

Läbor

Leberzirrhose

Praktisch alle Lebererkrankungen münden früher oder später in dieselben Symptome wie Gelbsucht, Aszites usw., hervorgerufen durch eine Leberzirrhose. Es gibt einige Gruppen von Pathomechanismen, die zur Leberinsuffizienz führen können:

- Toxische Lebererkrankungen, z.B. durch Alkohol- oder Medikamentenabusus
- Virushepatitiden A-E
- Autoimmun-Hepatitis
- Cholestatische Lebererkrankungen
- Metabolische Lebererkrankungen (i.d.R. hereditäre Speicherkrankheiten wie die Hämochromatose oder Cu-Wilson)

All diese Erkrankungen führen, wenn sie nicht therapiert werden, zur Leberzirrhose. Diese erkennt man zuallererst an einer Gelbfärbung der Skleren, man spricht von einem Ikterus. Das muss nicht immer auf eine Cholestase zurückzuführen sein.

Ein anderes Untersuchungsmerkmal sind die sog. „Spider-Nävi“, die im Einzugsgebiet der V. cava superior auftreten, nie im Bereich der V. cava inferior. Es handelt sich dabei um erweiterte Arteriolen, die Rötung ist also wegzudrücken, sie füllen sich dann innerhalb von einer oder zwei Sekunden wieder. Sieht man solche Hautveränderungen, sammelt man Punkte für die Diagnose „Leberumbau“. Die Diagnose „Leberzirrhose“ dagegen ist immer eine morphologische, solche Hautveränderungen sind dafür nicht pathognomonisch, sie können auch bei einer Leberfibrose auftreten, etwa einer alkoholischen, bei der die Leberläppchen noch intakt sein können. Außerdem können sie bei arteriosklerotischen Veränderungen oder in der Schwangerschaft auftreten.

Spider-Nävi darf man nicht mit Teliangiektasien verwechseln, die oft an der Lippe oder Fingern auftreten und sich nicht wegdrücken lassen.

Typisch für die primär biliäre Zirrhose sind sog. Xanthasmen (schlagt mich nicht, wenns falsch geschrieben ist) im Gesicht, gelblichweiße, nicht schmerzhaft einlagerungen v.a. in den Mundwinkeln und um die Augen, die man bei über 40-jährigen Frauen ab und zu finden wird. Eine Blickdiagnose, ganz typisch.

Bei Leberzirrhose verschwindet typischerweise der weiße „Halbmond“ im Nagelbett, manche bilden auch Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger heraus. Das ist durch eine chronische Zyanose bedingt, die durch einen Rechts-Links-Herz-Shunt zu Stande kommt; bedingt anscheinend durch den hohen Östrogenspiegel.

Dieser bedingt außerdem bei männlichen Patienten eine Feminisierung mit Gynäkomastie, zurückgehender Körperbehaarung usw.

Komplikationen der Leberzirrhose:

- Hepatische Enzephalopathie
- Aszites
- Portale Hypertension (mit Hämorrhoiden, Ösophagusvarizen, Caput medusae)
- Hepatorenales Syndrom

Über die Vena portae, die sich aus Vena lienalis (Milz, Magen), Vena mesenterica superior und inferior zusammensetzt, erhält die Leber etwa 60% ihrer Nährstoffe und Sauerstoffversorgung, über die Arteria hepatica propria die restlichen 40%. Bei Leberzirrhose ist der Durchfluss gestört, und das Blut staut sich in den Bauchraum zurück, es kommt zur portalen Hypertension.

Der Aszites bildet für sich die Grundlage für eine Reihe von Problemen:

- Infektion mit Erregern
- Zwerchfellverschiebung in den Thorax, Sauerstoffminderversorgung
- Nabelhernie
- Hydrothorax durch Übertritt der Flüssigkeit in die Lunge

Die hepatische Enzephalopathie kommt durch die mangelnde Entgiftung der aufgenommenen Nahrungsstoffe durch die Leber zu Stande und verläuft über drei Stadien:

1. Konfusion
2. Schläfrigkeit
3. Somnolenz
4. Koma

Das hepatorenale Syndrom ist dadurch gekennzeichnet, dass man an der Niere selbst überhaupt nichts pathologisches erkennt, sie bekommt einfach nicht mehr genug Blut ab (prärenales Nierenversagen). Wenn der Patient dagegen lebertransplantiert wird, funktioniert die Niere auf einmal wieder richtig, da die Giftstoffe, die die Vasokonstriktion hervorgerufen haben, jetzt richtig prozessiert und entgiftet werden.

Das Arteriogramm der Niere ist stark reduziert, post mortem aber völlig normal; man hat den Giftstoff, der die starke Vasokonstriktion bewirkt, noch nicht identifizieren können.

Nochmal alle Mosaiksteine, die auf eine Leberzirrhose hinweisen:

- Skleraler Ikterus
- Spider-Nävi
- vergrößerter linker Lungenlappen
- Caput medusae
- Nabelhernie
- Weiße Nägel / Uhrglasnägel
- Feminine Genitalbehaarung
- Ödeme
- Brustglatze
- Muskelabbau
- Gynäkomastie
- Splenomegalie
- Aszites
- Hodenatrophie
- Palmare Erytheme
- Purpura / Petechien an den Beinen

Auf Grund des Alkoholkonsums gibt es am meisten männliche Leberzirrhotiker, abgesehen davon kommt sie aber häufiger bei Frauen vor, vor allem cholestatische Lebererkrankungen sind dort häufiger.

Die Leber in der Pathologie

Makroskopisch kann man schon Farbe, Gewicht und die Beschaffenheit der Leberoberfläche beurteilen. Normalerweise sollte sie rosig aussehen (kommt vom Blut), anderthalb Kilo schwer sein und eine glatte Oberfläche haben. Die Ränder sollten leicht abgerundet sein, eine starke Abrundung spricht für eine Hypertrophie, spitze Ränder für eine Atrophie. Oft sind Lebern schon leicht verfettet, wodurch sie sich gelblich verfärben; die Eigenfarbe des Leberparenchyms ist eigentlich weiß-grau ohne Blut. Eine knotige Oberfläche spricht für eine Leberzirrhose.

Wenn die Leberoberfläche glatt und glänzend ist, also das Licht reflektiert, ist die Serosa, die als Peritoneum auf der Leber liegt, schonmal nicht fibrosiert.

Als nächstes schneidet man die Leber auf, am besten in so dünnen Schnitten wie möglich. Die Schnittfläche sollte homogen aussehen, Inhomogenitäten weisen auf eingelagertes Fett hin, außerdem sollte man natürlich keine Zysten oder knotigen Veränderungen erkennen können.

Eine typisch zirrhotische Leber sieht makroskopisch knotig aus, hat scharfe Kanten und ein geringeres Gewicht (im Endstadium einer Zirrhose 500-1000g), ist also atrophisch, und weist eine graubraune Farbe auf, die als Mischung von Bindegewebe, Blut, Galle und Leberparenchym zu Stande kommt.

Mikroskopische Struktur: Man hat Lobuli mit Periportalfeldern an den Ecken, in deren Mitte die Zentralvene liegt; die Lobuli sind sechseckig. Eine andere Einteilung geht vom Azinus aus, an dessen Kanten Zentralvenen liegen und in dessen Mitte das Periportalfeld mit Arterie, Vene und Gallenkanälchen; ein Azinus ist dreieckig.

Physiologischerweise findet man in der Leber Sinusendothel um die Sinusoide herum, ein spezialisiertes Endothel mit großen Fenestrations (hoher Stoffaustausch). Über dem Endothel liegen noch Kupffer'sche Sternzellen, die Makrophagen der Leber.

Unter dem Endothel findet sich der Disse'sche Raum, in dem sehr dünne Kollagenetze liegen (gute Diffusion), zusammen mit Ito-Zellen / Fibromyoblasten (auch hepatic stellate cell oder fat storing cell genannt). Die vielen Bezeichnungen für diese Zelle kommen daher, dass sie viele Funktionen hat. Im Ruhezustand kann sie Lipide zusammen mit Vitamin A speichern; wird sie durch Zytokine aktiviert, wandelt sie sich in einen Fibromyoblasten um, der kollagene Fasern produziert. Übertreiben die Viecher es mit der Produktion, verschlechtert sich durch die miese Diffusion die Funktion der Leber. Vereinzelt findet man auch Lymphozyten, vor allem NK-Zellen, im Disse-Raum. Darunter, von der Kapillare aus gesehen, liegen die sehr großen Hepatozyten mit den dazwischenliegenden, von ihnen gebildeten Gallenkanälchen.

