

## Leberzirrhose – Teil 1: Pathogenese und Diagnostik

C. Rabe, J. Heller, T. Sauerbruch, W.H. Caselmann,

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I (Direktor: Prof. Dr. T. Sauerbruch), Bonn

### Pathogenese

**Definition:** Die Leberzirrhose ist definiert als eine **Faservermehrung und knotige Regeneration**. Eine alleinige Fibrosierung der Leber, wie sie z.B. bei der kongenitalen hepatischen Fibrose beobachtet wird, erfüllt die Diagnosekriterien nicht. Auch Knoten ohne Fibrose, wie z.B. bei der seltenen partiellen nodulären Transformation, erlauben nicht die Diagnose »Leberzirrhose«.

**Epidemiologie:** In Europa starben 1999 über 161000 Menschen an Leberzirrhose (13). Die Sterblichkeit an Leberzirrhose sinkt (9) – möglicherweise durch bessere Therapiemöglichkeiten der Komplikationen. Bei Autopsien in Deutschland wird die Leberzirrhose in bis zu ca. 10% der Fälle angetroffen (11).

### Zur Zirrhose führende Noxen

Nekrose, Faservermehrung und Regeneration – als die zur Zirrhose führenden Mechanismen – stellen die stereotype Reaktion

der Leber auf Noxen unterschiedlichster Art (**Tab. 1**) dar. In Mitteleuropa sind Alkoholabusus und Hepatitis C die beiden häufigsten zur Zirrhose führenden Erkrankungen (1, 4). Andere virale Ursachen, z.B. die Hepatitis B mit oder ohne Hepatitis-D-Superinfektion sind hier – anders als in Südeuropa – seltener. Bei alkoholisch und viral induzierten Entzündungsprozessen spielen neben der direkten Schädigung der Hepatozyten durch das auslösende Agens eine Infiltration der Leber durch Entzündungszellen und durch diese Entzündungszellen perpetuierte Schädigungen eine Rolle. Angeborene Stoffwechselstörungen, wie der Hämochromatose, dem Morbus Wilson, dem  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel oder der Mukoviszidose (die selten auch Zirrhosen hervorrufen kann), kommt aufgrund der teilweise wirksamen Therapiemöglichkeiten ein besonderes Augenmerk zu. Die möglicherweise autoimmun vermittelte primär-sklerosierende Cholangitis (PSC) und die primär-biliäre Zirrhose (PBC) werden als cholestatische Lebererkrankungen bezeichnet, weil es zu einer Destruktion bzw. Sklerosierung der kleinen und – im Fall der PSC – auch grö-

## Leberzirrhose – der konkrete Fall

**Anamnese und klinischer Befund:** Der 46-jährige Patient, der schon seit vielen Jahren regelmäßig Alkohol trank und vor 3 Jahren an einer Gelbsucht erkrankt war, bemerkte über 3 Wochen vor Aufnahme zunehmende Schlappeheit und eine deutliche Gelbfärbung der Haut. Eine Woche vor Aufnahme hatte er versucht, komplett auf Alkohol zu verzichten.

Der Patient war nicht febril, allseits orientiert, aber leicht verlangsamt. Es bestanden Haut- und Sklerenikterus, vereinzelte »spider naevi« am Stamm, ausladende adipöse Bauchdecken mit einer Flankendämpfung, beidseitig Unterschenkelödeme und eine handbreit unter dem rechten Rippenbogen tastbare Leber.

**Untersuchungen:** Klinisch-chemisch zeigten sich folgende auffällige Werte: Bilirubin 35 mg/dl,  $\gamma$ GT 137 U/l, GPT 30 U/L, GOT 50 U/l, Quick 56%, MCV 104 fl, Leukozyten 22 G/l, IgA 883 mg/dl, IgG 2280 mg/dl, Ferritin 1107 ng/dl, C-reaktives Protein 38 mg/l, Kreatinin 8,7 mg/dl, Harnstoff 243 mg/dl, Natriumausscheidung 16 mmol/24h. Nicht auffällig waren Hepatitis-Serologie (lediglich Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus), Serumlipide, sämtliche Autoimmunpara-

meter, Coeruloplasmin und Kupfer-Ausscheidung.

