Frankfurter Allgemeine Archiv

Frankfurter Allgemeine Zeitung, 08.10.2014, Nr. 233, S. N2

Vom Fett zum Krebs

Warum begünstigt eine entzündliche Fettlebererkrankung die Bildung von Tumoren?

Hohe Fettspiegel im Blut schädigen nicht allein die Blutgefäße. Bislang werden von Ärzten trotzdem meist nur die Komplikationen am Gefäßsystem beachtet. Die Patienten erleiden häufiger einen Herzinfarkt oder Schlaganfall. Jetzt haben Wissenschaftler den Blick aber auch auf den blinden Fleck gerichtet: die Leber und die Folgen der Verfettung des Organs.

Ärzte beobachten eine drastische Zunahme von Entzündungen der Leber, die mit dem gestörten Fettstoffwechsel verbunden sind, wie auf einem Symposion anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten unlängst in Leipzig zu erfahren war. Sind andere Ursachen ausgeschlossen, wie etwa überhöhter Alkoholkonsum oder eine Viruserkrankung, sprechen die Mediziner von einer nichtalkoholischen Fettleberhepatitis (NASH). Die Fettlebererkrankung, die Einlagerung von Fettmolekülen in die Leber, ist die häufigste Krankheit der Leber in der westlichen Welt. Jeder Fünfte entwickelt eine NASH. Ist die Entzündung in der Leber ausgeprägt, besteht zudem die Gefahr, dass sich eine Zirrhose ausbildet oder gar bösartige Tumoren entstehen. Bislang wurde diese Art des Krebses, das hepatozelluläre Karzinom, überwiegend bei Menschen mit Leberzirrhose aufgrund einer Virushepatitis diagnostiziert. Doch nimmt die Zahl der Fälle von Leberkrebs bei NASH kontinuierlich zu.

Wissenschaftler haben Fortschritte erzielt in ihrem Bemühen, die Vorgänge bei der Entstehung der Fettleberhepatitis und Krebsentwicklung besser zu verstehen. Ihr Ziel ist es, die molekularen Mechanismen frühzeitig zu unterbrechen, um Tumorwachstum zu vermeiden. Noch gibt es kein abgeschlossenes Bild, doch manche Details konnten entschlüsselt werden.

Nicht alle Menschen, die erhöhte Fettwerte haben, haben auch eine entzündliche Fettlebererkrankung. Offenbar müssen weitere Faktoren hinzutreten. Dabei spielt das Adiponektin eine Rolle, wie Michael Trauner, Leberspezialist aus Wien, berichtete. Von dem Peptidhormon, das unter anderem die Wirkung des Insulins an den Fettzellen moduliert, gibt es mehrere genetische Varianten. Der Polymorphismus PNPLA3 geht mit einem erhöhten Risiko einher, eine Fettleberhepatitis zu entwickeln.

Gleiches gilt für entzündliche Veränderungen im Bauchfettgewebe, die oft die Fettsucht begleiten. Die Wissenschaftler sprechen von einem sich selbst unterhaltenden, einem auto-inflammatorischen Prozess. Wie in einem Teufelskreis stimuliert sich die Entzündung dauerhaft. Was den Anstoß dazu gibt, ist noch nicht klar. In der Folge werden vermehrt Fettsäuren und Entzündungsmediatoren freigesetzt, deren Abbauprodukte die Leber schädigen. Auch der Ausfall des Enzyms Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) fördert die Verfettung der Leber. Eine Fülle weiterer molekularer Vorgänge wird mit dem Fortschreiten der Entzündung der Leber in Verbindung gebracht.

Bislang wurde unterschätzt, dass auch das Cholesterin als toxisch für die Leber zu gelten hat. Es schädigt die Sternzellen, die sich in den als Sinusoide bezeichneten erweiterten Kapillaren der Leber finden. Diese Zellen helfen der Leber, Abfallprodukte zu beseitigen. Es überrascht daher nicht, dass die Statine, mit denen das Cholesterin im Blut gesenkt werden kann, offenbar auch die Rate an hepatozellulären Karzinomen zu senken vermögen.

