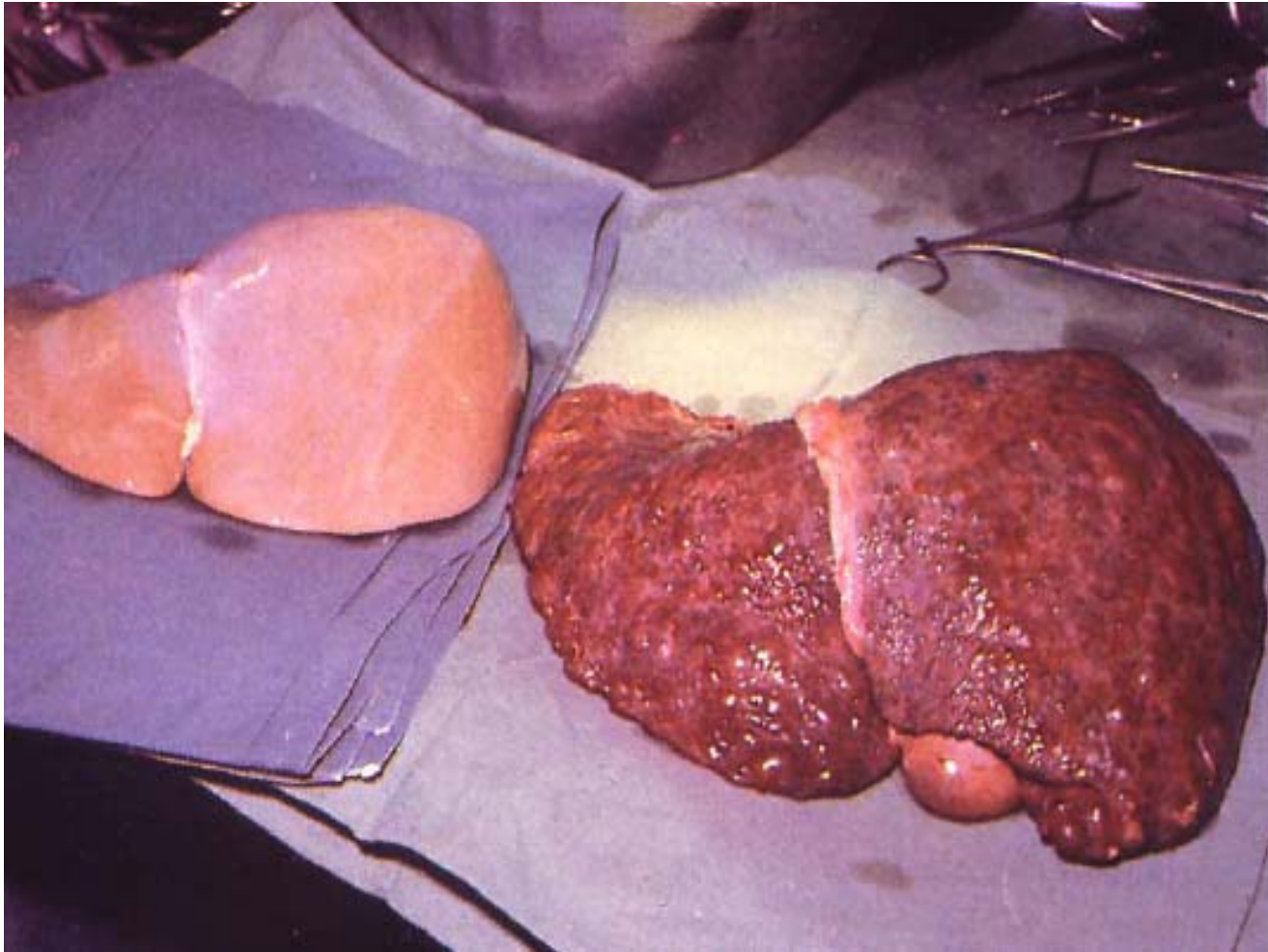


# Lebererkrankungen

**Oliver Schröder**  
**Medizinische Klinik I**  
**Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität**  
**Frankfurt am Main**



# Symptome bei Lebererkrankungen

- Fieber
- Müdigkeit
- Leistungsschwäche
- Abgeschlagenheit
- Völlegefühl
- Abdominelle Schmerzen
- Gewichtsabnahme
- Brechreiz
- Juckreiz
- Hepato- und
- Splenomegalie
- Gefäßspinnen
- Petechiale Blutungen
- Hauterscheinungen
- (Palmarerythem, Lackzunge)
- Gynäkomastie
- Kollateralkreisläufe
- Aszites
- Ikterus
- hepatische Enzephalopathie

# Beispiele



# Diagnostik: Laborparameter

- **Enzyme:**
  - Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT = ALT)
  - Glutamat-Oxalag-Transaminase (GOT = AST)
  - Glutamatdehydrogenase (GLDH)
  - $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)
  - Alkalische Phosphatase
- **Syntheseparameter:**
  - Albumin
  - Cholinesterase (CHE)
  - $\gamma$ -Globuline
  - Gerinnungsfaktoren
  - Akutphase-Proteine
- **Bilirubin**
- **Ammoniak**

# Diagnostisches Vorgehen

Erhöhung der Transaminasen ( $< 100$  U/l):  
Kontrolle nach 1 - 2 Wochen

- ➔ Normalisierung: Keine weitere Diagnostik  
(Ursache: Mitreaktion der Leber bei Infekt ...)
- ➔ weiterer Anstieg: Hinweis auf akute Virushepatitis oder  
voranschreitende Intoxikation: weitere Stufendiagnostik
- ➔ unverändert: Lebererkrankung wahrscheinlich, weitere  
Stufendiagnostik, ggf. Leberpunktion

# Diagnostik: Laborparameter (I)

De Ritis - Quotient (De Ritis F, et al. 1956)

- $GOT / GPT < 1$  entzündlicher Typ  
(z.B. Virushepatitis)
- $GOT / GPT > 1$  nekrotisierender Typ
- $GOT / GPT > 2$  V. a. schwere alkoholische oder maligne Erkrankung

Der Krankheitsverlauf ist umso schwerer, je höher der Quotient steigt.