Folgende technische Untersuchungen waren bemerkenswert: Varizen Grad II bei der Endoskopie, sonographisch Zeichen der Leberzirrhose mit einer Splenomegalie (13 cm Länge), etwa 1,5 l Aszites, normal große Nieren, duplexsonographisch kräftige rekanalisierte Umbilikalvene bei offener Pfortader und erhöhten Resistenzindizes der renalen Interlobärarterien. Die Leberbiopsie ergab eine Leberzirrhose mit einer gleichzeitigen Fettleberhepatitis, Mallory Hyalin-Ablagerungen, jedoch keinen Nachweis von  $\alpha_1$ -Antitrypsin Typ Proteaseninhibitor Z (PiZ).

**Diagnose, Therapie und Verlauf:** Es handelt sich um eine äthyltoxische, jetzt durch eine Alkoholhepatitis und ein hepatorenales Syndrom komplizierte Leberzirrhose. In Anbetracht des noch guten Allgemeinzustandes und des Alters des Patienten wurde bei Oligoanurie und deutlich erhöhten Retentionsparametern eine Dialysetherapie (10mal, davon zweimal gegen Albumin, MARS [Molecular Adsorbent Recirculating-System]) begonnen. Gleichzeitig erhielt der Patient 3  $\times$  400 mg/d Pentoxifyllin, 40 mg/d

Prednison über 28 Tage, dann in absteigender Dosierung, Humanalbumin 20 g/d über 7 Tage und Midodrin 3  $\times$  7,5 mg/d über 14 Tage. Unter dieser Therapie bildete sich der Ikterus langsam zurück, und die Nierenfunktion besserte sich. 12 Wochen nach Einleitung dieser Therapie betrug der Bilirubinwert 1,5 mg/dl, die GOT 11 U/l, der Quick-Wert 94%, die  $\gamma$ GT 92 U/l und das Kreatinin 1,3 mg/dl.

**Prognose und Kommentar:** Unbehandelt beträgt das mittlere Überleben eines Patienten mit hepatorenalem Syndrom ca. 14 Tage. Ein positiver Effekt einer Therapie mit Midodrine/Octreotid oder anderen vasoaktiven Substanzen bei gleichzeitiger Albumingabe, einer TIPS-Anlage oder einer MARS-Dialyse im hepatorenalen Syndrom wurde bislang nur in kleinen Studien gezeigt. Auch der Einsatz von Steroiden zur Therapie der Alkoholhepatitis ist umstritten. Für die Gabe von Pentoxifyllin existieren nur wenige Daten. Dennoch werden, wie unsere Kasuistik zeigt, in dieser prognostisch ungünstigen Situation Therapien, die teilweise nicht evidenzbasiert sind, eingesetzt, um Zeit bis zu einer eventuellen Lebertransplantation zu gewinnen.

M. Schepke, T. Sauerbruch, Bonn

ßeren Gallengänge mit resultierender Cholestase kommt, die unbehandelt zur Zirrhose führt. Ebenso kann eine Cholestase bei extrahepatischer Gallengangverengung vielfältiger Ursache (z.B. Steine, Strikturen) eine sekundär-biliäre Zirrhose hervorrufen. Bei den Autoimmunhepatitiden kommt es zum Bild einer von den Portalfeldern ausgehenden Entzündungsreaktion mit Nachweis von T- und B-Lymphozyten im entzündlichen Infiltrat, die zur Zirrhose führen kann.

Vaskuläre Lebererkrankungen, insbesondere des venösen Abstroms, wie z.B. das Budd-Chiari-Syndrom (Thrombose der Lebervenen), eine venookklusive Erkrankung, die sich an den kleineren Lebervenen abspielt, oder eine chronische Rechts-herzinsuffizienz können ebenfalls eine Zirrhose hervorrufen.

