012). In weit fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose könnte es daher zu einer relativen Stabilisierung oder Abnahme der extrazellulären HMGB1-Konzentration kommen. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür wäre das veränderte Verhältnis zwischen fibrotischem Narbengewebe und funktionalem Leberparenchym. Während in frühen Phasen der Fibrogenese insbesondere geschädigte Hepatozyten hohe Mengen an HMGB1 freisetzen, nimmt dieser Beitrag im Spätstadium aufgrund eines zunehmenden Anteils von Myofibroblasten und einer stark reduzierten funktionalen Leberzellmasse ab.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass innerhalb der Gruppe der kompensierten Leberzirrhose ein höherer Medianwert der HMGB1-Konzentration im Cubitalvenenblut gemessen wurde als bei dekompenzierter Leberzirrhose. Auch wenn dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war, lag nicht nur der Median, sondern auch der Mittelwert über dem Wert der dekompenzierten Kohorte. Außerdem deutet sich an (ohne statistische Signifikanz), dass die HMGB1-Konzentrationen im Cubitalvenenblut mit steigendem CPS fallen. Es kann angemerkt werden, dass dieses Ergebnis kongruent mit dem gemessenen Konzentrationsunterschied zwischen der kompensierten und der dekompenzierten Kohorte im Cubitalvenenblut (Baseline) steht, da ein steigendes Child-Pugh-Stadium geht mit einem zunehmend verschlechterten Zustand der Lebergesundheit einhergeht (Reichen 2006). Sollte eine TIPS-Anlage bei den Patienten eine Rückbildung von Bindegewebe zu funktionellem Lebergewebe begünstigen, könnte dies die im zeitlichen Verlauf steigende HMGB1-Konzentration bei der dekompenzierten Kohorte erklären, da das funktionelle Lebergewebe anfälliger für zellstressende Einflüsse, wie beispielsweise einen weiterhin gegenüber Gesunden erhöhten portalen Druck oder sterile Entzündungsprozesse, ist.

Abschließend ist zu berücksichtigen, dass mit der in dieser Arbeit verwendeten ELISA-Methode keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Redoxformen von HMGB1 möglich ist. HMGB1 kann in unterschiedlichen Redoxzuständen vorliegen, die jeweils spezifische immunologische Funktionen entfalten. Die disulfidische Form wirkt proinflammatorisch, indem sie über den TLR4/MD2-Komplex die Ausschüttung von Zytokinen vermittelt. Die vollständig reduzierte all-thiol-Form hingegen entfaltet keine

proinflammatorische Wirkung, sondern besitzt chemotaktische Eigenschaften, insbesondere durch ihre synergistische Wirkung mit CXCL12 bei der Zellrekrutierung zur Gewebereparatur. Die vollständig oxidierte, sulfonylierte Form gilt als immunologisch inaktiv (Yang *et al.* 2015). Vor diesem Hintergrund ist es möglich, dass die nach TIPS beobachtete Zunahme der HMGB1-Konzentration nicht ausschließlich ein Hinweis auf verstärkte Entzündungsprozesse ist, sondern zumindest teilweise durch eine vermehrte Präsenz der regenerativ wirkenden all-thiol-Form erklärbar wäre. Diese Unterscheidung bleibt allerdings methodisch unbeantwortet, da das verwendete ELISA-Kit keine Differenzierung der Redoxformen erlaubt.

Ein weiterer Teilaspekt der Ergebnisse zeigte, dass innerhalb der Kohorte der dekompenzierten Zirrhosepatienten in der Untergruppe der non-Responder bei Studieneinschluss in allen drei untersuchten Blutkompartimenten höhere HMGB1-Werte zu messen waren. Zu dieser Untergruppe zählten alle TIPS-Patienten, die nach der Intervention länger als drei Monate auf Aszitespunktionen angewiesen waren oder innerhalb von sechs Monaten nach dem Eingriff verstarben. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant, zeigten jedoch beim Vergleich der Lebervenenkonzentration einen statistischen Trend ($p < 0,1$). Die Arbeitsgruppe um Thuluvath *et al.* untersuchte, ob es Variablen bei Patienten gibt, die das Ansprechen auf einen TIPS sowie die Sterblichkeit voraussagen können. Aufgrund der erlangten Ergebnisse ließ sich kein derartiger Parameter identifizieren (Thuluvath *et al.* 2003). Im Vergleich zu den in dieser Arbeit gebildeten Untergruppen, TIPS-Responder und non-Responder, zeigte sich, dass es beim Studieneinschluss nach dem Mann-Whitney-U-Test bei der Thrombozytenanzahl, dem Kreatinin-Wert, dem MELD-Score/MELD-Na-Score und der Anzahl der benötigten Aszitespunktionen vor dem TIPS-Eingriff statistisch signifikante Unterschiede gab. Dabei war die mittlere Thrombozytenkonzentration der non-Responder mit $99,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (Standardabweichung: $50,2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) gegenüber den Respondern mit $157,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (Standardabweichung: $104,1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) signifikant niedriger ($p = 0,028$; 95 % KI). Die mittlere Kreatininkonzentration der non-Responder lag bei 1,7 mg/dl (Standardabweichung: 1,1 mg/dl) und damit signifikant um 0,52 mg/dl höher als beim Responderkollektiv ($p = 0,011$; 95 % KI). Der MELD-Score der non-Responder lag im Durchschnitt bei 15,2 (Standardabweichung: 4,4) und damit signifikant höher als bei den Respondern ($p = 0,035$; 95 % KI). Hier lag der MELD-Score im Mittel bei 12,2 (Standardabweichung: 4,4). Darüber hinaus benötigten die non-Responder vor dem TIPS-Eingriff

durchschnittlich 2,8 Aszitesparacentesen pro Monat (Standardabweichung: 1,8), wohingegen bei den Respondern im Mittel 1,7 Punktionen pro Monat (Standardabweichung: 1,0) erforderlich waren. Auch dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,025$; 95 % KI). Bei dem Wedge-Druck vor der TIPS-Intervention ergab sich ein geringer Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der statistisch jedoch nicht signifikant war. Dabei hatten die non-Responder ($n = 16$) vor dem TIPS einen mittleren Wedge-Druck von 26,4 mmHg (Standardabweichung: 4,6 mmHg) und die Responder ($n = 27$) einen Mittelwert von 24,74 mmHg (Standardabweichung: 7,2 mmHg). Trotz der oben genannten statistisch belastbaren Unterschiede scheint es fern, dass diese Variablen reproduzierbare Einflussfaktoren für das Ansprechen auf einen TIPS darstellen. Vielmehr zeigen sie in der Gesamtschau, dass sich das Patientenkollektiv der non-Responder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in einem gesundheitlich schlechteren Zustand befand. Wie sich in diesem Zusammenhang die höhere mediane HMGB1-Konzentration in allen drei Blutkompartimenten erklären lässt, ist unklar. Der prähepatische Druck kann auch in diesem Zusammenhang nicht als Ursache für die erhöhten HMGB1-Werte herangezogen werden, da im Mittel nur ein geringer, nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. Die oben genannten laborchemischen Parameter sowie der MELD-Score legen nahe, dass die Leberzirrhose bei den Patienten aus der untersuchten Gruppe der non-Responder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses fortgeschrittener war. Dies steht jedoch im Widerspruch zu der oben genannten These, dass Patienten mit dem fortgeschrittenen bindegewebigen Umbau der Leber aufgrund des Verlusts an funktionellem Lebergewebe im Mittel geringere HMGB1-Werte aufweisen würden. Womöglich wurden bislang keine Parameter gefunden, die das erfolgreiche Ansprechen auf einen TIPS beeinflussen, sodass die Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Gruppen rein zufällig und zu Recht statistisch nicht signifikant sind.