## Hepatitis-Serologie

- Hepatitis A: HAV-AK, HAV IgM-AK
- Hepatitis B: HBs-AK, HBe-AK, HBc-AK  
HBs-AG, HBe-AG  
HBV-DNA
- Hepatitis C: HCV-AK, HCV-RNA
- Hepatitis D: HDV-AK, HDV-RNA
- andere Hepatitis-Viren (HEV, HGV)
- Hepatotrope Viren (EBV, CMV, HSV, etc.)

# Laborparameter bei Lebererkrankungen (III)

## weitere Parameter

- C2:  $\gamma$ GT, Transaminasen, CDT
- NASH: BZ, HBA1C, Harnsäure, Gewicht, Fette,...
- andere Toxine (Drogen, PVC, etc...)
- Hämochromatose: Fe, Ferritin, Fe-Trans.-Sättigung
- M. Wilson: Cu i. S. und U., Coeruloplasmin
- autoimmune Parameter
- alpha1-Antitrypsin
- Speicherkrankheiten

## Radiologische Untersuchungen

- Sonographie (einschließlich Farbdoppler- und Kontrastmittel-Sono)
- Computertomographie
- Kernspintomographie
- Angiographie

## Nuklearmedizinische Untersuchungen

- Hepatobiliäre Funktionsszintigraphie
- Blutpool-Szintigraphie

# Bildgebung der Leber (II)

- ÖGD: portale Hypertension, Varizenstatus, etc.
- Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)
- Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)
- Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC)
- Cholangioskopie
- Endoskopische Sonographie
- Leberbiopsie
- Laparaskopie

# Differentialdiagnose: Lebererkrankungen

- Hepatologische „Hauptdiagnosen“

Alkoholische Hepatopathie

viral-bedingte Hepatopathie

metabolische Hepatopathie (NASH, andere,....)

Leberzirrhose

autoimmune Ursachen der Hepatopathie

viele andere mehr

# Akute Hepatitis - Symptomatik

- **Akute Krankheitsdauer: 4 - 8 Wochen**
- **Prodromi: Abgeschlagenheit, Gelenk- / Muskelschmerzen**
- **Hautexantheme**
- **Druckgefühl / Schmerzen im rechten Oberbauch**
- **Appetitverlust**
- **Fieber**
- **Ikterus**
- **Pruritus**
- **Akutes Leberversagen**

# Hepatitis A

- **RNA-Virus**
- **Übertragung: fäkal-oral**
- **Endemiegebiete: weltweit, niedriger Hygienestandard, kontaminierte Nahrungsmittel**
- **Risikogruppen: Touristen**
- **Inkubationszeit: 14 - 45 Tage**
- **Verlauf: 20% akute Hepatitis, keine Chronifizierung**
- **Diagnostik: anti-HAV-IgM**
- **Impfung aktiv und passiv möglich**

# Hepatitis E

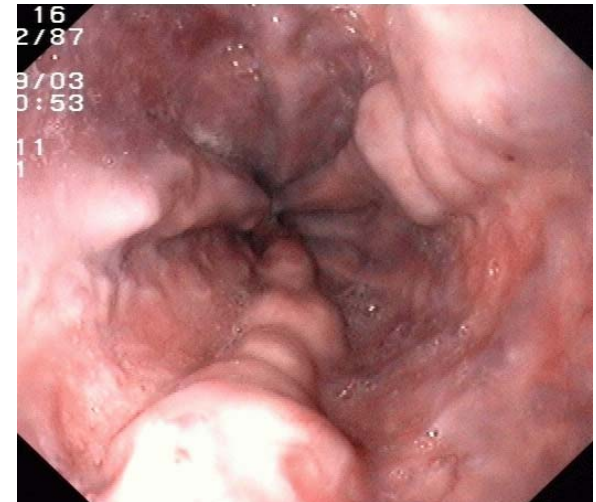
- **RNA-Virus**
- **Übertragung: fäkal-oral**
- **Endemiegebiete: Indien, Afrika, Südamerika**
- **Inkubationszeit: 20 - 75 Tage**
- **Klinik: 20% akute Hepatitis, keine Chronifizierung, 20% fulminante letale Hepatitis bei schwangeren Frauen**
- **Diagnostik: anti-HEV-IgM**
- **Impfung seit 2007**

# Autoimmunhepatitis

- **Ursachen:** genetische Prädisposition, gastrointestinale Infekte
- **Epidemiologie:** Frauen > Männer, Gipfel bei 10-25 und 45-70 Jahren
- **Verlauf** Leberzirrhose nach wenigen Jahren
- **Diagnostik:** Autoantikörper (antinukleär, glatte Muskulatur)  
IgG ↑  
Leberbiopsie nach Menghini
- **Therapie** Immunsuppression (Prednisolon ± Azathioprin)