### Pathophysiologische Auswirkungen des Fibrosierungs- und Regenerationsprozesses

Gleichgültig, welche dieser Noxen einwirkt, die Reaktion der Leber sieht immer ähnlich aus: Hepatozyten des Leberläppchens gehen unter (Nekrose) und werden durch ungeordnete knotige Regeneration ersetzt. Neben der direkten Genomintegration hepatotroper Viren (8) wird dieser fortbestehende Regenerationsreiz als Ursache der Entstehung von Leberkarzinomen auf dem Boden einer Leberzirrhose diskutiert (3).

Bei Entzündungsprozessen kommt es – durch Mediatoren wie z.B. TGF- $\beta$  vermittelt – zur Ablagerung von Proteinen der extrazellulären Matrix (Fibrosierung), die bevorzugt perisinusoidal abgelagert werden und so die Diffusionsstrecke zu den Hepatozyten verlängern, was die metabolische Funktion einschränkt. Zusätzlich nimmt die Zahl der Hepatozyten ab, so dass auch hieraus eine Einschränkung der metabolischen Kapazität, inklusive der Synthese- und Entgiftungskapazität, der Leber resultiert.

Durch die Ablagerung der extrazellulären Matrix sinkt weiterhin auch die Möglichkeit der Sinusoide, ihren Durchmesser zu vergrößern und damit Volumenschwankungen auszugleichen. Durch diese Complianceeinschränkung und Obliteration des hepatischen Kapillarnetzes wird der Perfusionswiderstand der Leber erhöht und damit die Entwicklung einer portalen Hypertension gefördert. Bindegewebige Septen, die die normale Läppchenarchitektur der Leber unterbrechen und zur Torquierung und Kompression von kleineren Portalgefäßen und kleinen Lebervenen führen, bilden sich aus. Zusätzlich entwickeln sich durch die Fibrosierung der Sinusoide funktionelle Shunts, die zu einer inhomogenen Perfusion der Leber führen. Durch diese funktionellen intrahepatischen Shuntverbindungen und sich entlang der bindegewebigen Septen entwickelnde Shunts sinkt die Clearance vasodilatierend wirkender Mediatoren. Dies könnte eine mögliche Ursache für den vermehrten Blutfluss in den Splanchnikusgefäßen darstellen, der neben der Widerstandserhöhung für den Pfortaderfluss die portale Hypertension bei der Leberzirrhose unterhält.

**Kurzgefasst:** Die Zirrhose ist durch Fibrosierung und Regeneratorknoten charakterisiert. Sie stellt die stereotype Reaktion auf kontinuierlich einwirkende Noxen dar. Pathophysiologische Konsequenz ist die Einschränkung der metabolischen Kapazität der Leber inklusive ihrer Synthese- und Entgiftungsfunktion sowie die Entwicklung einer portalen Hypertension.

**Tab. 1** Ursachen der Leberzirrhose – Beispiele

#### Angeborene Stoffwechseldefekte

Hämochromatose  
 $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel  
Morbus Wilson

#### Toxische Schädigungen

Alkohol  
Organische Lösungsmittel  
Medikamente, zum Beispiel Methotrexat

#### Cholestatistische Lebererkrankungen

Gallengangsatresie  
Primär biliäre Zirrhose (PBC)  
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)  
Sekundär biliäre Zirrhosen