Ein erhöhter Konsum von Fruchtzucker, Fruktose, fördert gleichfalls die Leberverfettung, wie mehrere Vortragende in Leipzig darlegten. Gleichzeitig befeuert das Zuckermolekül die Entzündung. Die Anreicherung von Softdrinks mit Fruchtzucker wird daher von den Ärzten kritisch beurteilt. Die Getränke machen nicht nur dick, sie sind für die Leber schädlich. Der Diabetes mellitus vom Typ 2, der gelegentlich auch als Altersdiabetes bezeichnet wird, entsteht im Gefolge der Störung des Insulin-Stoffwechsels. Insulin ist ein wichtiger Regulator auch des Fettstoffwechsels. Zwei Drittel aller Patienten mit Typ-2-Diabetes haben eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung. Sie gilt als frühes Symptom. Zeigt sich im Ultraschall eine Verfettung der Leber, haben vier von fünf Diabetikern schon eine Entzündung in der Leber, selbst wenn die Laborwerte noch eine normale Leberfunktion anzeigen. Die chronische Entzündung aber ist es, die mit der Gefahr der Krebsentstehung verbunden ist. Das belegen Beobachtungen von Patienten mit einer Viruserkrankung der Leber und Diabetes. Sie haben ein erhöhtes Risiko für den Leberzellkrebs, wie Herbert Tilg aus Innsbruck anhand von vielen Studien erläuterte. So leiden etwa Menschen mit einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion häufiger an einer Zirrhose, wenn sie gleichzeitig Diabetiker sind. Gleiches gilt für die Virus-Hepatitis B.

Einen wichtigen Einfluss auf das Ausmaß der Leberentzündung haben auch die Bakterien im Darm. Eine Verschiebung des Spektrums der bakteriellen Zusammensetzung, des Mikrobioms, kann ebenfalls einen autoinflammatorischen Prozess am Darm nach sich ziehen. Dabei entstehen toxische Abbauprodukte, die in die Leber eingeschwemmt werden, dazu zählt etwa auch der Entzündungsmediator TNF.

Welche überraschenden Perspektiven sich daraus ergeben könnten, beleuchtete Peter Galle aus Mainz anhand eines Tierversuches. In Untergruppen der weißen Blutzellen, den Makrophagen und Granulozyten, findet sich ein Komplex von Eiweißen, der als Inflammasom bezeichnet wird. Im Tierexperiment kann die Aktivität dieser funktionellen Einheit, die bei der Bekämpfung von Infektionen helfen soll, durch einen genetischen Eingriff hochreguliert werden. Mäuse mit einem solchen Defekt haben eine Entzündung im Bereich der Darmwand. Gleichzeitig verändert sich die Zusammensetzung ihres Mikrobioms, das Spektrum ihrer Darmbakterien. Die Tiere entwickeln eine Fettleber und nehmen an Gewicht zu.

Werden diese Tiere mit normalgewichtigen Mäusen gehalten - man spricht von Co-housing -, entwickeln die vorher gesunden Mäuse nach einigen Wochen ebenfalls eine Fettleber und werden dick. Gleichzeitig verändert sich ihr Mikrobiom. Daraus könnte man schließen, dass die Fettleberkrankheit und die dazugehörige Fettsucht womöglich ansteckend sind. Vor voreiligen Schlüssen wurde in Leipzig gewarnt. Doch eröffnen die Erkenntnisse neue Wege für eine Therapie.

Erste Ansätze zeichnen sich ab. Das berichtete der Leberforscher Christian Trautwein aus Aachen. Die Entzündung der Leber setzt eine Kaskade in Gang, an deren Ende der Zellschaden und der Tod der Zelle, die Apoptose, stehen. In der Kette spielen die Caspasen als Enzyme eine bedeutsame Rolle. Der Caspasehemmer Emricasan vermag im Tierversuch den Schritt von der Fettleber zur Entzündung zu stoppen ("Liver International" doi: 10.1111/liv.12570.). Jetzt sollen die ersten Studien beim Menschen beginnen.

Dass die Behandlung einer Leberentzündung Krebs vermeiden hilft, belegte Massimo Colombo aus Mailand in einem Festvortrag. Die erfolgreiche Behandlung der Virus-Hepatitis C mit modernen Medikamenten und das Zurückdrängen der Viruslast bei Betroffenen mit Virus-Hepatitis B verhindert das Fortschreiten der Leberzirrhose. Bei einem Teil der Betroffenen ist sie bei der Hepatitis B sogar rückgängig zu machen. Zudem tritt bei den Betroffenen seltener Leberzellkrebs auf.

STEPHAN SAHM

Kastentext:

Cholesterin ist toxisch für die Leber. Es schädigt die wichtigen Sternzellen, die Abfallprodukte beseitigen.