In dieser Arbeit wurde ebenfalls die HMGB1-Konzentration im Geschlechtervergleich untersucht. Hierbei zeigte sich bei Betrachtung der drei untersuchten Blutkompartimente ein heterogenes Bild. Die männlichen Patienten wiesen im Cubitalvenenblut (Baseline) höhere Konzentrationen auf. Dabei war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant, jedoch lag der p-Wert bei 0,072, was geringstenfalls als statistischer Trend gewertet werden kann. Auch im Lebervenenblut lag die HMGB1-Konzentration der Frauen im Median unter der des männlichen Kollektivs, ebenfalls statistisch nicht

signifikant. In der Pfortader hingegen, zeigten die weiblichen gegenüber den männlichen Patienten im Median eine höhere Blutkonzentration von HMGB1. Analog zu diesen Ergebnissen findet sich auch kein Meinungskonsens bezüglich der HMGB1-Konzentration im Geschlechtervergleich. Zemskova et al. stellten in einem Versuch mit Lungen-Endothelzellen von Mäusen fest, dass die Zellen männlicher Tiere häufiger nach einem exogenen Reiz mit einer Nekrose reagierten und größere Mengen von HMGB1 freigesetzt wurden. Im Vergleich dazu gingen die Endothelzellen weiblicher Mäuse bei den gleichen Stressoren häufiger in einen kontrollierten Zelltod über (Zemskova et al. 2020). Eine andere Arbeitsgruppe, die die HMGB1-Konzentration bei Kindern mit Malaria untersuchte, berichtete von höheren Konzentrationen bei weiblichen Patientinnen (Kanoi und Egwang 2021). Andere Autoren stellten wiederum keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der HMGB1-Konzentration im Blut fest (Zhang et al. 2019; Niu et al. 2020). Ob nun mit unterschiedlichen HMGB1-Blutkonzentrationen zwischen den Geschlechtern bei gleichen zellschädlichen Faktoren zu rechnen ist oder nicht, scheint bisher nicht abschließend geklärt zu sein. Dabei wäre es nicht nur im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen wie der Leberzirrhose, sondern auch bei akuten Erkrankungen interessant, da HMGB1 besonders bei akuten Krankheitsgeschehen häufiger als Marker für die Krankheitsschwere vorgeschlagen wird (Chirico et al. 2015; Zang et al. 2022).

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit der Einfluss eines aktiven Alkoholkonsums auf die HMGB1-Konzentration im Blut untersucht. Diese Betrachtung war dabei besonders relevant, da Alkohol als alternativer Schädigungsmechanismus neben der portalen Hypertension potenziell ebenfalls zur Freisetzung von HMGB1 beitragen kann. Damit stellt Alkoholkonsum einen möglichen Confounder dar, dessen Einfluss kontrolliert werden muss. Die Ergebnisse zeigen, dass aktive Konsumenten niedrigere HMGB1-Werte gegenüber dem abstinenten Kollektiv aufwiesen. Allerdings ergab sich hier keine statistische Signifikanz und die Fallzahl der aktiven Konsumenten ($n = 8$) war verglichen mit dem abstinenten Patientenkollektiv ($n = 68$) deutlich geringer. Eine weitere Unsicherheit bestand durch die Art der Datenerhebung. Die Patientinnen wurden zur Feststellung ihres Konsumverhaltens ausschließlich befragt. Es ist denkbar, dass einige Patientinnen zu diesem Thema – insbesondere vor dem Hintergrund, dass in dieser Kohorte der schädliche Alkoholkonsum die häufigste Ursache für die

Leberzirrhose war – nicht wahrheitsgemäß antworteten und es dadurch zu verzerrten Ergebnissen kam.

In der Literatur wird häufig berichtet, dass an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankte Patienten höhere HMGB1-Werte im Blut aufweisen (Skrha *et al.* 2012; Dasu *et al.* 2010). HMGB1 wird dabei sogar als ein neuer Marker für das metabolische Syndrom vorgeschlagen und es konnte gezeigt werden, dass HMGB1 nicht nur die Insulinresistenz erhöht, sondern auch die Insulin-Ausschüttung aus dem endokrinen Pankreas moduliert (Guzmán-Ruiz *et al.* 2014; Arrigo *et al.* 2013). Die Daten dieser Arbeit bestätigten diese These nicht. Tatsächlich, wenn auch statistisch nicht signifikant, zeigten die Diabetiker in diesem Patientenkollektiv niedrigere HMGB1-Werte als die Kohorte ohne Diabetes mellitus Typ II. Hierbei lag der Hämoglobin-A1c-Mittelwert (HbA1c) der Diabetiker ($n = 18$) bei 6,05 % (Standardabweichung: 1,25 %) und der Durchschnitt der Kohorte ohne Diabetes ($n = 35$) bei 4,83 % (Standardabweichung: 0,53 %). Der Unterschied der HbA1c-Mittelwerte erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,001$; 95 % KI). In diesem Zusammenhang muss jedoch angemerkt werden, dass die oben genannten Arbeiten lediglich den isolierten Einfluss der Diabeteserkrankung auf die HMGB1-Konzentration im Blut untersuchten. In dieser Arbeit besteht zusätzlich der Einfluss durch das chronische Entzündungsgeschehen in der Leber. Außerdem kann argumentiert werden, dass der HbA1c-Mittelwert der Diabetiker dieser Patientenkohorte mit 6,05 % sogar unterhalb des gegenwärtig empfohlenen Zielkorridors und somit nah an physiologischen HbA1c-Werten liegt (Bundesärztekammer 2021). Die beiden genannten Gründe könnten die Abweichung des Ergebnisses dieser Studie gegenüber anderen Arbeiten zur HMGB1-Konzentration bei Diabetikern erklären.

Darüber hinaus wurde für die Evaluation von HMGB1 als potenzieller Blutmarker bei einer Leberzirrhose der Zusammenhang zwischen HMGB1 und dem Alter der Patienten untersucht. Wie bereits beim Wedge-Druck konnte auch beim Alter keine Wechselbeziehung festgestellt werden.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass das HMGB1-Protein im Blut zu einem Großteil aus dem enterohepatischen Trakt stammt. Nach der TIPS-Intervention lagen die HMGB1-Konzentrationen in der dekompenzierten Kohorte im Median auf einem vergleichbaren oder höheren Niveau als in der kompensierten Kohorte. Eine mögliche Erklärung

hierfür könnte sein, dass sich das Lebergewebe durch den mittels TIPS gesenkten Pfortaderdruck zugunsten der Hepatozyten erholt und der Anteil des fibrotischen Gewebes sinkt. Auch durch die TIPS-Anlage können trotz Drucksenkung keine komplett physiologischen Verhältnisse im portovenösen System erwartet werden, und so kann vermutet werden, dass es weiterhin zu Zellschäden am funktionellen Leberparenchym kommt. Dies führt zur Freisetzung von HMGB1 in den extrazellulären Raum, welches lokal einen sterilen Entzündungsprozess fördert.