#### Virusinfektionen

Hepatitis B(+/- Hepatitis D)  
Hepatitis C

#### Vaskuläre Ursachen

Budd-Chiari-Syndrom  
Venookklusive Erkrankung  
Rechtsherzinsuffizienz

**Tab. 2** Diagnostik häufiger Grunderkrankungen eines Patienten mit Leberzirrhose

Art der Zirrhose	Diagnostik
Alkoholische Zirrhose	Anamnese des Alkoholabusus Histologie
Chronische Hepatitis C	Anti-HCV, HCV-RNA
Chronische Hepatitis B	HBsAg und HBeAg, evtl. HBV-DNA
Primär biliäre Zirrhose	Antimitochondriale Antikörper Subtyp M2, IgM, Histologie
Primär sklerosierende Cholangitis	ERCP, p ANCA, Rektokoloskopie, evtl. Histologie
Morbus Wilson	Kupferausscheidung im 24-h-Sammelurin
$\alpha_1$ -Antitrypsinmangel	Familienanamnese, Histologie, molekulargenetische Typisierung oder Phänotypisierung durch isoelektrische Fokussierung
Hämochromatose	Familienanamnese, erhöhte Transferrinsättigung und Ferritin, quantitative Eisenbestimmung im Leberpunktat, Mutationsscreening
Autoimmunhepatitis	Hypergammaglobulinämie, IgG, antinukleäre Antikörper, Histologie
Nichtalkoholische Steatohepatitis	Histologie, fehlende Alkoholanamnese
Kardiale Zirrhose	Herzultraschall, Ultraschall der Leber
Budd-Chiari-Syndrom	Duplexsonographischer oder angiographischer Nachweis der Lebervenenthrombose

## Diagnostik

Die Diagnostik bei der Leberzirrhose dient der Ursachenklärung und der Suche nach Folgeerkrankungen und Komplikatio-

nen. Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose in den westlichen Ländern sind Alkohol (ca. 50%) und Virusinfektionen (ca. 40%). Seltenerer Ätiologien sind in **Tab. 2** aufgeführt.

»Leberzirrhose« im eigentlichen Sinne ist der histologische Nachweis der Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur mit Ausbildung fibrotischer Septen und Regeneratknoten. Die histologische Untersuchung – an manchen Zentren auch die Laparoskopie – ist der Goldstandard zur Feststellung einer Zirrhose und einiger Grunderkrankungen (z.B. Hämochromatose, Morbus Wilson). Bei schweren Blutgerinnungsstörungen oder Aszites muss wegen der Komplikationsgefahr auf die perkutane Leberpunktion verzichtet werden. Häufig helfen dann der Nachweis indirekter Zeichen in der Bildgebung (Splenomegalie, Aszites oder Kollateralkreisläufe). Im Zweifel kann eine transjuguläre Leberbiopsie durchgeführt werden. In neuerer Zeit wird auch die Minilaparoskopie bei der Diagnostik der Leberzirrhose, unklarer Leberherde und zur Aszitesdiagnostik zunehmend eingesetzt (10).

Folgen der Leberzirrhose sind eine Einschränkung der hepatischen Stoffwechselfunktion, portale Hypertension und systemische Kreislaufveränderungen (niedriger Blutdruck, erhöhtes Herzzeitvolumen). Klinisch können sich diese durch Ösophagusvarizen, Aszites oder eine hepatische Enzephalopathie manifestieren.

Laboruntersuchungen sind zur Bestimmung des Schweregrades und der Grunderkrankung essentiell. Die initiale Labor-diagnostik sollte folgende Messparameter beinhalten: Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -Glutamyltransferase, Albumin, Kreatinin, Natrium, Blutbild mit Thrombozytenzahl, Quick. Spezielle Parameter zur Diagnostik der Grunderkrankung zeigt Tabelle 2.

Die Sonographie des Abdomens ist unabdingbarer Bestandteil der diagnostischen Maßnahmen. Neben den sonographischen Zeichen einer Leberzirrhose, wie etwa der unregelmäßigen Leberoberfläche oder Hypertrophie des Lobus caudatus kann der Nachweis von Aszites (ab ca. 200 ml) oder eines hepatozellulären Karzinoms prognostisch bedeutsam sein. Bezüglich der Zirrhosedagnostik betragen die Sensitivität und Spezifität des hochauflösenden Ultraschalls jeweils ca. 90% (12). Bei der Leberzirrhose sollen Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert des Ultraschalls zur Aufdeckung eines hepatozellulären Karzinoms bei 78, 93 bzw. 73% liegen (6). Die sonographische bzw. duplexsonographische Untersuchung der Leber-venen und der Pfortader ist notwendig, um ein Budd-Chiari-Syndrom oder eine Pfortaderthrombose nicht zu übersehen.