Hat man jetzt eine Leber mit Alkoholschäden, sind die Hepatozyten in typischer Weise verändert; man erkennt grobkörnige, in der HE-Färbung rote, Granula, die sich immunhistochemisch als Mallory-Körper hirschgeweihförmig anfärben; sie bestehen aus alkoholischem Hyalin und liegen intrazytoplasmatisch (man färbt sie mit Keratinantikörpern an).

Die normalen Hepatozyten können sich durch drei verschiedene Wege nekrotisch verändern:

- Councilman-Korpuskel → Schrumpfnekrose
- Ballonzelle → zytolytische Nekrose
- Netznekrose → zytolytische Nekrose

Kommt es an der Basalmembran der Kapillaren zu einzelnen Nekrosen, so dass die sonst sehr regelmäßigen Leberzellbalken dort gestört werden, proliferieren die Kupffer'schen Sternzellen, die dann die Überreste der Nekrose fressen, außerdem können sich die übriggebliebenen Hepatozyten teilen und füllen die entstandenen Lücken an der Basalmembran wieder aus. Wenn die Ito-Zellen allerdings aktiviert werden und schneller reagieren als die Hepatozyten, wird die Lücke nicht durch neue, funktionsfähige Hepatozyten ausgefüllt, sondern von dem neu gebildeten Kollagen, es bleibt also eine Art Narbe in Form eines Bindegewebsknubbers zurück.

Es gibt immer diese zwei Möglichkeiten; entweder heilt die Leber wieder vollständig, oder es kommt zur Fibrosierung.

Bei einer chronisch-aggressiven Hepatitis geht dann durch die fortschreitenden entzündlichen Veränderungen die normale Leberarchitektur verloren, man erkennt keine Lobuli mehr. Zentralvene und Periportalfelder werden durch neu gebildete Bindegewebsstränge verbunden, es kommt sogar zu einem direkte Blutübertritt ohne die notwendige Filtrierung.

Virushepatitis

Hervorgerufen von:

- Cytomegalovirus - Echovirus
- Epstein-Barr-Virus - Marburg-Virus
- Herpes simplex - Lassafieber-Virus
- Varicella - Syncytische Riesenzellhepatitis
- ...

Viele machen inapparent eine Hepatitis A durch (etwa 80% haben Antikörper), die meisten davon irgendwann in der Kindheit. Wer sich dagegen zuerst im Erwachsenenalter infiziert, wird richtig heftig krank. Die Hepatitis A macht deshalb etwa ein Drittel der akuten Hepatitiden aus, ist aber nie für chronische verantwortlich.

Hepatitis B macht fast die Hälfte der akuten Hepatitiden aus, aber nur einen kleinen Teil der chronischen; Hepatitis C etwa ein Fünftel der akuten, aber die Hälfte der chronischen.

Etwa ein Drittel der chronischen Hepatitiden können nicht abgeklärt werden und der Erreger bleibt unbekannt.

Risikofaktoren der Hepatitis B/C in den USA:

- Heterosexuelle Aktivität 40%
- Homosexuelle Aktivität 10%
- I.v.-Drogenabusus 20%
- Unbekannt 27%

Das Risiko der sexuellen Übertragung ist bei HBV sehr hoch, bei C dagegen relativ niedrig.

Extrahepatische Manifestationen:

- Schilddrüse
- Haut
- Lymphknoten
- Milz
- Hoden
- Gefäßsystem (Arthritis, Vaskulitis)

Die HBV-Infektion führt nach der akuten Hepatitis in 95% der Fälle zu einer vollständigen Erholung. Je immunkompetenter der Patient ist, desto fulminanter die Abräumreaktion der infizierten Zellen, desto mehr Leberzellen gehen zu Grunde; das kann bis zum Tod führen. Wenige der fulminanten Hepatitiden führen zu einer Erholung, viele der Patienten benötigen eine Lebertransplantation, haben aber noch eine persistierende Infektion.

Eine persistierende Infektion kann zu einer chronischen Hepatitis führen, die sich zur Zirrhose entwickelt oder zum hepatozellulären Karzinom werden kann, der Patient kann aber auch völlig asymptomatischer Träger sein, der vielleicht in Jahren eine chronische Hepatitis oder ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln kann.

Auch bei Hepatitis C können hepatozelluläre Karzinome entstehen, dort aber nur auf der Grundlage einer permanenten Entzündung mit ständiger Zellteilung und Regenerierung, so dass dort eher zufällig Karzinome entstehen, nicht mit dem speziellen Mechanismus wie bei HBV.

Chronische Hepatitis C:

Bis zu 3% der Weltbevölkerung sind infiziert (etwa 170-200 Millionen Menschen), auf etwa 20-40% wird der Anteil der asymptomatischen Träger geschätzt. Bei Hepatitis C beträgt die Lebensverkürzung bei 40-60jährigen 7-18 Jahre.

Erst 1986 wurde überhaupt entdeckt, dass es Hepatitis C gibt, vorher wurden diese Hepatitiden Non-A, Non-B genannt. Seit den 90er Jahren gibt es Nachweisverfahren, so dass das Risiko der transfusionsassoziierten Hepatitis extrem gesunken ist.

Zum Vergleich: Mit Hepatitis B sind weltweit etwa 500 Millionen Menschen infiziert.

Übertragungswege:

- Bluttransfusion (jetzt nicht mehr so wild)
- Intravenöser Drogengebrauch
- Tätigkeit im medizinischen Bereich
- Dialyse
- Piercing, Tätowierung, Akupunktur
- Vertikale Transmission (Mutter auf Kind)
- Sexuelle Übertragung (niedriges Risiko im Vergleich zu HBV)

Die Daten bezüglich der Ausheilung bei HCV sehen deutlich düsterer aus als bei HBV:

- | | |
|----------------------|-----|
| - Ausgeheilt | 12% |
| - Chronisch | 88% |
| - Normale ALT-Träger | 15% |
| - Zirrhosen | 23% |
| - Dekompensation | 18% |

Bei einzelnen untersuchten Gruppen beobachtete man allerdings Ausheilungsraten von 45% und eine schwere chronische Hepatitis nur in 3% der Fälle, es kommt also vor allem darauf an, welche Kofaktoren dazukommen (z.B. Alkoholabusus).

Zusammenfassung:

- >80% asymptomatisch oder mild
- T-Zell-Antwort ohne anti-HCV ist möglich
- stark unterdiagnostiziert (da teurer Nachweistest, selten starke Beschwerden)
- ein fulminanter Verlauf ist eine Ausnahme
- chronische Entwicklung in 45-90% der Fälle
- sehr unberechenbare Verläufe, oft nach Jahren normaler ALT-Werte auf einmal eine starke Reaktivierung mit Fibrose
- Es kommt stark auf den Grad der Entzündung an; sehr niedriges Risiko bei milder, extrem erhöhtes bei schwerer.

Außerdem spielen Individualfaktoren wie Steatose (Fettleber), Fettleibigkeit, Ernährung, Alkohol- und Drogenabusus oder Typ II-Diabetes eine große Rolle, wenn es z.B. um das Risiko geht, eine Fibrose zu entwickeln.

Mortalität bei HIV-Patienten:

1995 starben die Patienten noch fast alle an AIDS-assoziierten Krankheiten, in 2001 schon praktisch ausschließlich an Leber-assoziierten Krankheiten; das zeigt vor allem den Erfolg der HIV-Medikamente, zeigt aber auch, dass man sich jetzt vermehrt der Problematik der Hepatitiden (HBV- und HCV-Koinfektionen) widmen muss, um die Sterblichkeit von HIV-Patienten weiter zu verbessern.