# Leberzirrhose – Klinik

- **Sehr lange symptomlos !**
- **Leberhautzeichen**
- **Ikterus**
- **Varizen**
- **Aszites**
  - Spontan bakterielle Peritonitis
- **Hepatorenales Syndrom**
- **Hepatopulmonales Syndrom**
  - Portopulmonale Hypertonie
- **Hepatische Enzephalopathie**



# Leberzirrhose – Ursachen

## Chronische Hepatitis (> 6 Monate)

- **Alkoholtoxische Hepatopathie**
- **Virushepatitis B,C,D**
- **AIH**
- **Primär biliäre Zirrhose**
- **Primär Sklerosierende Cholangitis**
- **Hämochromatose**
- **Morbus Wilson**
- **$\alpha$ 1-Antitrypsinmangel**

# Prognostik – Child Stadium

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin mol/l	< 2	2 - 3	> 3
Albumin g/l	> 35	28 - 35	< 28
Quick %	> 70	40 - 70	< 40
Aszites	keiner	sono- graphisch	klinisch
Enzephalopathie	keine	Grad 1 - 2	Grad 3 - 4

**Child A: 5-6 Punkte (2 Jahres-Überlebensrate: 85 %)**

**Child B: 7-9 Punkte (2 Jahres-Überlebensrate: 60 %)**

**Child C: 10-15 Punkte (2 Jahres-Überlebensrate: 35 %)**

# Diagnose der alkoholtoxischen Hepatopathie

## Sicher: Nachweis des Alkoholmißbrauchs

- Anamnese
- wiederholte Blutalkoholbestimmung

## “spezifische” Teste:

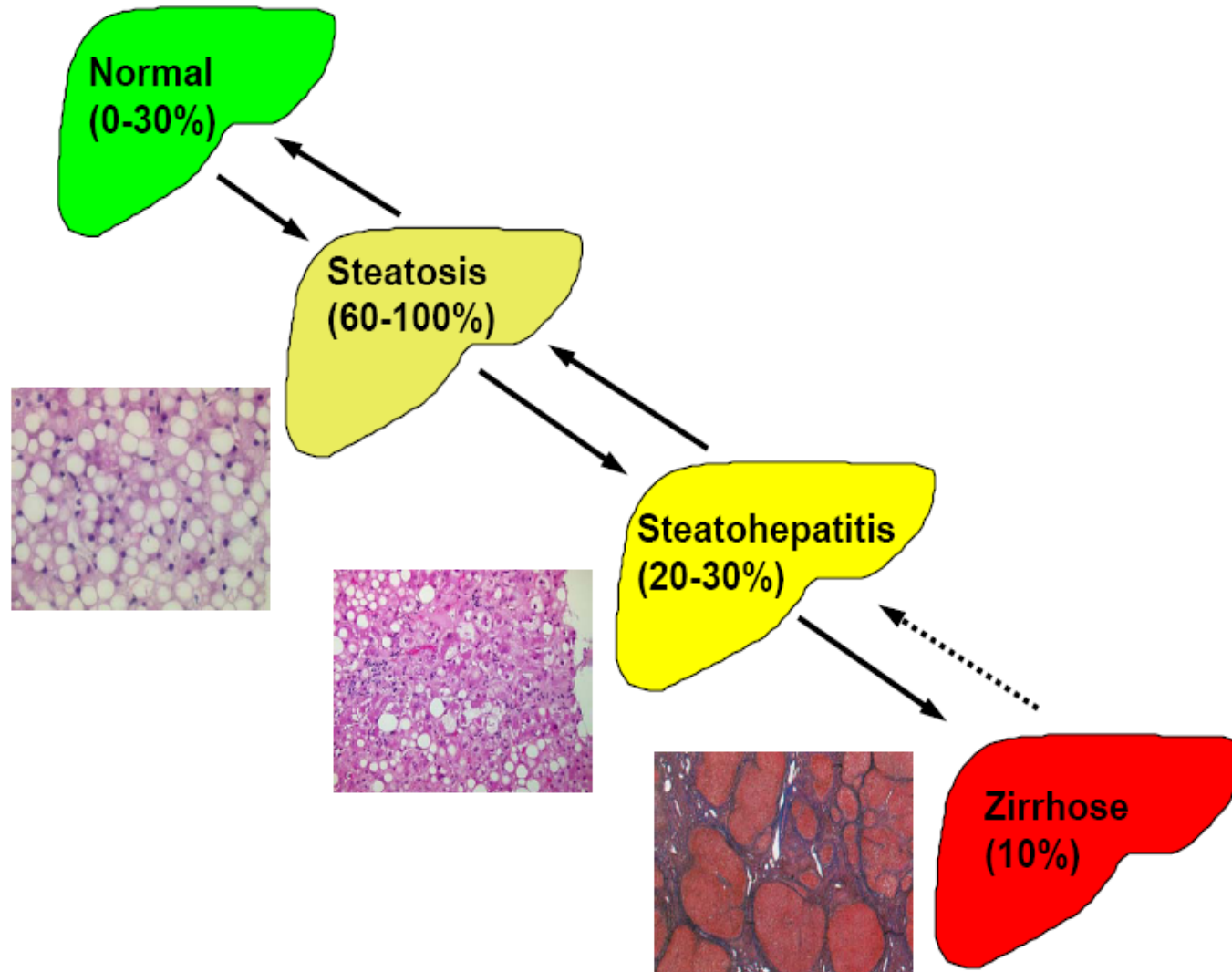
- Carbohydrate deficient transferrin (CDT)
- mitochondriale GOT (m-GOT)