Die Translokation und Überwucherung von Darmbakterien, welche als Folge einer Leberzirrhose auftreten, lassen sich als isolierte Ursachen für erhöhte HMGB1-Werte in den enterohepatischen Venen tendenziell ausschließen, da diese sich mit gesenktem Portaldruck bessern sollten und somit nicht zu erhöhten HMGB1-Werten nach der TIPS-Intervention führen können.

Für diese These, dass die HMGB1-Konzentration aufgrund der Regeneration von funktionellem Lebergewebe steigt, da sich das funktionelle Lebergewebe regeneriert, welches gegenüber zellstressenden Faktoren anfälliger ist als Bindegewebszellen, fehlt der histologische Nachweis. Hier könnten auch elastografische Methoden, die mittels Ultraschalls die Steifigkeit der Leber messen, Anwendung finden, um den Umbau der Leber zu quantifizieren.

5. Zusammenfassung

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem im menschlichen Körper ubiquitär vorkommenden Molekül HMGB1, das sowohl intra- als auch extrazelluläre Funktionen erfüllt. Intrazellulär beeinflusst es zusammen mit Histon H1 die Struktur der DNA, während es extrazellulär vorwiegend als Damage-Associated Molecular Pattern (DAMP) fungiert. HMGB1 fördert sowohl sterile als auch unsterile Entzündungen und spielt eine wesentliche Rolle bei fibrotischen Prozessen. Während die Rolle von HMGB1 bei akuten Entzündungen gut untersucht ist, bleibt seine Funktion bei chronischen Prozessen, wie sie zur Leberzirrhose führen, weniger erforscht. Angesichts der Eigenschaften von HMGB1 als DAMP und der bisherigen Forschung deutet Vieles darauf hin, dass dieses Protein ein pathophysiologischer Treiber der sterilen Inflammation bei Leberzirrhose ist.

Ziel dieser Arbeit war es, HMGB1 in verschiedenen Stadien der Leberzirrhose (kompensiert und dekompenziert) zu charakterisieren, die Sezernierungsquelle zu identifizieren und den Einfluss der portalen Hypertension sowie dessen Senkung durch einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) auf die HMGB1-Plasmakonzentration zu untersuchen. Zudem wurden Faktoren wie Alter, Geschlecht sowie Begleiterkrankungen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die HMGB1-Konzentration untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose im Cubitalvenenblut höhere HMGB1-Werte zeigten als dekompenzierte Patienten. Als hauptsächlicher Ursprungsort von HMGB1 im Blut stellte sich der enterohepatische Trakt heraus. Als mögliche Ursachen hierfür wurden der erhöhte portalvenöse Druck untersucht sowie die pathologische Vermehrung und Translokation von Darmbakterien im Rahmen einer Leberzirrhose diskutiert, wobei sich keiner dieser Faktoren als isolierte Ursache für erhöhte HMGB1-Konzentrationen im enterohepatischen Trakt herausstellte. Nach der Anlage eines TIPS (dekompenziert) zeigte sich im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Anstieg der HMGB1-Konzentration im Blut, die den Werten der kompensierten Kohorte ähnelten. Dies wirft die Frage auf, ob HMGB1 als inverser Marker fungieren könnte. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die These, dass Hepatozyten eine geringere Resistenz gegenüber zellstressenden Faktoren (z.B. Druck oder Noxen) aufweisen als Myofibroblasten, sich jedoch das Lebergewebe jedoch nach der TIPS-Anlage durch den gesenkten portalvenösen Druck zugunsten der Hepatozyten erholt. Weitere untersuchte Faktoren wie Alter, Geschlecht, die Ätiologie der

Leberzirrhose, Diabetes mellitus Typ II oder fortgesetzter Alkoholmissbrauch zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die HMGB1-Werte.

Ein histologischer Nachweis für die Hypothese, dass die HMGB1-Konzentration invers mit der Regeneration des funktionellen Lebergewebes zusammenhängt, welches anfälliger für zellstressende Faktoren ist als Bindegewebszellen, steht noch aus. Hier könnten elastographische Methoden eingesetzt werden, um den Leberumbau besser zu quantifizieren.

6. Summary

This work focuses on the molecule HMGB1, which is ubiquitous in the human body and has both intracellular and extracellular functions. Intracellularly, it interacts with histone H1 to influence the structure of DNA, while extracellularly it acts primarily as a damage-associated molecular pattern (DAMP). HMGB1 promotes both sterile and non-sterile inflammation and plays a major role in fibrotic processes. While the role of HMGB1 in acute inflammation is well understood, its function in chronic processes, such as those leading to cirrhosis, is less understood. Given the properties of HMGB1 as a DAMP and previous research, evidence suggests that this protein is a pathophysiological driver of sterile inflammation in cirrhosis.

The aim of this study was to characterize HMGB1 in different stages of liver cirrhosis (compensated and decompensated), to identify the source of secretion and to investigate the influence of portal hypertension and its reduction by transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on HMGB1 plasma concentrations. In addition, confounding factors such as age, sex and comorbidities were examined for their effect on HMGB1 concentrations.

The results showed that patients with compensated liver cirrhosis had higher levels of HMGB1 in the cubital vein blood than decompensated patients. The enterohepatic tract was found to be the main site of origin of HMGB1 in the blood. Increased portal venous pressure and the pathological proliferation and translocation of intestinal bacteria in the context of liver cirrhosis were discussed as possible causes for this, although none of these factors was found to be the isolated cause of increased HMGB1 concentrations in the enterohepatic tract. After the establishment of a TIPS (decompensated cohort), there was a significant increase in the HMGB1 concentration in the blood over time, which was similar to the values of the compensated cohort. This raises the question of whether HMGB1 acts as an inverse marker. One possible explanation is that hepatocytes are less resistant to cell-stressing factors (e.g. pressure or noxious agents) than fibrocytes, but that liver tissue recovers after TIPS in favor of hepatocytes. Other investigated factors such as age, gender, the etiology of liver cirrhosis, Diabetes mellitus type II or continued alcohol abuse showed no significant influence on HMGB1 levels.

Histological evidence for the hypothesis that HMGB1 levels are inversely related to the regeneration of functional liver tissue, which is more susceptible to cell stress than

connective tissue cells, is still pending. Here, elastographic methods could be used to better quantify liver remodeling.

7. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACLF	akut auf chronisches Leberversagen
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIH	Autoimmunhepatitis
AKI	akuter Nierenschaden (eng. Acute Kidney Injury)
ALT	Alanintransferase
AP	alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
iCAM1	Intercellular-Adhesion-Molecule-1
CKD	chronische Nierenerkrankung (eng. Chronic Kidney Disease)
CPS	Child-Pugh-Score
CRP	C-reaktives Protein
CXCL	CXC-Motiv-Chemokin
CXCR	CXC-Rezeptor
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern
DNS	Desoxyribonukleinsäure
eCIRP	extracellular Cold-Inducible-RNA-binding-Protein
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMZ	extrazelluläre Matrix
G	Gravitationskraft
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
gp96	Glycoprotein-96
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HbA1c	Hämoglobin-A1c
HE	hepatische Enzephalopathie

HMGB1	High Mobility Group Box-1
HRS	hepatorenales Syndrom
HVPG	Hepatic Venous Pressure Gradient
IL	Interleukin
INF γ	Interferon- γ
INR	International Normalized Ratio
kDa	kilo Dalton
KI	Konfidenzintervall
LFU	long follow-up
Lig.	Ligamentum
LPS	Lipopolysaccharide
LV	Lebervene
MD2	Myeloid Differentiation Factor-2
MELD	Model for End-stage Liver Disease
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP2	Metalloproteinase-2
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
n	Anzahl
ÖGD	Ösophago-Gastro-Doudenoskopie
PAMP	Pathogene-Associated Molecular Pattern
PfA	Pfortader
PH	portaler Hypertonus
PRR	Pattern Recognition Receptors
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAGE	Receptor of Advanced Glycation End Products
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
rpm	rounds per minute
SBP	spontan-bakterielle Peritonitis
SFU	short follow-up
sog.	sogenannte
Std.-Abw.	Standardabweichung
TGF β	Transforming-Growth-Factor- β
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TLR	Toll-like-Rezeptor

TNF α	Tumornekrosefaktor- α
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
V./ Vv.	Vene/Venen
α SMA	Alpha-Smooth-Muscle-Actin
γ GT	Gamma-Glutamyltransferase

8. Literaturverzeichnis

- Agnello, D., Wang, H., Yang, H., Tracey, K. J. und Ghezzi, P. (2002) *HMGB-1, a DNA-binding protein with cytokine activity, induces brain TNF and IL-6 production, and mediates anorexia and taste aversion*, *Cytokine*, 18(4), S. 231-6.
- Albayrak, A., Uyanik, M. H., Cerrah, S., Altas, S., Dursun, H., Demir, M. und Uslu, H. (2010) *Is HMGB1 a new indirect marker for revealing fibrosis in chronic hepatitis and a new therapeutic target in treatment?*, *Viral Immunol*, 23(6), S. 633-8.
- Albillos, A., Bañares, R. und Hernández-Gea, V. (2025) *Portal hypertension: recommendations for diagnosis and treatment. Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Centre for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd)*, *Gastroenterol Hepatol*, 48(1), S. 502208.
- Albillos, A., Martin-Mateos, R., Van der Merwe, S., Wiest, R., Jalan, R. und Álvarez-Mon, M. (2022) *Cirrhosis-associated immune dysfunction*, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 19(2), S. 112-134.
- Alexander L. Gerbes, J. L., Beate Appenrodt, Matthias Dollinger, Felix Gundling, Veit Gülberg, Axel Holstege, Petra Lynen Jansen, Christian J. Steib, Jonel Trebicka, Reiner Wiest, Alexander Zipprich (2018) *S2k Leitlinie – Komplikationen der Leberzirrhose*, *AWMF online*, AWMF-Nr.: 021-017.
- Andersson, U. und Tracey, K. J. (2003) *HMGB1 in sepsis*, *Scand J Infect Dis*, 35(9), S. 577-84.
- Andersson, U. und Tracey, K. J. (2011) *HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection*, *Annu Rev Immunol*, 29, S. 139-62.
- Arab, J. P., Martin-Mateos, R. M. und Shah, V. H. (2018) *Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg*, *Hepatol Int*, 12(Suppl 1), S. 24-33.
- Arastéh, K. (2018) *Duale Reihe: Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage edn. Stuttgart: Thieme, S. 595-654.
- Arrigo, T., Chirico, V., Salpietro, V., Munafò, C., Ferraù, V., Gitto, E., Lacquaniti, A. und Salpietro, C. (2013) *High-mobility group protein B1: a new biomarker of metabolic syndrome in obese children*, *Eur J Endocrinol*, 168(4), S. 631-8.
- Bell, C. W., Jiang, W., Reich, C. F., 3rd und Pisetsky, D. S. (2006) *The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death*, *Am J Physiol Cell Physiol*, 291(6), S. C1318-25.
- Berg, T. (2011) *Praktische Gastroenterologie*. 4. Aufl. edn. München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, S. 90-91.
- Bettinger, D., Thimme, R. und Schultheiß, M. (2022) *Implantation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): indication and patient selection*, *Curr Opin Gastroenterol*, 38(3), S. 221-229.
- Bianchi, M. E. (2007) *DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger*, *J Leukoc Biol*, 81(1), S. 1-5.
- Bianchi, M. E. und Manfredi, A. (2004) *Chromatin and cell death*, *Biochim Biophys Acta*, 1677(1-3), S. 181-6.
- Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D. C. und Roudot-Thoraval, F. (2013) *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*, *J Hepatol*, 58(3), S. 593-608.

- Bonaldi, T., Talamo, F., Scaffidi, P., Ferrera, D., Porto, A., Bachi, A., Rubartelli, A., Agresti, A. und Bianchi, M. E. (2003) *Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion*, *Embo j*, 22(20), S. 5551-60.
- Boonyaratanakornkit, V., Melvin, V., Prendergast, P., Altmann, M., Ronfani, L., Bianchi, M. E., Taraseviciene, L., Nordeen, S. K., Allegretto, E. A. und Edwards, D. P. (1998) *High-mobility group chromatin proteins 1 and 2 functionally interact with steroid hormone receptors to enhance their DNA binding in vitro and transcriptional activity in mammalian cells*, *Mol Cell Biol*, 18(8), S. 4471-87.
- Bosch, J., Abraldes, J. G., Berzigotti, A. und García-Pagan, J. C. (2009) *The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease*, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6(10), S. 573-82.
- Bundesamt, S. (2017) *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)*, Fachserie 12 Reihe 6.2.1 -2016.
- Bundesärztekammer, K. B. u. A. d. W. M. F. (2021) *Nationale Versorgungsleitlinie - Typ-2-Diabetes (Teilpublikation der Langfassung)*, 2. Auflage, Version 1, S. 78.
- Calogero, S., Grassi, F., Aguzzi, A., Voigtländer, T., Ferrier, P., Ferrari, S. und Bianchi, M. E. (1999) *The lack of chromosomal protein Hmg1 does not disrupt cell growth but causes lethal hypoglycaemia in newborn mice*, *Nat Genet*, 22(3), S. 276-80.
- Catez, F., Brown, D. T., Misteli, T. und Bustin, M. (2002) *Competition between histone H1 and HMGN proteins for chromatin binding sites*, *EMBO Rep*, 3(8), S. 760-6.
- Chen, G. Y. und Nuñez, G. (2010) *Sterile inflammation: sensing and reacting to damage*, *Nat Rev Immunol*, 10(12), S. 826-37.
- Chirico, V., Lacquaniti, A., Leonardi, S., Grasso, L., Rotolo, N., Romano, C., Di Dio, G., Lionetti, E., David, A., Arrigo, T., Salpietro, C. und La Rosa, M. (2015) *Acute pulmonary exacerbation and lung function decline in patients with cystic fibrosis: high-mobility group box 1 (HMGB1) between inflammation and infection*, *Clin Microbiol Infect*, 21(4), S. 368-9.
- Christ-Crain, M. (2019) *Vasopressin and Copeptin in health and disease*, *Rev Endocr Metab Disord*, 20(3), S. 283-294.
- Colavita, L., Ciprandi, G., Salpietro, A. und Cuppari, C. (2020) *HMGB1: A pleiotropic activity*, *Pediatr Allergy Immunol*, 31 Suppl 26(Suppl 26), S. 63-65.
- Dasu, M. R., Devaraj, S., Park, S. und Jialal, I. (2010) *Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects*, *Diabetes Care*, 33(4), S. 861-8.
- Dear, J. W., Simpson, K. J., Nicolai, M. P., Catterson, J. H., Street, J., Huizinga, T., Craig, D. G., Dhaliwal, K., Webb, S., Bateman, D. N. und Webb, D. J. (2011) *Cyclophilin A is a damage-associated molecular pattern molecule that mediates acetaminophen-induced liver injury*, *J Immunol*, 187(6), S. 3347-52.
- Denning, N. L., Aziz, M., Gurien, S. D. und Wang, P. (2019) *DAMPs and NETs in Sepsis*, *Front Immunol*, 10, S. 2536.
- Du, K., Jun, J. H., Dutta, R. K. und Diehl, A. M. (2024) *Plasticity, heterogeneity, and multifunctionality of hepatic stellate cells in liver pathophysiology*, *Hepatol Commun*, 8(5).
- EASL Clinical Practice Guidelines on TIPS*, (2025) *J Hepatol*.