Entwicklung einer Zirrhose bei HCV:

- HIV-Koinfektion 9 Jahre
- Alkohol > 50g/Tag 12 Jahre
- HBV-Koinfektion 15 Jahre
- Keine Kofaktoren 27 Jahre

Hepatitis-Viren in der Virologie

HBV:

- Nukleinsäure: DNS (HCV hat RNS)
- Klassifizierung: Hepadnavirus Typ1
- Serotypen: mehrere
- in vivo-Replikation: Leber und andere Gewebe
- in vitro-Fortpflanzung: Transfektion klonierter DNA

Das HBsAg (Hepatitis B surface-Antigen) macht die Hülle des Virus aus, worin der Kern mit DNS liegt. HBsAg wird von den infizierten Hepatozyten in Unmengen gebildet, etwa 10^{12} Partikel pro ml. Der Körper hat dementsprechend Probleme, mit solchen Massen an Fremdeiweiß fertigzuwerden.

Hepadnaviren haben als gemeinsame Eigenschaften die Morphologie, Antigene, Gene und den Hepatotropismus.

Das Genom von HBV hat einen Doppel- und einen Einzelstranganteil. Kodiert als Genprodukte sind HBsAg, die viruseigene Polymerase, HBxAg (onkogene Eigenschaften) und HBcAg/HBeAg. Die Gene sind überlappend angelegt (overlapping genes), so dass sich je nach Start des Ablesevorgangs völlig andere Proteine ergeben, die sich anders falten, obwohl sie zum größten Teil von demselben Stück DNA abgelesen wurden wie die anderen Proteine.

Replikationsstrategie:

Das Genom des HBV wird transkribiert in mRNA, aus der HBsAg, HBcAg/HBeAg, HBxAg und HBV-DNA-Polymerase gebildet werden, gleichzeitig in RNA, die dann durch reverse Transkription in neue Virus-DNA überführt wird. Diese Bestandteile sind autoorganisatorisch und finden sich zu neuen Viren zusammen.

Serologischer Verlauf der Infektion:

Etwa 12 Wochen nach Infektion erreicht der Titer an HBsAg den Höhepunkt und sinkt dann im günstigsten Fall bis in 21 Wochen wieder auf Null ab; direkt danach beginnt der Anti-HBs-Titer stark zu steigen und sinkt dann im Verlauf von Monaten langsam wieder ab.

Schon 5 Wochen nach Infektion erhöht sich ALT im Serum, jeweils ein bis zwei Wochen später zeigen sich erste Symptome und Gelbsucht.

Etwa 7 Wochen nach Infektion beginnt der Anti-HBc-Titer zu steigen (anfänglich nur IgM), so dass die Infektion dann zurückgeht.

Die Antikörper und die Antigene bilden im Blut Immunkomplexe, die sich problematischerweise gerne in der Niere ablagern und zur Entstehung von Glomerulonephritiden führen können.

Bei einem chronischen Verlauf bleibt das HBsAg jahrelang auf demselben hohen Niveau und sinkt vielleicht nach 4 Jahren etwas ab.

Das Trägerschaftsrisiko nach einer akuten HBV-Infektion ist bei Neugeborenen 90%, was an ihrem unreifen Immunsystem liegt. Dieses Risiko ist bei Kleinkindern noch 50%, bei Kindern 25%, bei Erwachsenen nur etwa 10%.

Impfstoff:

Anfangs nahm man einfach das Serum von chronisch an HBV Erkrankten und reinigte es, so dass man nicht infektiöses HBsAg erhielt, womit man impfen konnte. Inzwischen stellt man diesen Impfstoff aus genetisch veränderter Bäckerhefe her, in die das S-Gen des HBV integriert wurde. Er ist sehr wirksam, und die Risiken sind sehr gering.

HCV:

1986 erst entdeckt, bis dahin der Gruppe Non-A, Non-B zugeordnet (die, wie man heute weiß, auch Hepatitis D und E-Viren enthält). Die weltweite Verbreitung zeigt eine sehr auffällige Stelle von über 5% Prävalenz in Ägypten, was auf eine vor 20 Jahren durchgeführte Massenbehandlung gegen Schistosoma-Würmer (oder so) zurückzuführen ist; diese wurde mit Spritzen durchgeführt, die einfach von einem zum anderen weiterverwendet wurden.

Da HCV ein RNS-Virus ist und keine reverse Transkriptase besitzt, kann es sich nicht in die Wirts-DNS einbauen. Es proliferiert somit nur durch seine enorme Mutationsfreudigkeit. Weltweit gibt es sieben Genotypen

Diagnostik: Screening-Test mit ELISA...

Toxische Hepathopathie / Biotransformation

Die Folienserie gibts auch unter <http://www.uni-tuebingen.de/toxikologie/> Dann zum Punkt Lehrveranstaltungen → Hepatologie. Ziemlich groß, da viele eingescannte Bilder.

Probleme der Arzneimitteltherapie:

- Schwere Nebenwirkungen: 6,7% = 2,2 Mio Patienten / Jahr
- Todesfälle: 0,32% = 106.000 Patienten / Jahr

Biotransformation von lipophilen Endo- und Xenobiotika:

Biotransformation ist nötig, da viele aufgenommene Stoffe gut fettlöslich sind, dadurch sind sie gut zu resorbieren. Lipophile Stoffe sind dagegen schlecht im Blut zu transportieren und noch schlechter wieder auszuscheiden, weshalb eine Umwandlung in hydrophilere Stoffe notwendig wird.

Das geschieht im Prinzip in drei Phasen:

In Phase-I wird ein Stoff, nennen wir ihn R-H, oxidiert zu R-OH (Funktionalisierung).

In Phase-II wird er zu einem Glucuronid, Sulfokonjugat oder GSH-Konjugat verestert. Damit ist der entstehende Metabolit im Prinzip ausscheidungsfähig geworden.

In Phase-III werden diese Stoffe häufig über Transporter in der Zellmembran ausgeschleust.

Bioverfügbarkeit und präsystemische Elimination:

Ein Arzneimittel muss zuerst einmal über die Magen- oder Darmschleimhaut aufgenommen werden. Teilweise wird er von Mikroorganismen abgebaut, zum Teil in der Darmmucosa metabolisiert, der größte Teil sollte aber immer resorbiert werden und über die Pfortader in die Leber gelangen (der Rest wird mit den Fäzes eliminiert). Dort wird wieder ein Teil metabolisiert und ein Teil durch ABC-Transporter in die Galle exportiert; nur das, was dann noch „übrigbleibt“ und über die Lebervene in den restlichen Organismus gelangt, ist der bioverfügbare Anteil. Dieser unterscheidet sich von Arzneimittel zu Arzneimittel und auch von Mensch zu Mensch recht stark.

Normalerweise ist die Extraktion in der Leber der weitaus größte Anteil der Verlustfraktion (hepatische Clearance). Beträgt die Extraktion etwa 0,8, werden 20% bioverfügbar, bei einem anderen Medikament beträgt E z.B. 0,05, so dass die Bioverfügbarkeit fast 95% beträgt.

Faktoren, die die Biotransformation beeinflussen:

- Geschlecht
- Alter
- Ernährung
- Enzym polymorphismen
- Enzyminduktion
- Arzneimittelinteraktion
- Erkrankungen (z.B. Lebererkrankung)

Im Alter steigt etwa die Bioverfügbarkeit durch eine Abnahme der Leberfunktion. Ist die Extraktion sehr hoch, z.B. 0,9, und nimmt die Extraktion im Alter 10% ab, hat man auf einmal eine doppelt so hohe Bioverfügbarkeit von 20% gegenüber 10% vorher.

Bedeutung des Metabolismus für die Elimination:

Wenn bei einem Patient die Phase-I- und Phase-II-Enzyme der Biotransformation in der Leber fehlen oder verringert sind, wird das Medikament nicht mehr wasserlöslich gemacht und nur noch sehr langsam über den Harn ausgeschieden. Das führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit (etwa von 40 auf 800h) des Medikaments im Körper, was schon bei Einzelapplikation eine Auswirkung hat, bei Mehrfachapplikation aber durch die Anreicherung im Körper toxische Wirkung hat.

Pharmakokinetischer Polymorphismus:

1 Gen hat 2 Allele, eins auf dem „väterlichen“, eins auf dem „mütterlichen“ Chromosom. Diese enthalten im Prinzip dieselbe Erbinformation, sind aber im Detail unterschiedlich. Auch was die Fremdstoffmetabolisierung angeht, gibt es unterschiedliche Gene in der Population.