## Routinelabor

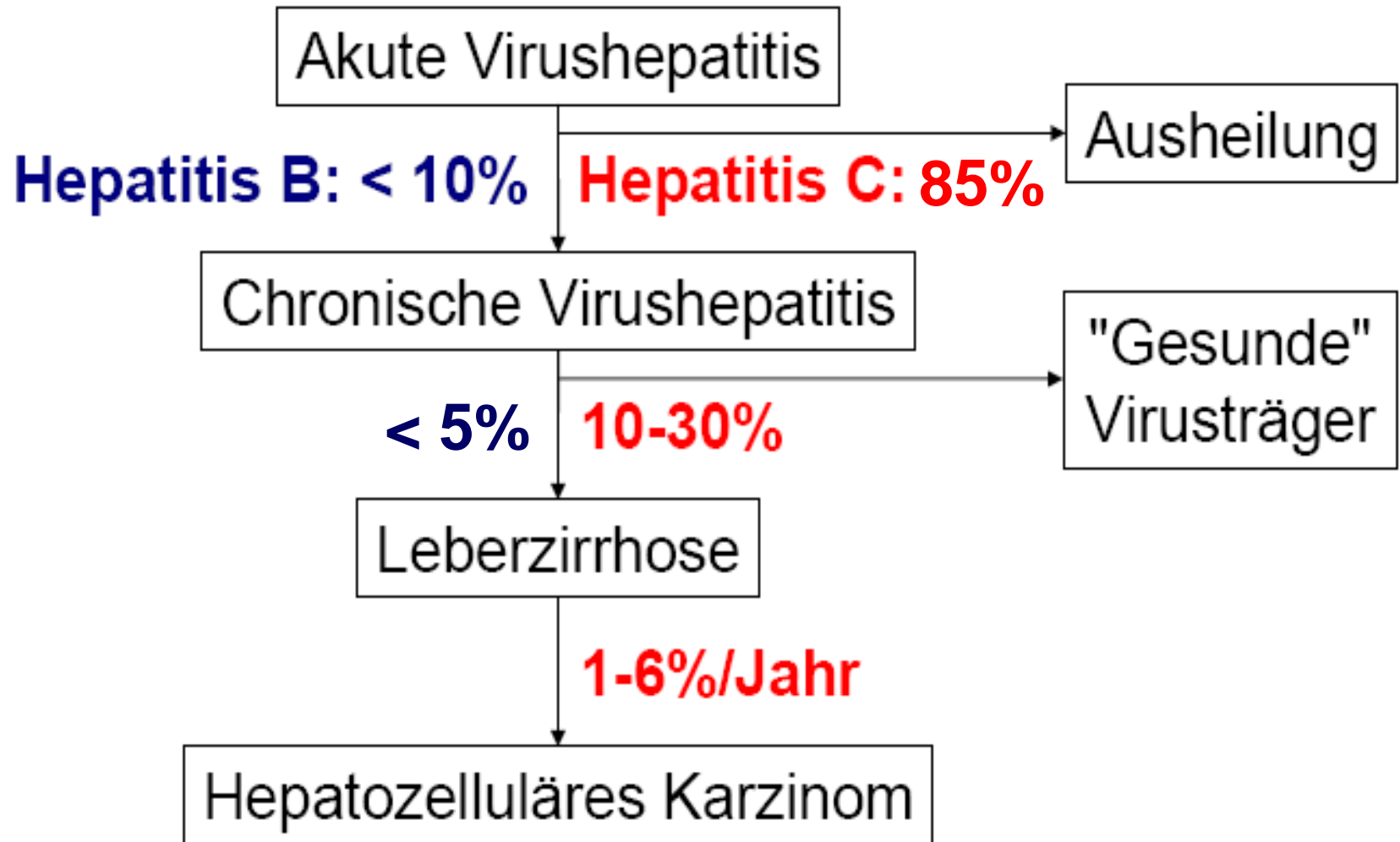
- $\gamma$ -GT : weder spezifisch noch sensitiv
- Befundkombinationen:
  - GOT/GPT > 1,  $\gamma$ -GT + MCV  $\uparrow$



# Fettlebererkrankung - Verlauf



# Chronische Virushepatitis



# Hepatitis B

- **DNA-Virus, nicht zytopathogen**
- **Entzündung hervorgerufen durch Immunantwort**
- **Übertragung: parenteral, sexuell, perinatal**
- **Risikogruppen: Migrationshintergrund, medizinisches Personal, Drogenabhängige, häufig wechselnde Sexualkontakte**
- **Inkubationszeit: 30 - 180 Tage**
- **Diagnostik: HBs-Antigen**
- **Verlauf: oft schleichender Beginn, 25% sympto-matisch, < 10% chronisch**
- **Prophylaxe und Karzinomprävention durch Impfung**

# Hepatitis D

- **RNA-Virus, zytopathogen**
- **Voraussetzung Koinfektion mit Hepatitis B**
- **Übertragung: parenteral, sexuell, perinatal**
- **Endemiegebiete: Mittelmeerraum, Afrika, Amerika**
- **Risikogruppen: Hämophilie, Drogenabhängige**
- **Inkubationszeit: 30 - 180 Tage**
- **Diagnostik: anti-HDV, HDV-RNA**
- **Beginn: akut, schleichend**
- **Prophylaxe durch Hepatitis B-Impfung**