- Falciola, L., Spada, F., Calogero, S., Langst, G., Voit, R., Grummt, I. und Bianchi, M. E. (1997) *High mobility group 1 protein is not stably associated with the chromosomes of somatic cells*, *J Cell Biol*, 137(1), S. 19-26.
- Falize, L., Guillygomarc'h, A., Perrin, M., Lainé, F., Guyader, D., Brissot, P., Turlin, B. und Deugnier, Y. (2006) *Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases*, *Hepatology*, 44(2), S. 472-7.
- Fiuza, C., Bustin, M., Talwar, S., Tropea, M., Gerstenberger, E., Shelhamer, J. H. und Suffredini, A. F. (2003) *Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells*, *Blood*, 101(7), S. 2652-60.
- Friedrich-Rust, M., Nierhoff, J., Lupsor, M., Sporea, I., Fierbinteanu-Braticevici, C., Strobel, D., Takahashi, H., Yoneda, M., Suda, T., Zeuzem, S. und Herrmann, E. (2012) *Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis*, *J Viral Hepat*, 19(2), S. 212-9.
- Gardella, S., Andrei, C., Ferrera, D., Lotti, L. V., Torrisi, M. R., Bianchi, M. E. und Rubartelli, A. (2002) *The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway*, *EMBO Rep*, 3(10), S. 995-1001.
- Ge, W. S., Wu, J. X., Fan, J. G., Wang, Y. J. und Chen, Y. W. (2011) *Inhibition of high-mobility group box 1 expression by siRNA in rat hepatic stellate cells*, *World J Gastroenterol*, 17(36), S. 4090-8.
- Giordano, C. und Klingler, A. M. (2011) *Esophageal varices*, *Jaapa*, 24(7), S. 53-4.
- Guan, Z., Ding, Y., Liu, Y., Zhang, Y., Zhao, J., Li, C., Li, Z. und Meng, S. (2020) *Extracellular gp96 is a crucial mediator for driving immune hyperactivation and liver damage*, *Sci Rep*, 10(1), S. 12596.
- Guzmán-Ruiz, R., Ortega, F., Rodríguez, A., Vázquez-Martínez, R., Díaz-Ruiz, A., García-Navarro, S., Giralt, M., García-Rios, A., Cobo-Padilla, D., Tinahones, F. J., López-Miranda, J., Villarroja, F., Frühbeck, G., Fernández-Real, J. M. und Malagón, M. M. (2014) *Alarmin high-mobility group B1 (HMGB1) is regulated in human adipocytes in insulin resistance and influences insulin secretion in β -cells*, *Int J Obes (Lond)*, 38(12), S. 1545-54.
- Heringlake, S. u. S., W. (2009) *Innere Medizin*, S. 992.
- Herold, G. (2020a) *Innere Medizin 2020*, S. 134.
- Herold, G. (2020b) *Innere Medizin 2020 / Gerd Herold*, S. 548-s558.
- Hori, O., Brett, J., Slaterry, T., Cao, R., Zhang, J., Chen, J. X., Nagashima, M., Lundh, E. R., Vijay, S., Nitecki, D. und et al. (1995) *The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphotericin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphotericin in the developing nervous system*, *J Biol Chem*, 270(43), S. 25752-61.
- Hudson, B. I. und Lippman, M. E. (2018) *Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease*, *Annu Rev Med*, 69, S. 349-364.
- Huttunen, H. J., Fages, C., Kuja-Panula, J., Ridley, A. J. und Rauvala, H. (2002) *Receptor for advanced glycation end products-binding COOH-terminal motif of amphotericin inhibits invasive migration and metastasis*, *Cancer Res*, 62(16), S. 4805-11.
- Inamura, T., Miura, S., Tsuzuki, Y., Hara, Y., Hokari, R., Ogawa, T., Teramoto, K., Watanabe, C., Kobayashi, H., Nagata, H. und Ishii, H. (2003) *Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis*, *Immunol Lett*, 90(1), S. 3-11.