Dadurch gibts Leute mit heterozygot vorhandenem fehlerhaftem Allel und auch Leute mit homozygot vorhandenem fehlerhaftem Allel. Bei mindestens 1% (bis hin zu 50%) der Bevölkerung ist ein solches nicht funktionsfähiges Allel für ein Gen der Biotransformation vorhanden.

Für das Gen CYP2D6, das für ein wichtiges Cytochrom kodiert, existiert nun ein recht häufig vorhandenes nicht funktionierendes Allel („Nullallel“) und ein halb-funktionelles Allel.

Bei 5-10% liegt überhaupt kein funktionierendes Allel vor (PM = poor metabolizer), was zu Toxizität und Nebenwirkungen vieler Medikamente führt.

Bei 10-15% liegen ein oder zwei halbwegs funktionierende Allele vor (IM = intermediate metabolizer), was zu erhöhten Nebenwirkungen führt.

Bei 80-65% liegt mindestens ein voll funktionsfähiges Allel vor (EM = weiß net so recht), so dass die erwartete Wirkung eintritt.

Bei 5-10% liegen durch Genduplikation sogar drei oder vier „normale“ Allele vor (UM = ultrarapid metabolizer), so dass erst gar keine Wirkung eintritt, da die Medikamente sehr schnell metabolisiert und ausgeschieden werden, die Halbwertszeit ist stark verkürzt.

Unerwünschte Wirkungen als Folge von Arzneimittel-Interaktion:

Metabolismus-Interferenz mit Enzyminduktion...

Wenn man ein Arzneimittel einnimmt, kann es dazu führen, dass die Enzyme, die dieses Mittel umsetzen, induziert werden; der Körper adaptiert sich an die neuen Gegebenheiten, weil er das Medikament ausscheiden möchte.

Ein klassisches Beispiel:

Es geht um Ethinylestradiol, ein wirksamer Bestandteil in der Anti-Baby-Pille. Nach der Induktion von Cytochrom P450-Enzymen durch das Antituberkulotikum Rifampicin dagegen steigt die Ethinylestradiol-C₂-Hydroxylierung auf ~400%, die Bezoapyren-Hydroxylierung (von Rifampicin) sogar auf ~700%. Logische Folge: Die Pille wirkt nicht mehr. Diese Nebenwirkung steht auch auf den Beipackzetteln drauf, aber man sollte die Patientinnen trotzdem darauf hinweisen.

Interferenz durch Naturstoffe:

Johanniskraut (Hyperperforin, Hypericum perfor.) induziert verschiedene CYPs (einschließlich CYP3A) und aktiviert MDR1 (Enzym aus der Phase-III). Das hat die unangenehme Folge, dass verschiedene Medikamente wie Cyclosporin nicht mehr wirken, wenn man sie in üblicher Konzentration gibt.

Grapefruit-Saft kann ähnliche Effekte zur Folge haben.

Leberschädigung durch Arzneimittel:

	obligater Typ	fakultativer Typ
Dosisabhängig	+	-
Vorhersehbar	+	-
Reproduzierbar:		
- Patient	+	+
- Normalperson	+	-
- Versuchstier	+	-
Toxisch-metabolisch	+	+
Allergisch-immunologisch	-	+

Leberschädigungen vom fakultativen Typ treten einfach nur bei ganz bestimmten, seltenen Konstellationen bei bestimmten Patienten auf.

Eine bekannte Leberschädigung vom obligaten Typ tritt bei Paracetamol (Schmerzmittel) auf:

1. Metabolische Umsetzung durch Cytochrom P450
2. Bildung toxischer Proteinaddukte (N-Acetyl-p-Benzochinonimin, lebertoxisch)
3. Entgiftung über Glutathion

Die Leber hat zwar sehr viel Glutathion, aber der Pool ist nicht unbegrenzt. Hat man sehr hohe Konzentrationen, wird die Entgiftungsfunktion überlastet, und es kommt zur Toxizität:

4. Bildung von reaktivem Sauerstoff, Lipidperoxidation, Leberversagen

Die Toxizität ist also dosisabhängig, außerdem tritt diese Schädigung reproduzierbar bei jedem auf, der eine Überdosis Paracetamol nimmt.

Verlauf:

Tag 1: Übelkeit, Erbrechen

Tag 2: oft weitgehend asymptomatisch

Tag 3: Ikterus, Leberversagen, hepatische Enzephalopathie... da ists normalerweise schon zu spät.

Keine Toxizität tritt bei gesunden Erwachsenen bei 5-10 Tabletten auf.

Behandlungsschema: Antidot-Therapie mit N-Acetylcystein (etwa in ASS), wenn ein Paracetamol-Serumspiegel vorhanden ist:

- 4 Std. nach der Einnahme > 200 mg/ml
- 15 Std. nach der Einnahme > 30 mg/ml

Halothan-Hepatitis läuft ähnlich ab; Halothan ist an sich eine sehr inerte Substanz, die schwer metabolisiert werden kann. Die Metabolite sind aber sehr reaktionsfähig und führen sehr selten (1 / 10.000) zu einer Autoimmunreaktion gegen Leberzellen, was dann mit schwerer Leberschädigung und Tod durch Leberversagen ausgehen kann.

Leberschädigung durch Alkohol:

Ganz wichtig für Studenten. Bei etwa 10% der männlichen Bevölkerung kommt es dazu.

Alkohol hat vielfältige Schädigungsmuster, unter anderem ist dabei die Leber betroffen.

Mit ziemlicher Sicherheit ist es nicht das Ethanol selbst, das diese Schädigung bewirkt, sondern Metabolite, vor allem Acetaldehyd, das durch die Alkoholdehydrogenase aus Ethanol entsteht. Dieses Enzym arbeitet ziemlich langsam, mit etwa 0,15‰ Blutalkohol pro Stunde.

Dieses Acetaldehyd führt zur Lipidperoxidation und damit zu oxidativem Stress, bevor es zu Essigsäure abgebaut werden kann.

Verlauf und Häufigkeit Alkohol-induzierter Leberschäden:

- alkoholische Fettleber (bis 90%), reversibel
- alkoholische Hepatitis (bis 50%)
 - asymptomatische anikterische Hepatitis (30%) mit geringen biochemischen Veränderungen, Hepatomegalie
 - persistierende Hepatitis (50%) mit geringer Cholestase, Symptome unspezifisch
 - aggressive Hepatitis (10%) mit leichtem Verlauf, deutliche Cholestase
 - fulminanten Hepatitis (10% mit schwerem Verlauf)
- alkoholische Zirrhose (bis 30%)

Frauen reagieren viel empfindlicher auf Alkohol, sie überleben etwa im Schnitt einige Jahre weniger als Männer, wenn sie schon eine alkoholische Leberzirrhose haben.

Bei unter 40g/Tag Alkohol sollte man auf der sicheren Seite sein...

Bier (4%): 20g / ½l

Wein (12%): 30g / ¼l

Schnaps (40%): 8g / 2cl

Absolute Alkoholkarenz ist angesagt bei Kindern, Lebergeschädigten, Alkoholikern, ... Das kann Probleme machen, denn in vielen Lebensmitteln und Medikamenten ist Alkohol enthalten, in denen man dies nie vermuten würde.

Portale Hypertension

Die Arterien funktionieren super, das Problem bei der portalen Hypertension sind die Venen (v.a. die kleinen Zentralvenen), wodurch es zu einem Rückstau kommt (Abflussstörung).

Ungefähr 1600ml fließen pro Minute durch die Leber, der Druck in den Venen beträgt 3-6mmHg. Etwa 25%, also 400ml/min, kommen aus der Arteria hepatica propria mit einem Druck von etwa 100mmHg, also dem normalen arteriellen Druck halt. Die restlichen 75% kommen über die Vena portae in die Leber, mit einem Druck von 7-12mmHg.

Beide Anteile stellen ~50% der Sauerstoffversorgung der Leber, fällt also etwa der venöse Zufluss aus, fehlt der Leber auf einmal die Hälfte ihres Sauerstoffs.

Im schwersten Fall der portalen Hypertension (Leberzirrhose...) kann es sogar zu einem Rückfluss des arteriellen Blutes über die Leber in die Vena portae und die Bauchorgane Magen, Milz und Darm kommen, ein zentrifugaler Blutfluss.

Das Blut muss sich dann über Umgehungskreisläufe einen Weg zum Herz suchen.

1. Über die Vena mesenterica inferior → Bauchwand (Caput medusae) → subkutane Abdominalvenen → Vena iliaca interior.
2. Über die Vena coronaria zum Magen, von dort teilweise über Ösophagusvenen (Ösophagusvarizen) in die Vena azygos und hemiazygos; teilweise auch über die Venae gastricae breves in die Vena renalis.
3. Vom Darm ausgehend über Retzius-Venen direkt in die V. cava inferior.
4. Über das Rektusvenennetz (Hämorrhoiden)

Der Verschluss der Venen, der zur portalen Hypertension führt, kann an folgenden Stellen auftreten:

1. Pfortaderstenose
2. Stenose eines Pfortaderastes im Periportalfeld
3. Verstopfte Sinusoid-Venen
4. Stenosen in Zentralvenen
5. Stenosen in Lebervenen

Sie kann also auch bei komplett gesunder Leber auftreten, etwa bei einer prähepatischen Pfortaderstenose oder posthepatischen Lebervenenstenose. Tritt dies akut auf, klagen die Patienten über heftige Schmerzen, es kann zu einem akuten Leberversagen kommen. Entwickelt sich dies langsam, funktioniert die Leber i.d.R. ohne Einschränkungen weiter mit 50% der normalen Sauerstoffversorgung, da sie sich adaptieren kann.

Auch auf Grund einer Rechtsherzinsuffizienz kann eine portale Hypertension auftreten, mit den „normalen“ Symptomen Ödeme in den Beinen, bei längerem Bestehen Aszites, aber zusätzlich auch einer stark vergrößerten Leber.

Auch in Situationen, in denen eine akute Fettleber auftritt, so dass die Hepatozyten verfetten, anschwellen und so groß werden, dass sie die Sinusoide komprimieren, kann es zu einer portalen Hypertension kommen, man sollte also nie gleich bei jedem Patient mit Ödemen und Aszites davon ausgehen, dass er sowieso eine fortgeschrittene Leberzirrhose hat und alles verloren ist.

Laparoskopisch erkennt man nur im Falle einer portalen Hypertension das Ligamentum hepaticum proprium, das dann gädert erscheint und innen eine daumendicke Vene führt, die normalerweise nicht mehr vorhandene V. umbilicalis.

Nicht alle Leberzirrhotiker entwickeln eine portale Hypertension; etwa 35-80% entwickeln z.B. einen Umgehungskreislauf im Bereich der Ösophagusvenen, so dass sich Ösophagusvarizen herausbilden. Imponieren diese Varizen gastrokopisch schon als fette, das Lumen fast verschließende Schläuche, ist das Risiko 70-80%, dass sie in den nächsten paar Monaten bluten.

Zu solchen Varizenblutungen kommt es nicht etwa wegen mechanischer Einwirkungen wie Hühnerknochen oder Splitterbrötchen, sondern nur auf Grund von Blutdruckspitzen, so dass die Gefäße den Druck einfach nicht mehr aushalten und platzen; etwa beim Husten oder Heben von schweren Lasten (Bierkasten...).

30-50% der Patienten sterben schon bei der ersten Blutung, bei den 50-70%, die überleben, kommt es bei 70% zu wiederholten Blutungen innerhalb der nächsten Jahre.

Um die Blutung zu stillen, gibt es Sengstaken-Blakemore-Sonden, mit denen man einfach einen Ballon im Ösophagus aufbläst und einen kleinen zur mechanischen Befestigung in der Cardia des Magens.

Dann gibts noch die Linton-Nachlas-Sonde, bei der man einen Ballon mit 1,5 Litern Wasser füllt, wenn er in der Cardia des Magens liegt, und von außen ein Gegengewicht von 1kg dranhängt.

Diese Behandlungsmethoden sind natürlich recht rudimentär; eine bessere ist die sogenannte Sklerosierung, die Verödung der blutenden Gefäße. Über das Endoskop injiziert man in die Gefäße ein entzündungsförderndes Medikament, so dass die Gefäße miteinander verkleben und veröden.

Die heute gebräuchlichste Methode ist die Ligatur, bei der man endoskopisch einen kirschgroßen Bobbel aus der Varize lutscht, den man mit einem Gummi verschließt, so dass sich dort eine Thrombose entwickelt und das Gefäße verschließt.

Man kann auch chirurgisch portokavale Umgehungskreisläufe legen, bei denen man etwa die V. lienalis unterbricht und in die V. renalis umleitet, oder man legt einen mesocavalen Shunt, ... es gibt einige Möglichkeiten, aber nur noch wenige Zentren machen das heute.

Dann gibts noch die TIPS, transjuguläre intrahepatisch portosystemische Shunts, bei denen man mit einem Katheter in die V. cava inferior geht, in die Leber vorschiebt und solange darin herumstochert, bis man in einem Ast der V. portae landet. Dann schiebt man einen Stent rein und stabilisiert die Verbindung. Das Problem an der Sache ist offensichtlich, man richtet mehr oder weniger starke Verletzungen an, und es kann vor allem bei schlechter Gerinnungsfunktion zu bösen Blutungen kommen, außerdem wird ein Teil der noch vorhandenen Entgiftungsfunktion der Leber umgangen, so dass Shunt-Verfahren bei einer schon vorhandenen hepatischen Enzephalopathie kontraindiziert sind.

Aszites

hat viele Ursachen. Meistens ist es die chronische Lebererkrankung, aber das weiß man natürlich noch nicht, wenn man den Patient zum ersten Mal sieht. Als weitere kommen in Frage:

- Malignität, Metastasen von Ovarial-, Magen-, Pankreaskarzinomen in das Peritoneum
- Herzversagen
- Tuberkulose (Vernarbung und Stauung in der Lunge, Peritonealtuberkulose bei Miliartuberkulose)
- Nephrotisch bedingt (Eiweißmangelödem, auch bei exogenem Eiweißmangel)
- Pankreatisch
- Fulminantes Leberversagen
- Austreten von Gallenflüssigkeit

Unterscheiden kann man das teilweise schon in der ersten körperlichen Untersuchung. Beim Rechtsherzinsuffizienten staut sich das Blut natürlich nicht nur in die V. cava inferior, sondern auch superior. Man sieht bei manchen schon im Stehen eine geschwollene V. jugularis, im Liegen aber sicher; die Rechtsherzinsuffizienz ist also eine Blickdiagnose.

Bei uns steht natürlich die Aszites hepatischer Genese im Mittelpunkt. Diese kann drei Ursachen haben:

- Hypoalbuminämie (die Leber kann nicht so viel Eiweiß bilden, wie verlorengelht)
- Überproduktion von Lympflüssigkeit (hängt vor allem mit der portalen Hypertension zusammen)
- Portale Hypertension

Über den linken Ductus thoracicus kann nur etwa 1 ml/min abtransportiert werden; fallen über längere Zeiträume 2 oder 3 ml/min an, sammelt sich mit der Zeit das ganze überschüssige Wasser natürlich in der Bauchhöhle. Es wird dann teilweise über den mickrigen rechten Ductus thoracicus abtransportiert, der das Diaphragma, die Peritonealhöhle und die rechte Lunge drainiert.

Die hepatischen Sinusoide sind 1000x durchlässiger als die Peritonealmembran; von dort aus gelangt viel Flüssigkeit in den linken Ductus thoracicus. Der rechte, der überall im Bauchraum freie Endigungen hat, muss deshalb normalerweise fast keine Flüssigkeit abtransportieren und kann die anfallende Menge, wenn der linke Ductus th. überfordert ist, nicht bewältigen.

Durch Öffnungen im Zwerchfell kann die Flüssigkeit aus dem Bauchraum in den Thorax kommen; manche Patienten haben sogar *nur* Hydrothorax ohne Aszites-Anzeichen. Es ist immer putzig zu sehen, wie lange es dauert, bis dann die richtige Diagnose steht, etwa Leberzirrhose.

Pathogenese:

Es gibt drei Theorien, wie es überhaupt zur Aszites kommt; wahrscheinlich hat jede einen Teil Wahrheit.

Underfill-Theorie: Bei einer Zirrhose kommt es zu einer portalen Hypertension, auf Grund des hydrostatischen Drucks dann zur Aszitesbildung. Auf einmal ist diese Flüssigkeit, die intravasal liegen müsste, im Bauchraum, das effektive intravasale Volumen ist also stark erniedrigt (deshalb sind Aszitespatienten auch hypoton), die Niere versucht also zu kompensieren und erhöht ihre Natriumrückresorption. Dadurch steigt das Blutvolumen wieder, und es tritt wieder vermehrt Wasser in den Bauchraum aus → Aszites.

Overflow-Theorie: Hat wenige Sympathisanten... sie geht davon aus, dass eine Zirrhose gleich primär zu einem hormonalen Stimulus führt, der eine Natriumretention in der Niere bewirkt → erhöhtes Blutvolumen → Aszites.

Vasodilatations-Theorie: Durch eine Steigerung des Blutflusses kommt es zu einer Unterfüllung der Arterien, wodurch wieder das Renin/AT/Aldosteron-System greift, der Sympathikus aktiver wird und Arginin/Vasopressin ausgeschüttet wird.

Dadurch erhöht sich der periphere und renale Widerstand, das Herz wird noch weiter angetrieben und es wird Natrium und Wasser in der Niere retiniert → erhöhtes Blutvolumen → Aszites.

Der typische Patient mit Leberzirrhose hat also einen Puls von 110, einen Blutdruck von 80 / 60 und miese Nieren. Kommt es bei ihnen zu einer Ösophagusvarizenblutung, können sie, da sie schon trainiert sind, sehr gut kompensieren, man sieht ihnen erstmal gar nix an, auch wenn andere mit einem solchen Blutverlust schon umkippen würden.

Diagnostische Paracentese:

Darunter versteht man die Aszitespunktion zur Gewinnung von Diagnosematerial.

Indikationen: Neu eingesetzte Aszites, Einweisung ins Krankenhaus, klinische Verschlechterung, Fieber.

Kontraindikationen: Keine.

Analyse der gewonnenen Flüssigkeit auf:

Routinemäßig:

- Zellzählung
- Zellkultur
- Albumin
- Protein

Optional:

- Glukose
- TB-Ausstrich und -Kultur
- LDH
- Zytologie
- Amylase
- Triglyceride
- Gramfärbung

Wenn die Serumkonzentration von Albumin höher ist als die Albuminkonzentration in der Aszitesflüssigkeit, liegt ein Transsudat vor (Zirrhose, Herzerkrankung, Portalvenenthrombose, ...), andernfalls ein Exsudat, wenn die Albuminkonzentration im Aszites höher ist als im Serum (Austritt von Gallenflüssigkeit, ...).

Eine sponate bakterielle Infektion erkennt man daran, dass in der Kultur nur ein Erreger oder gar keiner nachgewiesen wird...

	PMN	Erreger
Spontane bakterielle Peritonitis	>250/mm ³	einzelner
Monomikrobielle nonneutrozytische Bakteraszites	<250/mm ³	einzelner
Kultur-negative neutrozytische Aszites	>250/mm ³	negative Kultur
Sekundärinfektionen	>250/mm ³	multiple

PMN = polymorphkernige Neutrophile

Bei der initialen Paracentese sind 80% steril, nur ein kleiner Anteil ist schon infiziert. Wie es dann zu einer spontanen Infektion kommt, weiß man nicht so genau. Sicherlich kommt alles Unglück aus dem Darm, der bekanntlich genug Erreger enthält. Wahrscheinlich gelangen Erreger über die abdominellen Lymphabflüsse ins Blut und gelangen von dort in die Aszites; vielleicht gelangen sie direkt aus dem Darm in die Bauchhöhle.

Krankheitsbild bei Bakteraszites:

- Fieber
- verstärkter Ikterus
- Bauchschmerzen
- Konfusion (Enzephalopathie)
- weicher Bauch
- Hypotension

Will man eine Zellkultur der Aszitesflüssigkeit erstellen, muss man zwei Dinge beachten: Man muss auf jeden Fall zwei Proben entnehmen und zwei Blutkulturflaschen beimpfen, eine für die Aerobier, eine für die Anaerobier. Zweitens muss man das sofort am Bett des Patienten machen, schickt man die Proben zuerst in ein Mikrobio-Institut, sinkt die Sensitivität von >90% auf etwa 40%.

Am häufigsten weist man E. coli (43%) nach, dann noch ab und an Klebsiella pneumoniae (8%) und Streptokokkus pneumoniae (8%), der Rest sehr selten.

Das ideale Antibiotikum ist meist Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay), da es nicht nephrotoxisch ist.

Initiale Therapie:

- Einschränkung der Natriumzufuhr, obwohl das Serum oft unter 120mmol/l hat
- Diurese
 - Spironolactone und Furosemide
 - Schrittweise bis auf die Maximaldosis steigern
- Paracentese großer Volumina (bei harter Aszites)

Das Problem ist die Compliance der Patienten, die oft nicht mitmachen, wenn sie nichts Gesalzenes mehr essen und kaum noch trinken dürfen. Am besten gibt man ihnen eine Kräutermischung, damit das Essen noch nach was schmeckt, ohne dass Salz drin ist.

Um den Blutdruck etwa höher zu kriegen, sollten die Patienten Sport machen (erhöhte Herzfrequenz) und z.B. Kneippkuren (Vasokonstriktion durch Kälte).

Dadurch kann man die Aszites etwa 1-2 Jahre kontrollieren, bis der Ofen dicht ist. Dann hilft nur noch Paracentese von 10-15l pro Sitzung, bei der es natürlich zu enormen Flüssigkeitsverschiebungen kommt, man muss dann Albuminlösungen substituieren. Nach weiteren 2-3 Jahren bleibt oft nur noch

- Peritoneovenöser Shunt
- TIPS
- Lebertransplantation

Hepatische Enzephalopathie

Diese Krankheit äußert sich zuerst in einer Verwirrung der betreffenden Person und geht, wenn sie schwerer wird, in Müdigkeit, Sopor und Koma über. Hervorgerufen wird sie durch eine fehlende oder unzureichende Entgiftungsfunktion der Leber; welche Stoffe genau die Hirnschädigung hervorrufen, ist noch nicht klar, wahrscheinlich welche aus dem Stickstoffkreislauf.

Etwa 70-80% aller Zirrhotiker haben eine Enzephalopathie. Und zwar pennen die nicht alle, sondern die Krankheit ist noch subklinisch. Das ist gleichbedeutend mit Fahruntauglichkeit.

Wenn man davon ausgeht, dass etwa 10% der Bevölkerung Leberzirrhotiker sind, fahren in Tübingen also 3000 fahruntaugliche Leute durch die Gegend. Im Prinzip müsste man jeden Leberzirrhotiker einem ausführlichen Fahrtauglichkeitstest unterziehen und dann ggf. den Führerschein entziehen.

Der Stickstoff wird im Darm aufgenommen und steht dann als NH_4^+ im Blut dem Kreislauf zur Verfügung. Die Muskeln nehmen ständig auf und geben ab, teilweise in Form von Kreatinin, das über die Nieren ausgeschieden wird. Die Leber verarbeitet einen großen Teil und gibt ihn in Form von Gallensäuren, Harnstoff, ... an den Darm oder die Nieren weiter, wo der Stickstoff teilweise ausgeschieden, teilweise rezirkuliert wird.

Vor allem periportal findet die Ammoniumentgiftung durch die Harnstoffsynthese mit niedriger Affinität statt; vor allem perivenös findet durch sehr wenige Zellen („Scavengerzellen“ die Ammoniumentgiftung durch Glutaminsynthese mit hoher Affinität statt. Scavengerdefekte treten auf bei Leberzirrhose, perivenöser Nekrose, perivenöser Hypoxie und portokavalen Anastomosen; dann fallen etwa 30% der Ammoniumentgiftungsfunktion der Leber aus. Diese 30% können nicht kompensiert werden, über die Zeit, bis sich die Scavengerzellen etwa regeneriert haben, wenn sie es noch können, sammelt sich ein Ammoniumpool im Blut an, der schon hirnschädigend wirkt.