# Hepatitis C

- **RNA-Virus, zytopathogen**
- **Übertragung: parenteral (Transfusion, intravenöser Drogenabusus, Tätowierung, *Piercing*), selten sexuell oder perinatal!**
- **Risikogruppen: medizinisches Personal, Drogenabhängige**
- **Inkubationszeit: 15 - 150 Tage**
- **Diagnostik: anti-HCV, HCV-RNA**
- **Verlauf: oft schleichender Beginn, 15% symptomatischer Beginn, 50% chronisch**

# Chronische Virushepatitis -Therapie

• **Interferon- $\alpha$**

• **Hepatitis C:**            **Ribavirin (Immunmodulator)**  
                                 **Proteaseinhibitoren**

• **Hepatitis B:**            **Nukleosid-/Nukleotidanaloga**

# Primär Biliäre Cirrhose (PBC)

Entzündung der interlobulären und septalen Gallengänge  
→ Proliferation → Cholestase

**Symptome:** Zeichen der chronischen Hepatitis oder Zirrhose  
überwiegend weiblich  
Müdigkeit, Juckreiz, Ikterus

**Diagnose:** Cholestaseparameter (AP,  $\gamma$ -GT)  
Autoantikörper: AMA (90%)  
Leberhistologie

**Therapie:** UDCA  
LTX

# Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)

**Chronische Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallengänge**  
→ **Fibrose** → **Obliteration**

**Symptome:** Zeichen der chronischen Hepatitis oder Zirrhose; 60-70% männlich; Müdigkeit, Juckreiz, Ikterus; Kombination mit CED; cholangiozelluläres Ca

**Diagnose:** Cholestaseparameter (AP,  $\gamma$ -GT)  
p-ANCA  
ERC

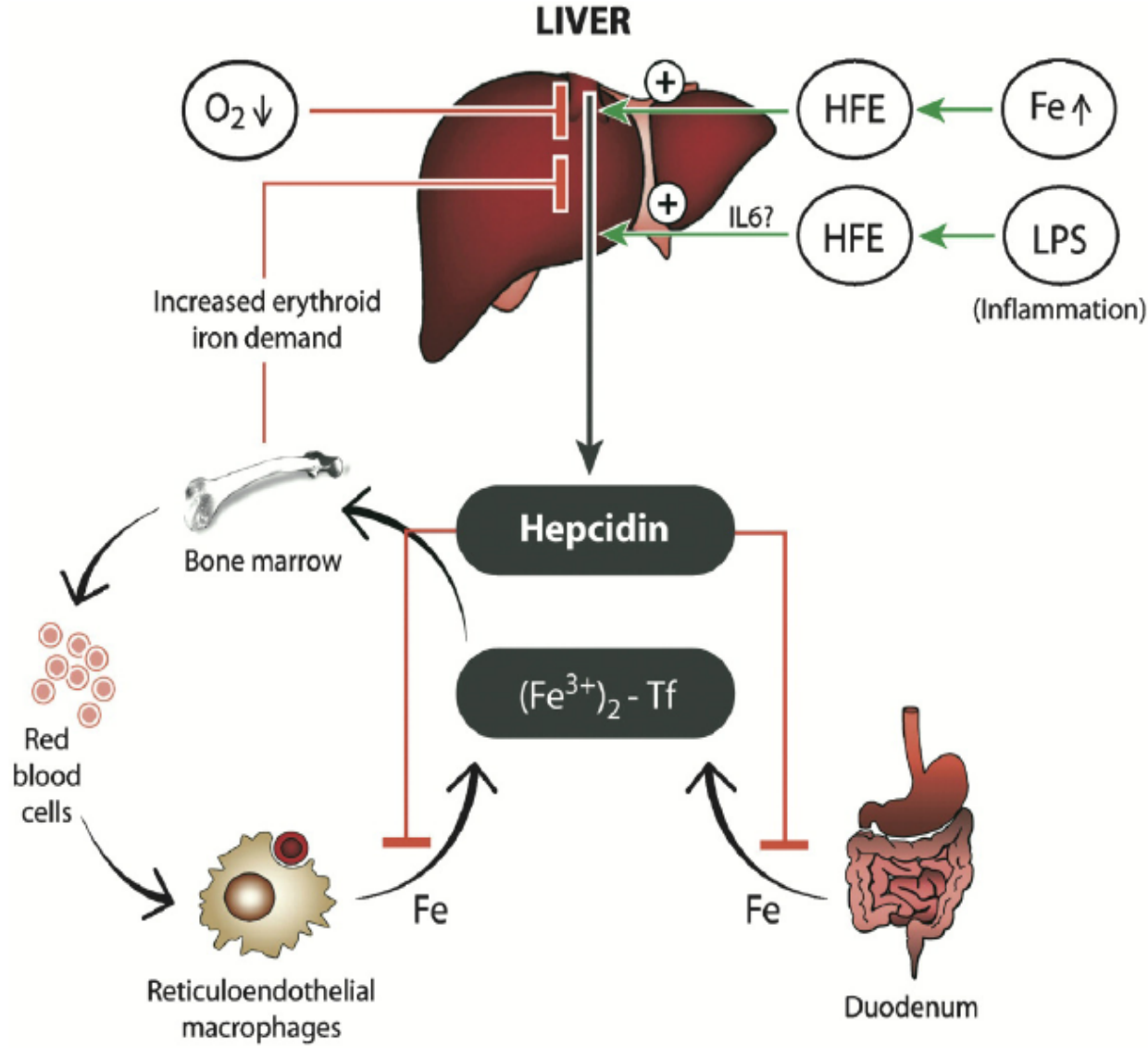
**Therapie:** UDCA; endoskopische Therapie; LTX



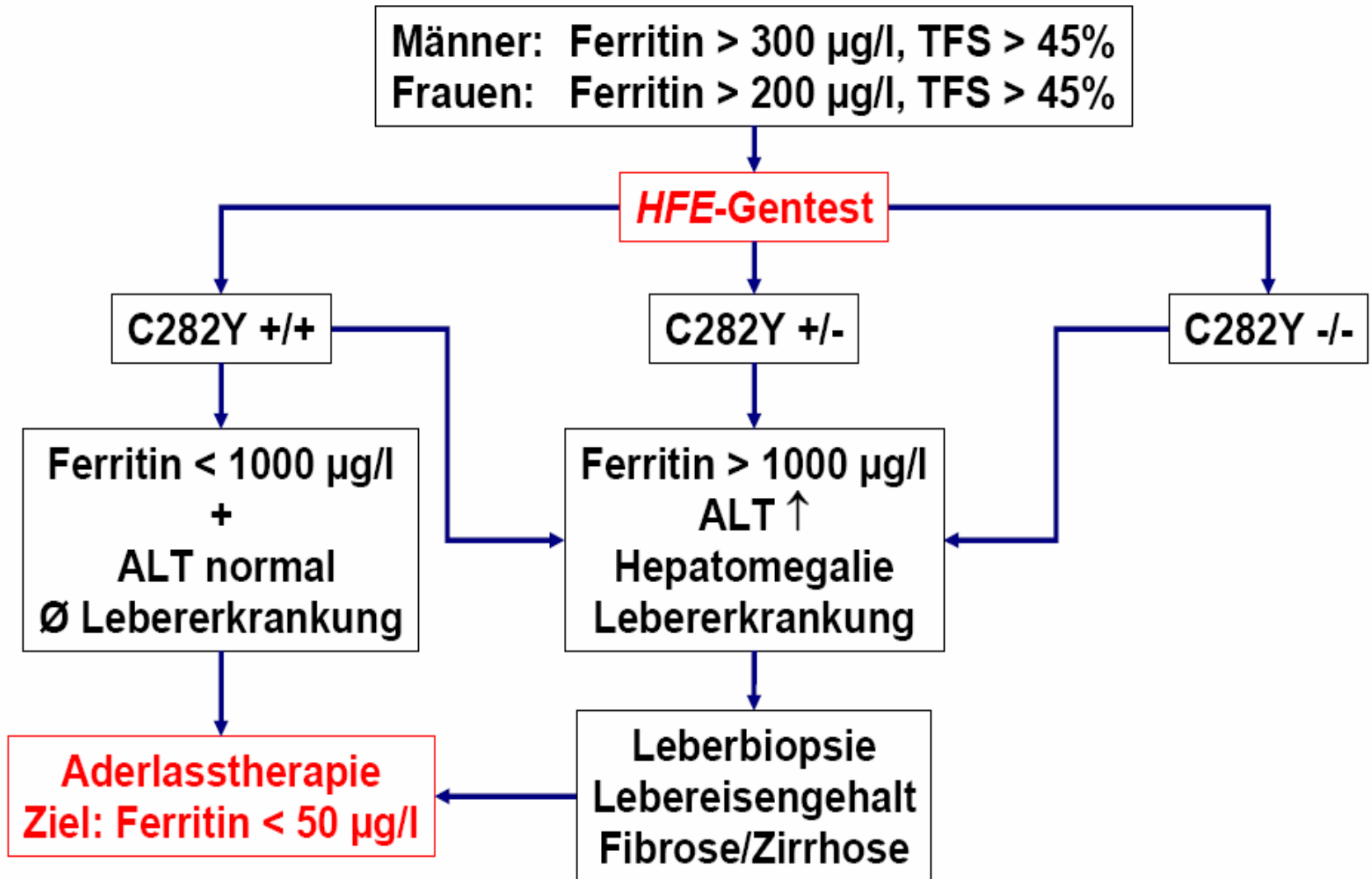
# Hämochromatose (I)

- Mutation Mutation **C**ys282**T**yr im *HFE*-Gen
- Allelfrequenz 6,7%
- Prävalenz 1 : 400
- Penetranz 10 - 20% (abhängig von Geschlecht, Alter, Ernährung und Alkoholkonsum)
- Symptome "Bronze-Diabetes"  
Abgeschlagenheit  
Arthralgien  
Leberzirrhose  
Hepatozelluläres Karzinom  
Libido- und Potenzstörungen  
Kardiomyopathie

# Hämochromatose (II) - Pathophysiologie

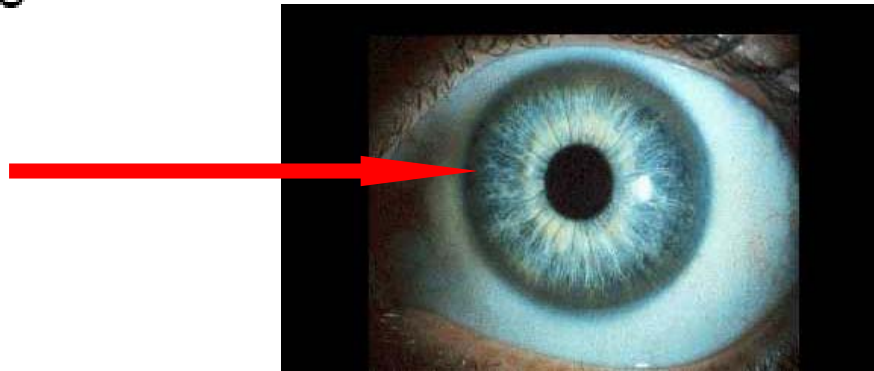


# Hämochromatose (III) - Therapie



# Morbus Wilson (I) - Pathophysiologie

- Aufnahme von ca. 2 mg Kupfer pro Tag via Magen und Duodenum
- Transport in die Leber mit *First pass*-Kinetik
- Speicherung des Kupfers in den Hepatozyten
- Ausscheidung des Kupfers: biliär
- Transport im Blut: Inkorporierung an Coeruloplasmin, Albumin und verschiedene Aminosäuren wie Histidin
- Regulation der Speicherung / Ausscheidung durch den intrazellulären Kupfergehalt
- Transport des intrazellulären Kupfers durch das Wilson-Gen: die P-Typ ATPase
- Mutation der P-Typ ATPase mit Speicherung von Kupfer in der Leber und den Stammganglien

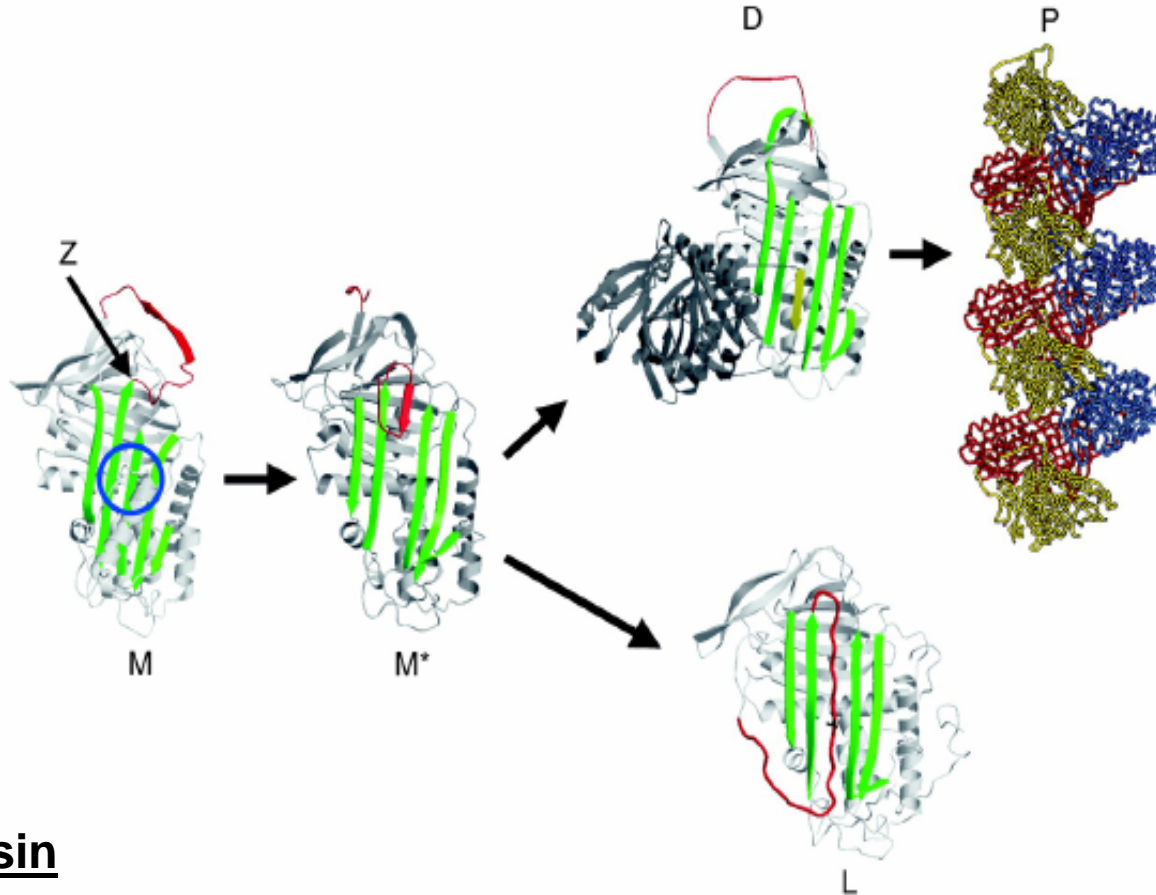


# Morbus Wilson (II)

- Symptome:** Zeichen der chronischen Hepatitis; selten schwere akute Hepatitis; neurologische Symptome: Schwierigkeiten beim Schreiben und Sprechen, Gangstörungen
- Diagnose:** Kupfer im Serum ↓  
Kupferausscheidung im Urin ↑  
Coeruloplasmin ↓  
Kupferkonzentration im Lebergewebe ↑  
Kayser-Fleischer Kornealring
- Therapie:** D-Penicillamin, (lebenslang), Trientine, Zinksulfat  
LTX (Heilung)

# $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel - Pathophysiologie

Gestörte Faltung  $\rightarrow$  Polymerisation im endoplasmatischen Retikulum (PiZZ, PiSZ)



## $\alpha$ 1-Antitrypsin

- Serin-Proteinase-Inhibitor (SERPINA 1)
- Synthese in der Leber
- Irreversible Hemmung der neutrophilen Elastase

# $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel - Klinik

*Loss-of-Function*



**Lungenerkrankungen:**

- Lungenemphysem
- Chronische Bronchitis, COPD
- Bronchiektasen
- Asthma

*"Gain-of-Function"*



**Lebererkrankungen:**

- Neonatale Hepatitis
- Chronische Hepatitis
- Zirrhose
- Hepatozelluläres Karzinom

# $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel – Diagnostik u. Therapie

## Anamnese

- deutlich unterdiagnostiziert
- keine spezifischen Symptome
- Auftreten eines Lungenemphysems (4.-5. Lebensdekade)
- unklare Lebererkrankung

## Laborparameter

- $\alpha$ 1-Antitrypsin im Serum < 100 mg/dL
- falls vermindert: genetischer Test/isoelektrische Fokussierung
- Leberhistologie

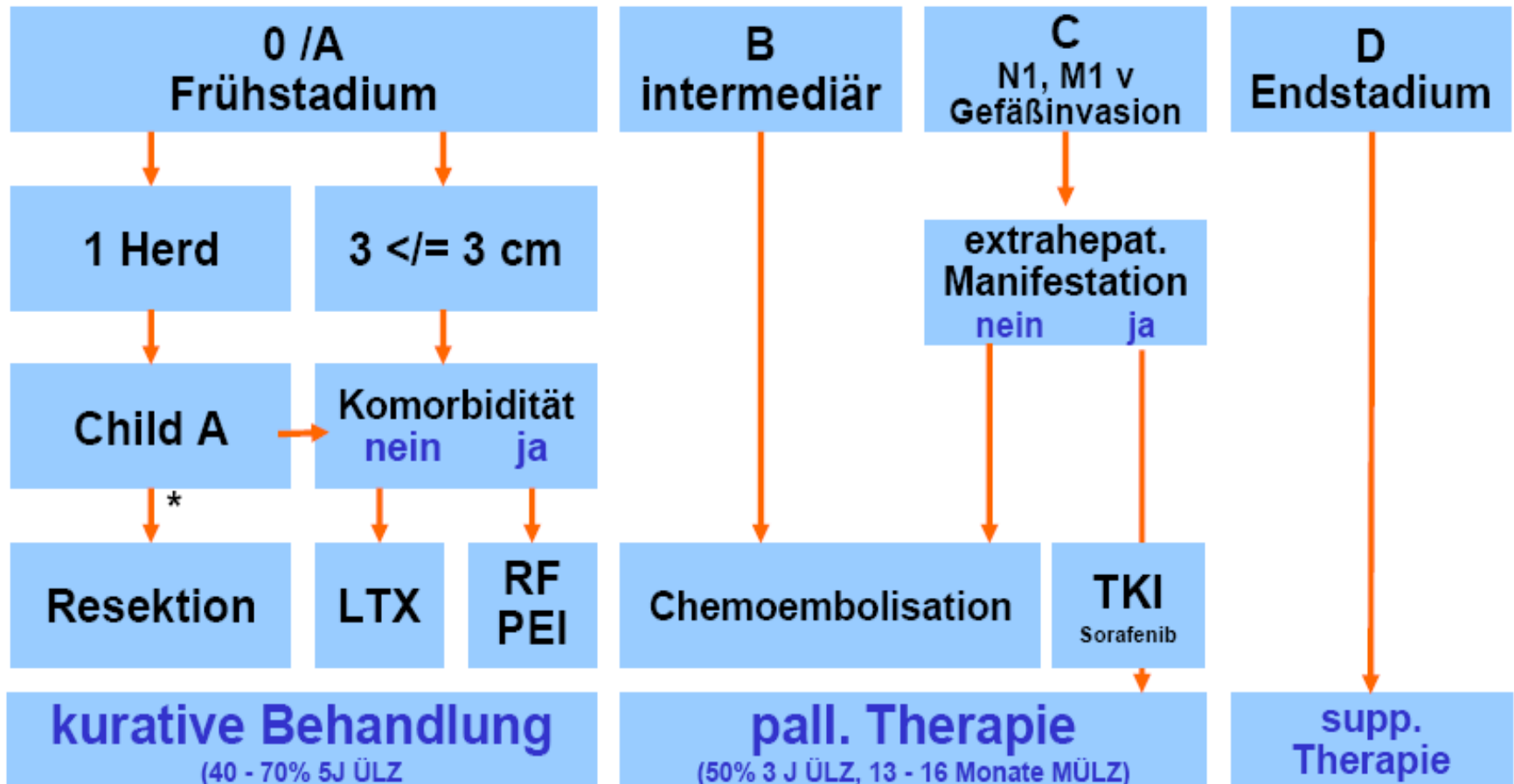
## Therapie

- Vermeidung von Noxen (Rauchen/Alkohol) und Infekten
- Augmentationstherapie ( $\alpha$ 1-Antitrypsin aus humanem Plasma i.v.)
- Lungen-/Lebertransplantation

# Hepatozelluläres Karzionom (HCC) – Diagnostik

- **Sonographie**
- **MRT oder CT**
- **Anamnese**
- **$\alpha$ 1-Fetoprotein**
- **Feinnadelpunktion**
- **Röntgen-Thorax**

# Hepatozelluläres Karzionom (HCC) – Therapie



\* Bilirubin normwertig, keine portale Hypertension

# Lebertransplantation – Langzeitüberleben