- Isackson, P. J., Fishback, J. L., Bidney, D. L. und Reeck, G. R. (1979) *Preferential affinity of high molecular weight high mobility group non-histone chromatin proteins for single-stranded DNA*, *J Biol Chem*, 254(13), S. 5569-72.
- Ivanov, S., Dragoi, A. M., Wang, X., Dallacosta, C., Louten, J., Musco, G., Sitia, G., Yap, G. S., Wan, Y., Biron, C. A., Bianchi, M. E., Wang, H. und Chu, W. M. (2007) *A novel role for HMGB1 in TLR9-mediated inflammatory responses to CpG-DNA*, *Blood*, 110(6), S. 1970-81.
- Jayaraman, L., Moorthy, N. C., Murthy, K. G., Manley, J. L., Bustin, M. und Prives, C. (1998) *High mobility group protein-1 (HMG-1) is a unique activator of p53*, *Genes Dev*, 12(4), S. 462-72.
- Jiang, J. X. und Török, N. J. (2013) *Liver Injury and the Activation of the Hepatic Myofibroblasts*, *Curr Pathobiol Rep*, 1(3), S. 215-223.
- Kamm, D. R. und McCommis, K. S. (2022) *Hepatic stellate cells in physiology and pathology*, *J Physiol*, 600(8), S. 1825-1837.
- Kanoi, B. N. und Egwang, T. G. (2021) *Sex differences in concentrations of HMGB1 and numbers of pigmented monocytes in infants and young children with malaria*, *Parasitol Int*, 84, S. 102387.
- Kao, Y. H., Jawan, B., Goto, S., Hung, C. T., Lin, Y. C., Nakano, T., Hsu, L. W., Lai, C. Y., Tai, M. H. und Chen, C. L. (2008) *High-mobility group box 1 protein activates hepatic stellate cells in vitro*, *Transplant Proc*, 40(8), S. 2704-5.
- Kindler-Röhrborn, A. (2020) *Krebsrisiko: Bei Frau und Männern unterschiedlich ausgeprägt*, *aerzteblatt.de*, 117, S. 12.
- Kisseleva, T. und Brenner, D. A. (2012) *The phenotypic fate and functional role for bone marrow-derived stem cells in liver fibrosis*, *J Hepatol*, 56(4), S. 965-72.
- Kisseleva, T., Cong, M., Paik, Y., Scholten, D., Jiang, C., Benner, C., Iwaisako, K., Moore-Morris, T., Scott, B., Tsukamoto, H., Evans, S. M., Dillmann, W., Glass, C. K. und Brenner, D. A. (2012) *Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(24), S. 9448-53.
- Knapp, S., Müller, S., Digilio, G., Bonaldi, T., Bianchi, M. E. und Musco, G. (2004) *The long acidic tail of high mobility group box 1 (HMGB1) protein forms an extended and flexible structure that interacts with specific residues within and between the HMG boxes*, *Biochemistry*, 43(38), S. 11992-7.
- Kubes, P. und Mehal, W. Z. (2012) *Sterile inflammation in the liver*, *Gastroenterology*, 143(5), S. 1158-1172.
- Lange, S. S., Mitchell, D. L. und Vasquez, K. M. (2008) *High mobility group protein B1 enhances DNA repair and chromatin modification after DNA damage*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(30), S. 10320-5.
- Li, L. C., Gao, J. und Li, J. (2014) *Emerging role of HMGB1 in fibrotic diseases*, *J Cell Mol Med*, 18(12), S. 2331-9.
- Liu, Y., Prasad, R. und Wilson, S. H. (2010) *HMGB1: roles in base excision repair and related function*, *Biochim Biophys Acta*, 1799(1-2), S. 119-30.
- Lledó, G. M., Carrasco, I., Benítez-Gutiérrez, L. M., Arias, A., Royuela, A., Requena, S., Cuervas-Mons, V. und de Mendoza, C. (2018) *Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection*, *Aids*, 32(16), S. 2347-2352.

- Manns, M. P. und Cieplik, N. (2016) *Pathophysiologie der Entzündung und Fibrose*, in Manns, M.P. and Schneidewind, S. (eds.) *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 15-21.
- Mendoza, Y. P., Tsouka, S., Semmler, G., Seubnooch, P., Freiburghaus, K., Mandorfer, M., Bosch, J., Masoodi, M. und Berzigotti, A. (2024) *Metabolic phenotyping of patients with advanced chronic liver disease for better characterization of cirrhosis regression*, *J Hepatol*.
- Merenmies, J., Pihlaskari, R., Laitinen, J., Wartiovaara, J. und Rauvala, H. (1991) *30-kDa heparin-binding protein of brain (amphoterin) involved in neurite outgrowth. Amino acid sequence and localization in the filopodia of the advancing plasma membrane*, *J Biol Chem*, 266(25), S. 16722-9.
- Mitola, S., Belleri, M., Urbinati, C., Coltrini, D., Sparatore, B., Pedrazzi, M., Melloni, E. und Presta, M. (2006) *Cutting edge: extracellular high mobility group box-1 protein is a proangiogenic cytokine*, *J Immunol*, 176(1), S. 12-5.
- Niu, S., Zhao, Z. G., Lyu, X. M., Zhao, M., Wang, X. Z., Liu, W. N., Zhao, W., Zhang, X. H. und Wang, Y. (2020) *[The expression and significance of IGF1R-Ras/RAGE-HMGB1 pathway in colorectal cancer patients with type 2 diabetes mellitus]*, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 42(5), S. 391-395.
- Nojiri, S., Tsuchiya, A., Natsui, K., Takeuchi, S., Watanabe, T., Kojima, Y., Watanabe, Y., Kamimura, H., Ogawa, M., Motegi, S., Iwasawa, T., Sato, T., Kumagai, M., Ishii, Y., Kitayama, T., Li, Y. T., Ouchi, Y., Shimbo, T., Takamura, M., Tamai, K. und Terai, S. (2021) *Synthesized HMGB1 peptide attenuates liver inflammation and suppresses fibrosis in mice*, *Inflamm Regen*, 41(1), S. 28.
- Oey, R. C., de Man, R. A., Erler, N. S., Verbon, A. und van Buuren, H. R. (2018a) *Microbiology and antibiotic susceptibility patterns in spontaneous bacterial peritonitis: A study of two Dutch cohorts at a 10-year interval*, *United European Gastroenterol J*, 6(4), S. 614-621.
- Oey, R. C., van Buuren, H. R., de Jong, D. M., Erler, N. S. und de Man, R. A. (2018b) *Bacterascites: A study of clinical features, microbiological findings, and clinical significance*, *Liver Int*, 38(12), S. 2199-2209.
- Park, J. S., Svetkauskaite, D., He, Q., Kim, J. Y., Strassheim, D., Ishizaka, A. und Abraham, E. (2004) *Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein*, *J Biol Chem*, 279(9), S. 7370-7.
- Paulsen, F. u. W., Jens (2010) *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen* (Kapitel 6 vols).
- Petrtyl, J., Brůha, R., Urbánek, P., Mareček, Z. und Kaláb, M. (2013) *[Hepatic cein catheterisation - selected assessment aspects]*, *Vnitr Lek*, 59(7), S. 587-90.
- Piecha, F., Jahn, B. V., Köntopf, J., Koop, A., Ozga, A. K., Al-Jawazneh, A., Harberts, A., Riedel, C., Buggisch, P., Benten, D., Hübener, P., Adam, G., Huber, S., Lohse, A. W., Bannas, P. und Kluwe, J. (2025) *Recompensation of Liver Cirrhosis by TIPS Reduces Epithelial Cell Death Markers, Translating Into Improved Clinical Outcome*, *Liver Int*, 45(4), S. e16156.
- Pil, P. M., Chow, C. S. und Lippard, S. J. (1993) *High-mobility-group 1 protein mediates DNA bending as determined by ring closures*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(20), S. 9465-9.
- Pinzani, M., Rosselli, M. und Zuckermann, M. (2011) *Liver cirrhosis*, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25(2), S. 281-90.