Gibt man Diuretika (vor allem Schleifendiuretika, Thiazide haben auch Einfluss, Aldosteronantagonisten sind ok), blocken sie die Umsetzung von Ammonium in Harnstoff, wodurch immer weniger Ammoniumionen umgesetzt werden. Bei Leberzirrhotikern, bei denen sowieso schon ein Scavengerdefekt vorliegt, wird die subklinische Enzephalopathie dann manifest.

Was dabei genau im Gehirn passiert, ist trotz vieler Jahre Enzephalopathieforschung noch nicht herausgefunden worden. Sicher ist bisher, dass eine Aminosäure-Imbalance entsteht, die zusammen mit der Entstehung von endogenen Neurotoxinen (was immer die auch sind) zu einer Gliazellschwellung führt. Diese bewirkt eine Veränderung der postsynaptischen Rezeptorstrukturen, der Neurotransmitterprozessierung und der Blut-Liquor-Schranke.

Stadium	Geisteszustand	Neurologische Zeichen
1	Milde Konfusion, verringerte Aufmerksamkeit, Irritabilität, umgekehrtes Schlafmuster	Gestörte Koordination, Tremor, veränderte Handschrift
2	Schläfrigkeit, Persönlichkeitsänderungen, intermittierende Desorientierung	Asterixis (ständiges Abfallen der Hand), Ataxie, Dysarthrie (Formulieren der Sätze gestört)
3	Somnolenz, starke Desorientierung, deutliche Verwirrung, verwaschene Aussprache	Hyperreflexie, Muskelrigidität, Babinski-Zeichen

4	Koma	Keine Reaktion auf Schmerz, Dezerebrationszeichen
---	------	---

Child-Pugh-Kriterien:

	1 Punkt	2 Punkt	3 Punkt
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT (s verlängert)	1-3	4-6	>6
Aszites	keine	leichte	mittlere
Enzephalopathie	keine	1-2	3-4
Grad: A = 5-6 Punkte, B = 7-9 Punkte, C = 10-15 Punkte			

Mit dieser Einteilung kann man sich ganz gut international verständigen („Patient X hat Child B, 8 Punkte...“). Die Enzephalopathie ist im Allgemeinen reversibel, außer bei Leuten, die schon lange eine chronische Enzephalopathie haben. Oft hat man Patienten, die hin und wieder durch ein auslösendes Ereignis eine rekurrente Enzephalopathie entwickeln.

Der Blutammoniumspiegel (<30µmol/l ist gut) ist wenig aussagekräftig, da der Grad der Enzephalopathie interindividuell stark unterschiedlich damit korreliert, zudem verschlimmert sie sich erst einige Tage nach Anstieg des Blutammoniums, kann also schwer sein, wenn das Blutammonium schon wieder stark abgenommen hat.

Als auslösende Ereignisse (präzipitierende Faktoren) für rekurrente Enzephalopathien kommen in Frage:

- Hohe Eiweißzufuhr (Doppelwhopper)
- GI-Blutung, z.B. aus Ösophagusvarizen
- Alkohol / Sedativa
- Operationen
- TIPS oder andere Shunts. Das Shuntvolumen muss dann wieder reduziert werden.
- Infektionen
- Tumorerkrankungen (z.B. HCC; hepatozelluläres Karzinom)
- Diuretika

Die Beseitigung dieser Ursachen (vor allem die Beschränkung der Eiweißzufuhr) ist der erste Schritt zur Therapie. Der zweite ist die Lactulose. Lactulose macht Durchfall, aber noch was anderes: Aus Lactulose bildet sich im Dickdarm, bei der Anwesenheit von Bakterien, Milchsäure. Diese verringert den pH und bindet NH_3 zu NH_4^+ . Diese werden durch Harnstoffspaltende Bakterien (Urease-Bildner) im Darm abgebaut, was dann den Durchfall bewirkt.

Denen gibt man dann so viel Lactose, bis sie nur noch auf dem Topf sitzen, dann muss man nur noch auf den Flüssigkeitshaushalt aufpassen.

Hat man diese drei Maßnahmen durchgeführt (Präzipitant entfernen, Proteinzufuhr einschränken, Lactulose geben) und der Patient reagiert noch nicht darauf, kann man Neomycin oder Metronidazol geben, womit die physiologische Darmflora abgetötet wird, die selbst schon eine große Stickstoffquelle darstellt, vor allem durch ihre proteinspaltende Tätigkeit.

Enzephalopathie aus neurologischer Sicht

- Definition: Krankhafte, nicht-enzündliche Hirnfunktionsstörung.
- Störungen der Aufmerksamkeit, Orientierung, Verhalten.
- Kann ohne und mit fokalneurologische Zeichen einhergehen (normalerweise ohne).

Die Störungen wie Ataxie oder Schläfrigkeit sind mit Störungen im Hirnstamm, solche wie Persönlichkeitsstörungen auch im Frontallappen lokalisiert.

Initial treten keine strukturellen / fokalen Läsionen auf; man macht trotzdem bei jedem Patienten ein Kernspin, um andere Ursachen auszuschließen.

Leitsymptom: hirnorganisches Psychosyndrom: Störung von Konzentration, Bewusstsein, Hirnleistung und Persönlichkeit.

Fakultative Symptome: Myoklonie, Asterixis, Paresen, cerebral-organische Anfälle.

Vorkommen: Leber- und Nierenerkrankungen, Hyperkalzämie, mitochondriale Erkrankungen, toxische Enzephalopathien (Schwermetalle).

Der EEG-Grundrhythmus korreliert sehr gut mit dem Stadium einer Enzephalopathie; er beträgt 7-8/s in Stadium 1, 5-7/s in Stadium 2, 3-5/s in Stadium 3 und <3/s in Stadium 4.

Wernicke-Enzephalopathie:

- Polioenzephalitis hämorrhagica superior:

Nervenzellverluste und hämorrhagische Läsionen v.a. in den Mamillarkörpern, Thalamus, Fornix, im Mittelhirn (Blickzentrum), Kleinhirnwurm

- Wernicke-Korsakow-Psychose:

mnestische Störungen, Desorientiertheit, Konfabulationen

- weitere klinische Befunde:

Augenbewegungsstörungen (Nystagmus, Abducensparese, konjugierte Blickparese), Ataxie, PNP (schwache / fehlende ASR); Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Tremor

- Therapie:

hochdosierte Gabe von Thiamin (Vit. B1): 100-300mg/d

Diagnostik bei Leberkrankheiten

Ziele der Labordiagnostik:

- Erkennen einer Lebererkrankung (Suchtest)
- Diagnose einer vermuteten Lebererkrankung
- Beurteilung des Schweregrades
- Einschätzung der Prognose
- Überwachung des Therapieverlaufes

Mal schnell 50ml Blut abnehmen und die Schwester alles ankreuzen lassen, auf das untersucht werden kann, ist erstens ziemlich teuer und zweitens intellektuell irgendwie unbefriedigend, man sollte also schon wissen, wonach man denn genau sucht.

Suchteste führen dazu, dass gesunde Menschen krank werden, das hängt einfach mit der Definition von Gesundheit zusammen; die Leute haben sich gesund gefühlt, und durch den unspezifischen Suchtest wird irgendeine Anomalie nachgewiesen. Diagnostiziert man so etwa eine Leberzirrhose, kann man überhaupt nichts daran ändern, und therapieren muss man auch nur bei Symptomen, die er ja offensichtlich nicht hatte, sonst hätte er sich nicht gesund gefühlt.

Man kann auch standardmäßig auf Tumormarker untersuchen, etwa AFP (Alpha-Fetoprotein), CEA (carcinogenes embryonales Antigen) oder PSA (prostataspezifisches Antigen), was normalerweise ins Leere läuft, aber immerhin sinnvoll ist, da man Karzinome möglichst frühzeitig erkennen sollte.

Der ideale Test erlaubt:

- eine diskrete Lebererkrankung zu erfassen
- die Lebererkrankung spezifisch zu diagnostizieren
- den Schweregrad exakt zu beurteilen

Den idealen Test gibt es leider noch nicht, besonders der Schweregrad ist nicht leicht zu beurteilen, da die Leber ständig regeneriert und so ihre Funktion immer verbessern oder verschlechtern kann.

Syntheseleistung: Gerinnungsfaktoren

- Leberspezifische Synthese (außer Faktor VIII), geringe Halbwertszeit (z.B. Faktor VII 2-5h)
- Prothrombinzeit nach Quick (Faktoren I, II, V, VII, X): veränderte Bildung von Inhibitoren, vermehrter Verbrauch bei intravasaler Gerinnung, beschleunigter Abbau von Gerinnungsfaktoren → Sensitivität gering
- Prothrombinzeit nach Quick verlängert bei: Leberschädigung, Vitamin K-Mangel, Intoxikationen, angeborenen Gerinnungsdefekten → nicht spezifisch
- PTZ-Verlängerung (normal: 30s) bei akuten und chronischen Lebererkrankungen → prognostisch ungünstiges Zeichen

Syntheseleistung: Serumalbumin

- hohe Reservekapazität der Leber
Halbwertszeit: 20 Tage → Sensitivität gering
- Spezifität gering, aber: [absolute Hypalbuminämie (<3g / 100ml) + Anstieg der γ -Globuline (>4g / 100ml)] charakteristisch für chronische Lebererkrankungen

- Das Albumin kann auch stark abfallen, wenn die Leber völlig gesund ist, etwa bei erhöhter Ausscheidung durch Nephropathien.

Syntheseleistung: Cholinesterase

- Halbwertszeit: 10 Tage
→ Sensivität gering (aber höher als bei Serumalbumin)
- erhöht bei: Adipositas, nephrotischem Syndrom, länger bestehendem Verschlussikterus
erniedrigt bei: chronischen Infekten, Tumoren → Spezifität gering

Biliäre Exkretion: Alkalische Phosphatase (AP)

- Erhöhung bereits bei diskreten Abflussstörungen kleiner intrahepatischer Gallengänge
- Nicht leberspezifisch; auch erhöht bei gesteigerter Osteoblastentätigkeit (deshalb werden öfters 18jährige in die Ambulanz geschickt...), Hypernephrom, Bronchialkarzinom und Schwangerschaft
- Für eine prognostische Bewertung nicht geeignet... je höher, umso schlimmer die Erkrankung gilt nicht, je länger erhöht, umso schlimmer die Erkrankung funktioniert hier auch nicht.

Biliäre Exkretion: γ -GT

- Der empfindlichste Indikator einer hepatobiliären Erkrankung.
- Erhöhung bei diskreter Cholestase, aber auch bei geringer Schädigung der Hepatozyten ohne begleitende Cholestase (Virushepatitis, Alkohol); Spezifität somit gering,

Eine erhöhte γ -GT ist gemeinhin als Synonym für Alkoholkonsum bekannt, was so natürlich nicht stimmt. Im Zweifelsfall (wenn jemand etwa wegen einer erhöhten γ -GT den Führerschein nicht wiederkriegt) muss man den Patient ganz auf den Kopf stellen, um die Ursache der Erhöhung feststellen zu können.

Biliäre Exkretion: Bilirubin

- Sensitivität gering (hohe Ausscheidungskapazität)
- Spezifität gering (Hämolyse, Stoffwechsellshunt, exogene und endogene Substanzen, genetische Defekte)
- Prognostische Aussagekraft eher gering
- Bilirubin im Urin: hepatobiliäre Erkrankung
- Fehlen von Urobilinogen im Urin bei gleichzeitiger Hyperbilirubinämie: kompletter Verschlussikterus oder sehr schwerer hepatozellulärer Ikterus.

Es gibt das direkte, glucuronidierte Bilirubin (das also schon die Leber passiert hat) und das indirekte, nicht wasserlösliche Bilirubin (prähepatisch oder Störung der Glucuronidierung in der Leber).

Wenn das direkte Bilirubin erhöht ist, ist häufig der Exkretionsmechanismus am Hepatozyten gestört (oder man hat ein Problem mit den Gallenwegen), dort setzen auch sehr viele Pharmaka an.

Es gibt verschiedene genetische Defekte, die sowohl die Aufnahme als auch die Ausscheidung von Bilirubin stören können.

Urobilinogen entsteht nur im Darm als Abbauprodukt von Bakterien, das dann teilweise wieder aufgenommen und nur über den Urin ausgeschieden wird. Wenn also kein Urobilinogen ausgeschieden wird, gelangt überhaupt kein Bilirubin in den Darm.

Hepatozelluläre Schädigung: Transaminasen

- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
- Glutamin-Dehydrogenase (GLDH): hauptsächlich bei perivenös lokalisierter Leberschädigung erhöht (z.B. kardial bedingter Rückstau)
- nicht leberspezifisch (Vorkommen auch in Niere, Skelett- und Herzmuskel)
- prognostische Aussagekraft gering

Der einzige Sinn im Bestimmen aller drei Parameter besteht darin, dass in der Zone 1, näher an der Zentralvene, mehr GLDH und weniger GPT in den Hepatozyten vorkommt, in Zone 3, näher am Periportalfeld, weniger GLDH und mehr GPT, man kann also aus der Verteilung der Abweichungen evtl. darauf schließen, welche Zonen vor allem geschädigt sind.

Labordiagnostik: Befundmuster

- GOT, GPT Hepatitis (durch Viren, Medikamente, ...)
- AP, γ -GT Cholestase
- GLDH Zentroazinäre Schädigung
- γ -GT Toxische Konstellation, Tumorerkrankung

Enzymdiagnostik: Anwendungsbeispiele

- GPT, γ -GT, Cholinesterase
- Normalwerte schließen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Leberschädigung aus (98%)
- Dem Nachweis entgehen:
 - inaktive Leberzirrhose geringen Grade
 - alkoholinduzierte, unkomplizierte Fettleber
 - stoffwechselbedingte Störungen im Initialstadium

Labordiagnostik: Prognose

Bei gesicherter Diagnose sind für die Verlaufsbeurteilung auch Tests geeignet, die weder sensitiv noch spezifisch sind, z.B.:

1. Bilirubin: bei der primär biliären Zirrhose
2. Bilirubin und Quickwert: bei Patienten mit Leberzirrhose und Ösophagusvarizenblutung

Der Bilirubinwert kann vor allem für die Bestimmung des Zeitpunktes, ab dem man sich spaten muss, die Patienten zu transplantieren, verwendet werden. Steigt das Bilirubin auf einmal stark an, hat man noch etwa ein halbes Jahr Zeit.

Labordiagnostik: Zusammenfassung

- Verdacht auf Cholestase: AP (\rightarrow bildgebende Verfahren)
- Verdacht auf hepatozelluläre Erkrankung: PTZ, Gesamt-Eiweiß und Elektrophorese

Tumormarker: α -Fetoprotein (AFP)

- normal $<10\text{ng / ml}$; bei Tumoren meist $>500\text{ng / ml}$
- diagnostisch erhöhte AFP-Werte bei 60-80% der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom
- positiv (meistens bis 100ng / ml) bei 20% der Patienten mit Hepatitis, Zirrhose, alkoholische Lebererkrankung und Cholestase
- besonders geeignet bei HCC-Patienten mit einer Leberzirrhose oder einer HBsAg-positiven Hepatitis
- im intraindividuellen Vergleich geeignet für die Beurteilung der Tumormasse, des Krankheitsverlaufes und der Therapiekontrolle

Auch normales rasch replizierendes Gewebe der Leber (jede Zelle durchläuft kurz eine Fetalphase, in der sie AFP bildet) kann eine signifikante AFP-Erhöhung zur Folge haben, so typischerweise bei Hepatitis C oder chronischer Hepatitis B.

Tumormarker: Screening (China-Studie)

- AFP-Bestimmung bei 3,5 Mio Probanden von 1971 bis 1980 (in China ist Hepatitis B sehr häufig)
- Inzidenz des Leberzellkarzinoms: 23,7 / 100.000
- Inzidenz bei HBsAg-positiven Patienten (n = 3454) innerhalb von 5 Jahren: 897 / 100.000

Hochgerechnet entdeckte man so etwa 800 Leute mit HCC in einem frühen Stadium, 55% davon waren operabel, nach weiteren 5 Jahren lebten noch 200 von diesen. Die permanente Massenuntersuchung hat also 200 von 3,5 Mio Menschen wirklich was gebracht; ob sich das jetzt lohnt oder nicht, darüber kann man sich streiten.

Man sollte AFP halt nicht in das Standardscreening hineinnehmen, sondern die Bestimmung auf Risikogruppen beschränken.