Die Einteilung des Schweregrades erfolgt bei der Leberzirrhose nach den Child-Pugh-Kriterien (7, **Tab. 3**), oder seit neuestem nach dem sogenannten MELD-Score (Mayo End-Stage Liver Disease Score) (5). Andere Stadieneinteilungen wurden z.B. für die primär biliäre Zirrhose und die primär sklerosierende Cholangitis (14) entwickelt und korrelieren wie der Child-Pugh-Score mit der Prognose des Patienten.

Da prinzipiell bei allen Patienten mit einer Leberzirrhose Ösophagusvarizen vorliegen können (etwa 50% zum Zeitpunkt der Erstdiagnose), sollte bei allen Patienten eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie vorgenommen werden (2). Bei Leberzirrhose ohne initialen Vorgenachweis sollte alle 2–3 Jahre eine Verlaufsendoskopie durchgeführt werden. Liegen kleine

**Tab. 3** Child-Pugh-Klassifikation zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose (7)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Aszites	kein	wenig	viel
Bilirubin (mg/dl) < 2		2–3	> 3
Albumin (g/dl) > 3,5		2,8–3,5	< 2,8
Quick-Wert (%) > 70		40–70	< 40
Enzephalopathie keine		Grad 1–2	Grad 3–4

5–6 Punkte: Stadium A, 7–9 Punkte: Stadium B, 10–15 Punkte: Stadium C. Die Gradeinteilung korreliert mit dem 1- und 2-Jahres Überleben: Stadium A: 100 und 85%. Stadium B: 80 und 60%. Stadium C: 45 und 35%.

Varizen vor, so sollte jährlich endoskopiert werden. Liegen große Varizen (Grad 3) vor, so sind weitere Kontrollen nicht notwendig, diese Patienten sollten behandelt werden (2).

**Kurzgefasst:** Klinische Zeichen, Labor, Sonographie und Ösophagogastroskopie sind unabdingbare Untersuchungen in der Diagnostik der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen, wobei der histologische Zirrhosenachweis den Goldstandard in der Diagnosestellung einer Zirrhose darstellt. Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem Child-Pugh-Score.

## Literatur

- Almdal TP, Sorensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 1991;13:650-5.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Calès P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, Calletti G, Zoli M. Diagnosis of Portal Hypertension: How and when. In: De Francis R (Hrsg.). *Portal Hypertension III. Proceedings of the third Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Blackwell Sciences Ltd. Oxford. 2001: 36-63
- Durr R, Caselmann WH. Carcinogenesis of primary liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:154-61.
- Henrion J, Libon E, De Maeght S, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:5-9.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
- Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-69.
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
- Rabe C, Caselmann WH. Interaction of hepatitis B virus with cellular processes in liver carcinogenesis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000;37:407-29.
- Saadatmand, F, Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. Liver cirrhosis mortality in the United States 1970–97. Surveillance report #54. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, 2000.
- Schneider AR, Benz C, Adamek HE, Jakobs R, Riemann JF, Arnold JC. Minilaparoscopy versus conventional laparoscopy in the diagnosis of hepatic diseases. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:771-775.
- Schubert GE, Bethke-Bedurftig BA, Bujnoch AW, Diem A. Liver cirrhosis in autopsy material within 48 years. I. Changes of prevalence, regional differences. *Z Gastroenterol* 1982;20:213-20.
- Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999; 72: 29-34.
- WHO. World health report. Geneva; 2000
- Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 575-588

## Korrespondenz

Prof. Dr. T. Sauerbruch  
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I  
der Universität  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53105 Bonn