- Pose, E., Piano, S., Juanola, A. und Ginès, P. (2024) *Hepatorenal syndrome in cirrhosis*, *Gastroenterology*, S. 588–604.
- Qin, J. P., Jiang, M. D., Tang, W., Wu, X. L., Yao, X., Zeng, W. Z., Xu, H., He, Q. W. und Gu, M. (2013) *Clinical effects and complications of TIPS for portal hypertension due to cirrhosis: a single center*, *World J Gastroenterol*, 19(44), S. 8085-92.
- R. Wiest, G. L. u. J. S. (2000) *Der Internist*. S. 1077-1095.
- Reeck, G. R., Isackson, P. J. und Teller, D. C. (1982) *Domain structure in high molecular weight high mobility group nonhistone chromatin proteins*, *Nature*, 300(5887), S. 76-8.
- Reichen, J. (2006) *Hepatologie für die Praxis*, S. 145-160.
- Riemann, J. F. e. a. (2008) *Gastroenterologie*. S. 1424-1426.
- Ripamonti, R., Ferral, H., Alonzo, M. und Patel, N. H. (2006) *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-related complications and practical solutions*, *Semin Intervent Radiol*, 23(2), S. 165-76.
- Roberts, S., Gordon, A., McLean, C., Pedersen, J., Bowden, S., Thomson, K. und Angus, P. (2007) *Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis*, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5(8), S. 932-7.
- Rouhiainen, A., Imai, S., Rauvala, H. und Parkkinen, J. (2000) *Occurrence of amphoterin (HMGB1) as an endogenous protein of human platelets that is exported to the cell surface upon platelet activation*, *Thromb Haemost*, 84(6), S. 1087-94.
- Rovere-Querini, P., Capobianco, A., Scaffidi, P., Valentinis, B., Catalanotti, F., Giazzone, M., Dumitriu, I. E., Müller, S., Iannacone, M., Traversari, C., Bianchi, M. E. und Manfredi, A. A. (2004) *HMGB1 is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells*, *EMBO Rep*, 5(8), S. 825-30.
- Sauerbruch, T., Appenrodt, B., Schmitz, V. und Spengler, U. (2013) *The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis*, *Dtsch Arztebl Int*, 110(8), S. 126-32.
- Scaffidi, P., Misteli, T. und Bianchi, M. E. (2002) *Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation*, *Nature*, 418(6894), S. 191-5.
- Schünke, M. (2012) *Prometheus: Innere Organe*. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 209.
- Shiha, G., Soliman, R., Mikhail, N., Ibrahim, A., Serwah, A.-H. und Khattab, M. (2020) *Changes in hepatic fibrosis stages after achieving SVR following direct-acting anti-viral treatment: a prospective study*, *GastroHep*, 2(1), S. 39-48.
- Skrha, J., Jr., Kalousova, M., Svarcova, J., Muravská, A., Kvasnička, J., Landová, L., Zima, T. und Skrha, J. (2012) *Relationship of soluble RAGE and RAGE ligands HMGB1 and EN-RAGE to endothelial dysfunction in type 1 and type 2 diabetes mellitus*, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 120(5), S. 277-81.
- Song, D. S. (2018) *Spontaneous Bacterial Peritonitis*, *Korean J Gastroenterol*, 72(2), S. 56-63.
- Stros, M. (2010) *HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin*, *Biochim Biophys Acta*, 1799(1-2), S. 101-13.
- Suhocki, P. V., Lungren, M. P., Kapoor, B. und Kim, C. Y. (2015) *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt complications: prevention and management*, *Semin Intervent Radiol*, 32(2), S. 123-32.

- Sundén-Cullberg, J., Norrby-Teglund, A., Rouhiainen, A., Rauvala, H., Herman, G., Tracey, K. J., Lee, M. L., Andersson, J., Tokics, L. und Treutiger, C. J. (2005) *Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock*, *Crit Care Med*, 33(3), S. 564-73.
- Sutrias-Grau, M., Bianchi, M. E. und Bernués, J. (1999) *High mobility group protein 1 interacts specifically with the core domain of human TATA box-binding protein and interferes with transcription factor IIB within the pre-initiation complex*, *J Biol Chem*, 274(3), S. 1628-34.
- Suttorp, N. M., Martin; Siegmund, Britta und Dietel, Manfred (2020) *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage, deutsche Ausgabe edn. New York: McGraw-Hill Education, S. 2976-2995.
- Takeuchi, O. und Akira, S. (2010) *Pattern recognition receptors and inflammation*, *Cell*, 140(6), S. 805-20.
- Tannapfel, A. D., Hans-Peter; Lohse Ansgar (2012) *Indikationen zur Leberbiopsie*, *Deutsches Ärzteblatt*, 109, S. 477-483.
- Thuluvath, P. J., Bal, J. S., Mitchell, S., Lund, G. und Venbrux, A. (2003) *TIPS for management of refractory ascites: response and survival are both unpredictable*, *Dig Dis Sci*, 48(3), S. 542-50.
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J. und Burroughs, A. K. (2014) *Liver cirrhosis*, *Lancet*, 383(9930), S. 1749-61.
- Tsung, A., Klune, J. R., Zhang, X., Jeyabalan, G., Cao, Z., Peng, X., Stolz, D. B., Geller, D. A., Rosengart, M. R. und Billiar, T. R. (2007) *HMGB1 release induced by liver ischemia involves Toll-like receptor 4 dependent reactive oxygen species production and calcium-mediated signaling*, *J Exp Med*, 204(12), S. 2913-23.
- van Zoelen, M. A., Yang, H., Florquin, S., Meijers, J. C., Akira, S., Arnold, B., Nawroth, P. P., Bierhaus, A., Tracey, K. J. und van der Poll, T. (2009) *Role of toll-like receptors 2 and 4, and the receptor for advanced glycation end products in high-mobility group box 1-induced inflammation in vivo*, *Shock*, 31(3), S. 280-4.
- Venereau, E., Casagrandi, M., Schiraldi, M., Antoine, D. J., Cattaneo, A., De Marchis, F., Liu, J., Antonelli, A., Preti, A., Raeli, L., Shams, S. S., Yang, H., Varani, L., Andersson, U., Tracey, K. J., Bachi, A., Uguccioni, M. und Bianchi, M. E. (2012) *Mutually exclusive redox forms of HMGB1 promote cell recruitment or proinflammatory cytokine release*, *J Exp Med*, 209(9), S. 1519-28.
- Vénéreau, E., Ceriotti, C. und Bianchi, M. E. (2015) *DAMPs from Cell Death to New Life*, *Front Immunol*, 6, S. 422.
- Venereau, E., Schiraldi, M., Uguccioni, M. und Bianchi, M. E. (2013) *HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation*, *Mol Immunol*, 55(1), S. 76-82.
- Verrill, C., Markham, H., Templeton, A., Carr, N. J. und Sheron, N. (2009) *Alcohol-related cirrhosis--early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases*, *Addiction*, 104(5), S. 768-74.
- Villanueva, A. (2019) *Hepatocellular Carcinoma*, *New England Journal of Medicine*, 380(15), S. 1450-1462.
- Wang, H., Bloom, O., Zhang, M., Vishnubhakat, J. M., Ombrellino, M., Che, J., Frazier, A., Yang, H., Ivanova, S., Borovikova, L., Manogue, K. R., Faist, E., Abraham, E., Andersson, J.,

- Andersson, U., Molina, P. E., Abumrad, N. N., Sama, A. und Tracey, K. J. (1999a) *HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice*, *Science*, 285(5425), S. 248-51.
- Wang, H., Vishnubhakat, J. M., Bloom, O., Zhang, M., Ombrellino, M., Sama, A. und Tracey, K. J. (1999b) *Proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor and interleukin 1) stimulate release of high mobility group protein-1 by pituicytes*, *Surgery*, 126(2), S. 389-92.
- Wang, W. K., Wang, B., Lu, Q. H., Zhang, W., Qin, W. D., Liu, X. J., Liu, X. Q., An, F. S., Zhang, Y. und Zhang, M. X. (2014) *Inhibition of high-mobility group box 1 improves myocardial fibrosis and dysfunction in diabetic cardiomyopathy*, *Int J Cardiol*, 172(1), S. 202-12.
- Welsch, U. (2022) *Histologie : Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie : das Lehrbuch*. 5. Auflage edn. München: Elsevier, S. 367-442.
- Wiegand, J. u. B., T (2013) *Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose*, *Deutsches Ärzteblatt*, 110, S. 85-91.
- Wiest, R. und Garcia-Tsao, G. (2005) *Bacterial translocation (BT) in cirrhosis*, *Hepatology*, 41(3), S. 422-33.
- Yang, H., Antoine, D. J., Andersson, U. und Tracey, K. J. (2013) *The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis*, *J Leukoc Biol*, 93(6), S. 865-73.
- Yang, H., Wang, H., Chavan, S. S. und Andersson, U. (2015) *High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1): The Prototypical Endogenous Danger Molecule*, *Mol Med*, 21 Suppl 1(Suppl 1), S. S6-s12.
- Yang, R. und Tønnesen, T. I. (2019) *DAMPs and sterile inflammation in drug hepatotoxicity*, *Hepatol Int*, 13(1), S. 42-50.
- Yang, R., Zou, X., Tenhunen, J. und Tønnesen, T. I. (2017) *HMGB1 and Extracellular Histones Significantly Contribute to Systemic Inflammation and Multiple Organ Failure in Acute Liver Failure*, *Mediators Inflamm*, 2017, S. 5928078.
- Zachoval, R. (2006) *Hepatology für die Praxis*, S. 219-220.
- Zang, D., Li, W., Cheng, F., Zhang, X., Rao, T., Yu, W., Wei, J., Song, Y. und Jiang, W. (2022) *Accuracy and sensitivity of high mobility group box 1 (HMGB1) in diagnosis of acute kidney injury caused by sepsis and relevance to prognosis*, *Clin Chim Acta*, 535, S. 61-67.
- Zappavigna, V., Falciola, L., Helmer-Citterich, M., Mavilio, F. und Bianchi, M. E. (1996) *HMGB1 interacts with HOX proteins and enhances their DNA binding and transcriptional activation*, *Embo j*, 15(18), S. 4981-91.
- Zemskova, M., Kurdyukov, S., James, J., McClain, N., Rafikov, R. und Rafikova, O. (2020) *Sex-specific stress response and HMGB1 release in pulmonary endothelial cells*, *PLoS One*, 15(4), S. 231267.
- Zhang, Q., O'Hearn, S., Kavalukas, S. L. und Barbul, A. (2012) *Role of high mobility group box 1 (HMGB1) in wound healing*, *J Surg Res*, 176(1), S. 343-7.
- Zhang, S. M., Wang, M., Chen, Z. und Cai, X. F. (2019) *[Expression of Serum HMGB1 and CD14(+) mononuclear Toll-like Receptors in Children with Hemophagocytic Syndrome and Their Effect on Prognosis]*, *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 27(5), S. 1664-1671.

9. Danksagung

Mit großer Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle meine aufrichtige Wertschätzung für die zahlreichen Menschen zum Ausdruck bringen, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben. Zunächst möchte ich mich an Prof. Dr. med. Ansgar Lohse und Prof. Dr. med. Samuel Huber wenden und meinen herzlichen Dank darüber aussprechen, dass ich die Möglichkeit hatte, meine Dissertation in der I. Medizinischen Klinik zu verfassen. Ein ebenso herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater, PD Dr. med. Johannes Kluwe. Seine hervorragende Betreuung, die Möglichkeit, stets Rücksprache zu halten und unsere gemeinsamen Diskussionen während der Datengewinnung haben mir geholfen, stets den roten Faden in meiner Arbeit zu behalten.

Mein wissenschaftlicher Betreuer, Dr. med. Felix Piecha, hat durch seine intensive Supervision, seine zugängliche Art und sein freundliches Wesen meine Arbeit an dieser Dissertation zu einem lehrreichen Erlebnis gemacht. Seine fachliche Unterstützung, Geduld und ermutigende Art haben mir stets Orientierung gegeben. Die Möglichkeit, von seiner Expertise zu profitieren, war von großem Wert.

Meiner Verlobten Lilith Kuballa gebührt ein besonderer Dank. Ihre fortwährende Ermutigung und Unterstützung haben mich stets ermutigt, die Arbeit an der Dissertation kontinuierlich fortzusetzen. Ohne sie wäre diese Dissertation nicht nur ein akademisches Vorhaben, sondern auch ein weniger erfüllendes persönliches Unterfangen.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch an das Team der interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf richten. Die Zusammenarbeit bei der Gewinnung der Blutproben aus Lebervene und Pfortader war von unschätzbarem Wert für meine Forschung. Auch dem Team im Labor gebührt meine aufrichtige Dankbarkeit. Eure freundliche Aufnahme und fachliche Unterstützung haben mir die Arbeit deutlich leichter gemacht. Insbesondere möchte ich Dr. rer. nat. Anja Koop für ihre wertvollen Beiträge und ihre stets hilfreichen Ratschläge danken.

Insgesamt möchte ich mich bei allen, die auf verschiedene Weisen zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben, von Herzen bedanken. Jeder einzelne Beitrag, ob groß oder klein, hat dazu beigetragen, dass dieses Projekt zu einem Erfolg wurde.

Mit herzlichen Grüßen,
Johannes Leon Köntopf

10. Eigenanteilserklärung

Die Grundidee, HMGB1 im Zusammenhang mit Leberzirrhose zu untersuchen, stammt von meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Johannes Kluwe, sowie Herrn Dr. med. Felix Piecha. Die zugrundeliegende wissenschaftliche Fragestellung und konkrete Hypothese habe ich gemeinsam mit beiden entwickelt.

Die für die Untersuchungen verwendeten Patientenproben wurden etwa zur Hälfte von mir selbst erhoben und aufbereitet. Die übrigen Proben konnte ich mit freundlicher Genehmigung im Rahmen der Promotionsarbeit von Frau Beatrice-Victoria Jahn mitnutzen.

Die Durchführung der ELISA-Analysen erfolgte eigenständig durch mich unter Supervision von Frau Dr. Anja Koop. Die resultierenden Daten habe ich selbstständig ausgewertet, analysiert und interpretiert.

Die Dissertation wurde vollständig von mir selbst verfasst. Wo Abbildungen oder Inhalte aus anderen Quellen verwendet wurden, sind diese kenntlich gemacht und entsprechend zitiert.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift