



Hauptvorlesung Innere Medizin - Gastroenterologie

Lebererkrankungen II

Akuter versus chronischer Leberschaden

Akuter Leberschaden:

- Akute Hepatitis A, B, E
- Paracetamol-/ Amanitin-Intox.
- Idiosynkratische Reaktion (Med.-Tox.)
- Akute Alkohol-Hepatitis

Hepatozyten-
Proliferation

Leberregeneration

Ausheilen/Abklingen des
ursprünglichen „Agens“

Ggf. passagere Dekompensation

- Portale Hypertension
- Hepatische Enzephalopathie
- Hepatorenales Syndrom

Tod

Acute on chronic
liver failure

Chronischer/chronisch- rezidivierender Leberschaden:

- Chron. Hepatitis B, C
- Alkohol (ASH)
- NASH
- Autoimmune Hepatitis, PBC, PSC
- Hämochromatose, Wilson
- A1-Antitrypsin-Mangel
- Chron. Durchblutungsstörung

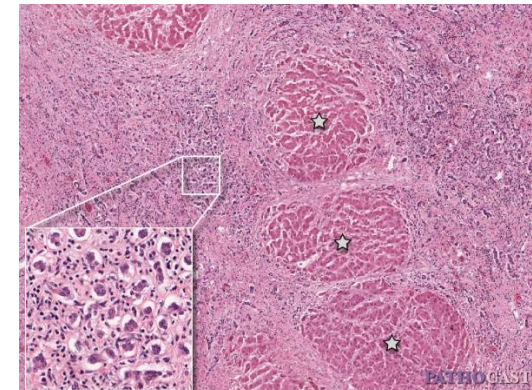
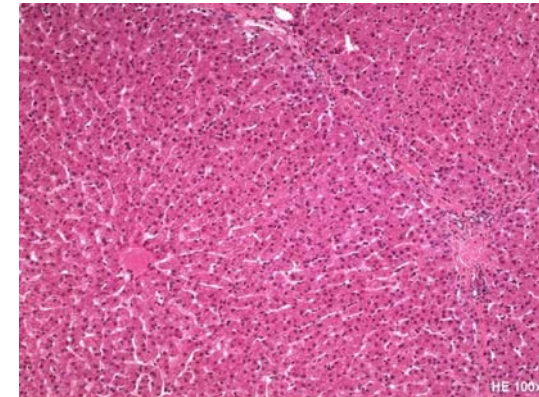
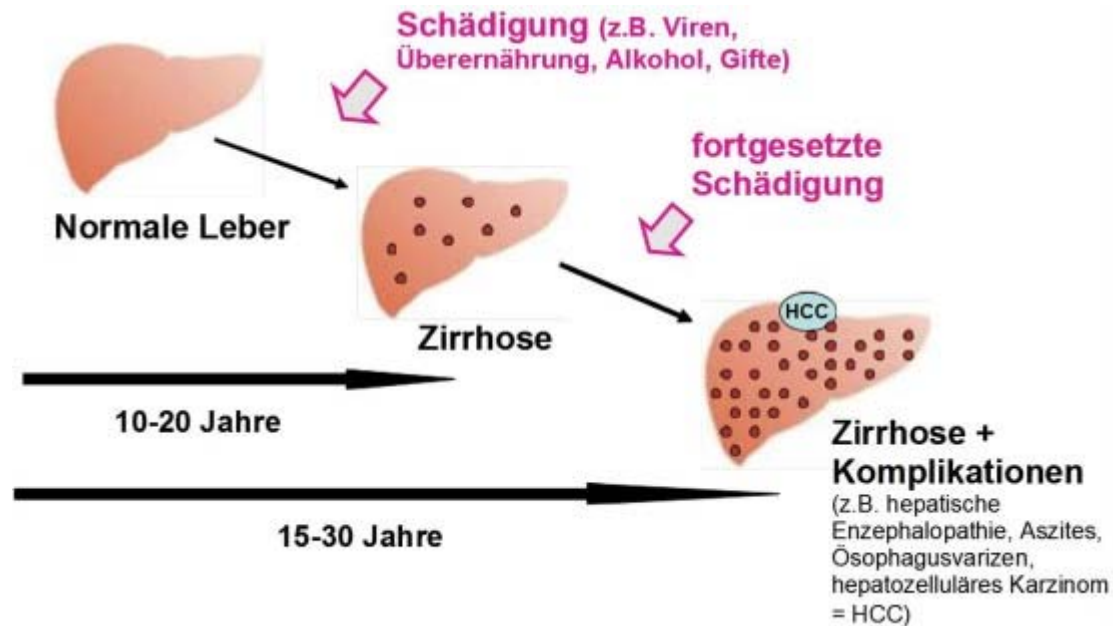
Sternzell-Aktivierung
Gallengangsproliferation

Fibrose, Zirrhose

Sekundärschäden:

- Portale Hypertension
- Hepatische Enzephalopathie
- Hepatorenales Syndrom
- Hepatozelluläres Carcinom

Leberfibrose und -zirrhose



Leberfibrose:

Faservermehrung der Leber
ohne Ausbildung von Regeneratknoten;
damit noch kein vollständiger Umbau des Parenchyms.

Leberzirrhose:

Faservermehrung & knotiger Umbau der Leber mit Parenchymdestruktion,
mit Ausbildung von Regeneratknoten
⇒ Störung des normalen Blutflusses und Galleflusses!

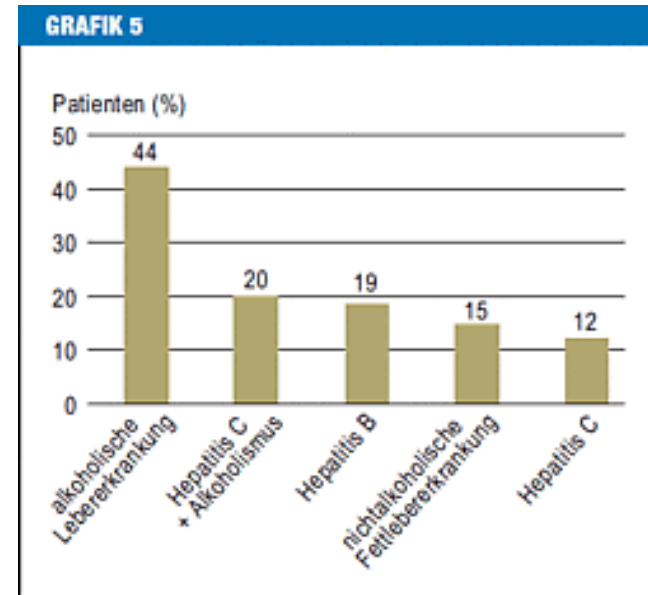
Syndrom Leberzirrhose – Klinik/Komplikationen

Klinik

- Müdigkeit („Schmerz der Leber“)
- Ikterus
- Leberhautzeichen
- Gerinnungsstörung
- Hepatische Enzephalopathie

Komplikationen

- Aszites
- Spontan-bakterielle Peritonitis
- Hepatorenales Syndrom
- Gastrointestinale Blutung:
 - aus Varizen (~50%) <> andere Blutungsquelle (~50%)
- HCC



Relative Frequenz einer Leberzirrhose bei durch niedergelassene Gastroenterologen neu diagnostizierten Lebererkrankungen (32)

Wiegand, DÄB, 2013 > Bell, Am J Gastro, 2008

Alkoholische Lebererkrankung I

Kritische Dosis:

- Männer: 60 g Alkohol/Tag
- Frauen: 40 g Alkohol/Tag

Cofaktoren:

- Psychiatrische Grunderkrankung: Depression
- Drogenmissbrauch
- Familiäre Häufung
- Coexistente Lebererkrankung
- Über- und Untergewicht

Verschiedene alkoholische Getränke
und ihr Alkoholgehalt in Gramm:



Bier	Wein	Sherry	Likör	Whisky
0,3l	0,2l	0,1l	0,02l	0,02l
13g	16g	16g	5g	7g

Alkoholische Lebererkrankung II

Diagnosestellung:

•Klinisch: cave: Fehldiagnosen keinesfalls selten!

•Labor:

- Routine: MCV \uparrow , gGT \uparrow , GOT > GPT
- Spezialsit.: CDT (kohlenhydrat-defizientes Transferrin), Ethylglucuronid im Urin

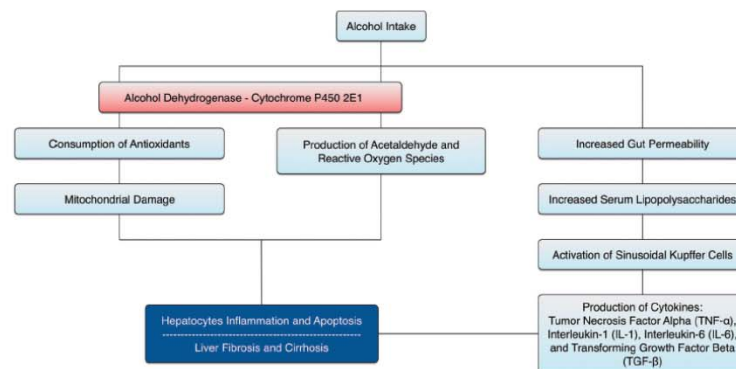
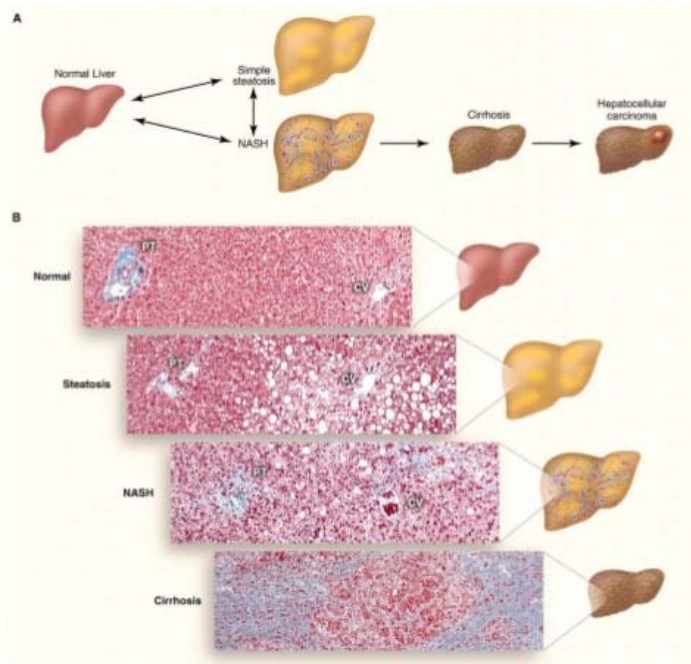
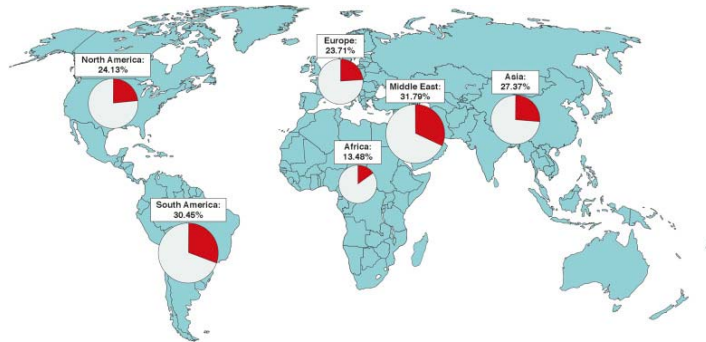


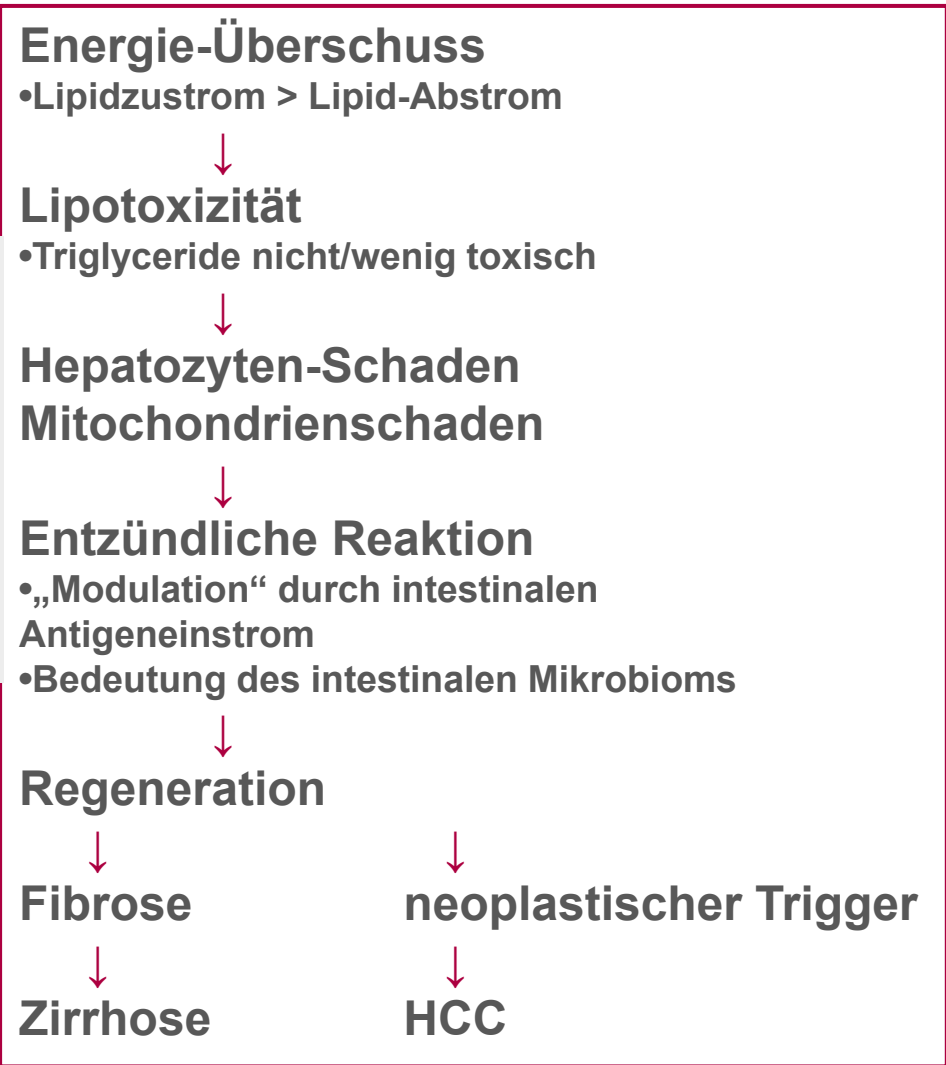
Fig. 1. Pathogenesis of alcoholic liver disease.

NAFLD und NASH



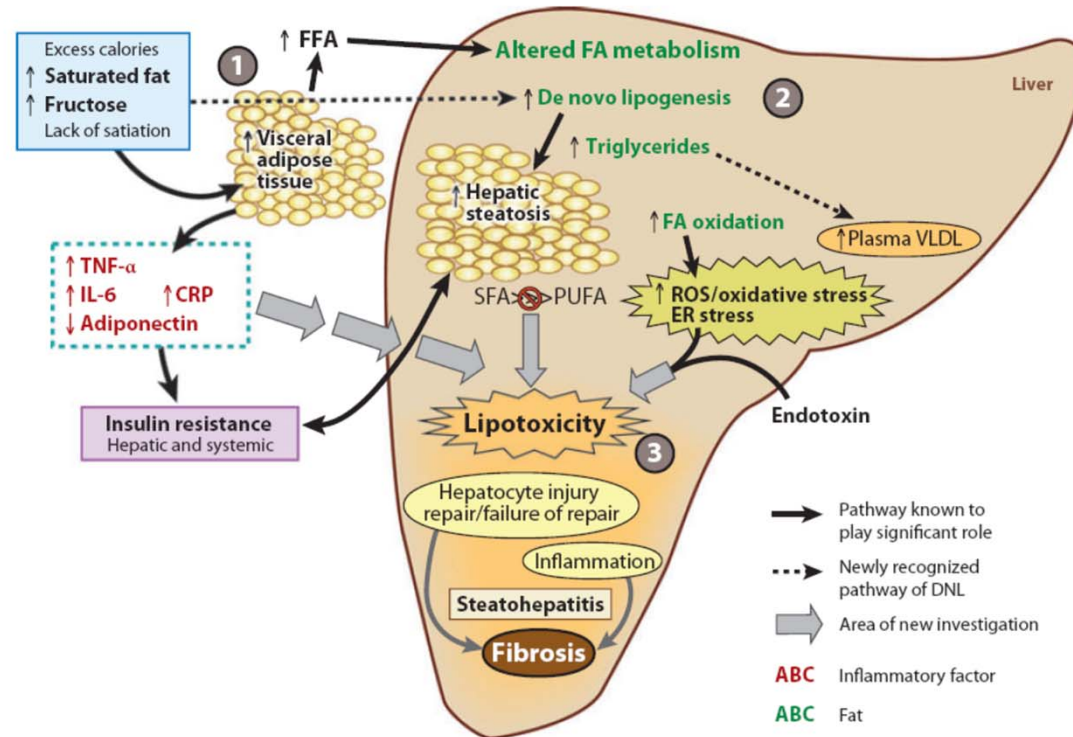
Cohen, et al, Human Fatty Liver Disease: Old Questions and New Insights, Science, June 2011.

Individuelle Co-Faktoren



Younossi, Gastro, 2016
 Verdelho Machado, Gastro, 2016

NAFLD/NASH



In der Diskussion

- Übergewicht (welche Art von Übergewicht ?), geringe/fehlende körperliche Aktivität
- Fruktose, Fruktose-Konsum in den vergangenen 100 Jahren vervielfacht (süßester aller Zucker)
- Darm-Mikrobiom (Endotoxineinstrom in die Leber ??)

PBC: primär biliäre Cholangitis (vormals: prim. biliäre Cirrhose)

Klinik

- Frauen >> Männer
- 40-50. LJ
- Pruritus, Müdigkeit

Diagnostik

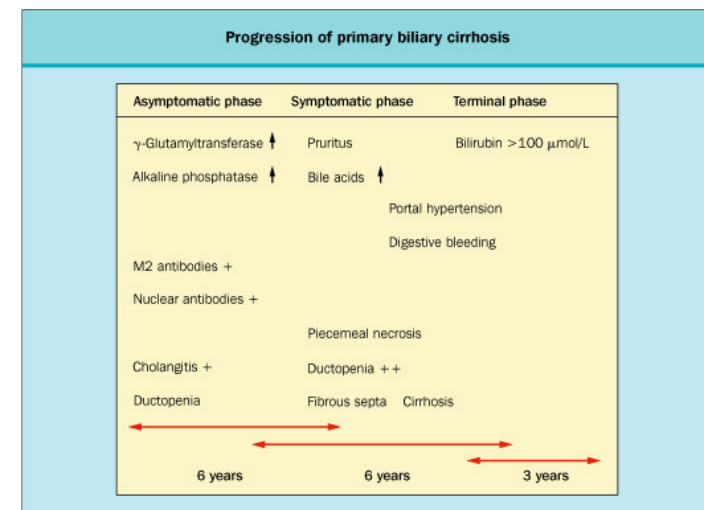
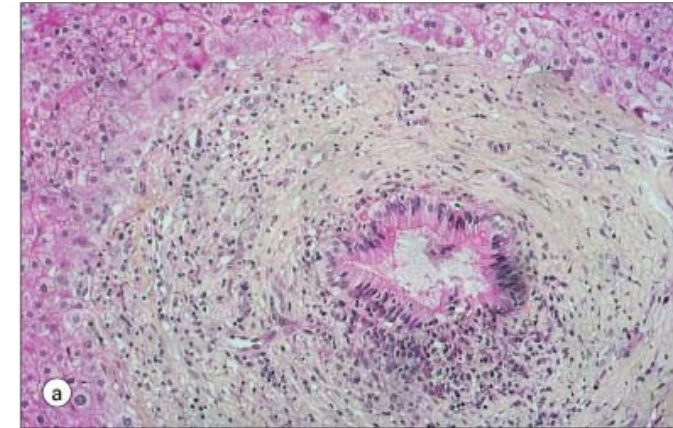
- Erhöhung von gGT, AP, Bilirubin, IgM
- Nachweis von AMA-M2-Antikörpern
- Leber-PE

Histologie:

- Nicht eitrige chronisch-destruierende Cholangitis
- Stadieneinteilung

Therapie:

- Ursodesoxycholsäure
- Lebertransplantation



© Elsevier 2006. Bacon, O'Grady, Di Bisceglie and Lake: Comprehensive Clinical Hepatology, 2nd ed

PSC: primär sklerosierende Cholangitis

Klinik

- „Begleiterkrankung“ der C. ulcerosa [und des M. Crohn]
- eigenständige Erkrankung

Diagnosestellung:

- ERCP
- MRCP (?)
- **Perlschnurartige Gallenwegsveränderungen**

Prognose:

- Risiko des cholangiozellulären Ca in der PSC
- Deutlich erhöhtes Risiko für CRC in der C. ulcerosa mit begleitender PSC

Therapie:

???



Autoimmunhepatitis (AIH)

Table 6. Simplified diagnostic criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group [28].

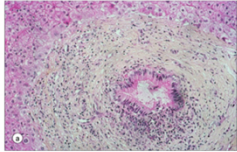
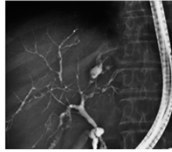
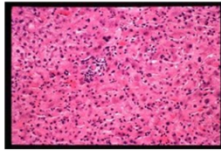
Feature/parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA+	≥1:40	+1*
ANA or SMA+	≥1:80	+2*
or LKM+	≥1:40	+2*
or SLA/LP+	Any titer	+2*
IgG or γ-globulins level	>upper limit of normal	+1
	>1.1x upper limit	+2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	+1
	Typical of AIH	+2
	Atypical	0
Absence of viral hepatitis	No	0
	Yes	+2

Definite autoimmune hepatitis: ≥7; Probable autoimmune hepatitis: ≥6.
 *Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, two points).
 Typical liver histology for autoimmune hepatitis = each of the following features had to be present namely, interface hepatitis, lymphocytic/lymphoplasmacytic infiltrates in portal tracts and extending into the lobule, emperipolesis (active penetration by one cell into and through a larger cell), and hepatic rosette formation. Compatible liver histology for autoimmune hepatitis = chronic hepatitis with lymphocytic infiltration without all the features considered typical. Atypical = showing signs of another diagnosis, like steatohepatitis.

EASL Guideline, 2015

	Type 1 AIH	Type 2 AIH
Characteristic antibodies	anti-SMA (F-actin), ANA, pANCA	anti-LKM1
Age of onset	Bimodal, peaks at 10-20, 45-70	2-14
Gender distribution	78% female	89% female
IgG increase	pronounced	Moderate
IgA decrease	Absent	Occasional
Association with HLA haplotypes	B8, DR3, DR4	B14, DR3

Autoimmune Lebererkrankungen: PBC, PSC, AIH

	PBC	PSC	AIH
	Prim. biliäre Cholangitis vormals: prim. biliäre Zirrhose	Prim. sklerosierende Cholangitis	Autoimmunhepatitis
„Memo“			
Frauen/Männer	10:1	1:2	4:1
Manifestationsalter	50 Jahre	25-40 Jahre	„junge“ Frauen zweiter Altergipfel um 65. LJ
„Assoziation“	M. Sjögren, Raynaud-Synd., rheumatoide Arthritis, SD-Erkrankungen	CED: C. ulcerosa >> M. Crohn	Andere Autoimmunerkrankungen
Enzykonstellation	Choelstatisch: gGT und AP	Cholestatisch: AP und gGT	Hepatitisch: Transaminase
Immunglobuline	IgM-Erhöhung		IgG-Erhöhung
Histo	Kleine Gallengänge	Mittlere und große Gallengänge	Leberparenchym
Antikörper	AMA-M2 (es gibt AMA-neg. PBC)	p-ANCA	Typ I: ANA + SMA Typ II: ANA + LKM
Diagnosesicherung	Histologie	ERCP/MRCP Histo	Histologie
Therapie	Ursodesoxycholsäure (UDCA): 12-15 mg/kg*Tag bald: Obicholsäure	? Therapie dominanter Stenosen	Budenosid/Steroide Azathioprin (rel. niedrig dosiert)
Komplikation	Pruritus !	Risiko für CCC Risiko für CRC (bei C. ulcerosa)	Risiko akutes Leberversagen
Verlauf	Leberzirrhose	Leberzirrhose, CCC Bakterielle Cholangitis	„Schübe“ Leberzirrhose

► Empfehlung: fakultative Vorlesung Gastroenterologie Gastroenterologie - Universitätsmedizin Rostock

Hämochromatose

Pathophysiologie:

- Autosomal-rezessiv: C282Y-Mutation im HFE-Gen
- Eisenüberladung durch unkontrollierte Resorption von Eisen aus der Nahrung
- Endorganschaden: Leber, Herz, Pankreas, (gelenknahe Knochenveränderungen, Impotenz) – „Bronzediabetes“
- Cave: Abgrenzung zur sekundären Häm siderose nach multiplen Transfusionen

Epidemiologie:

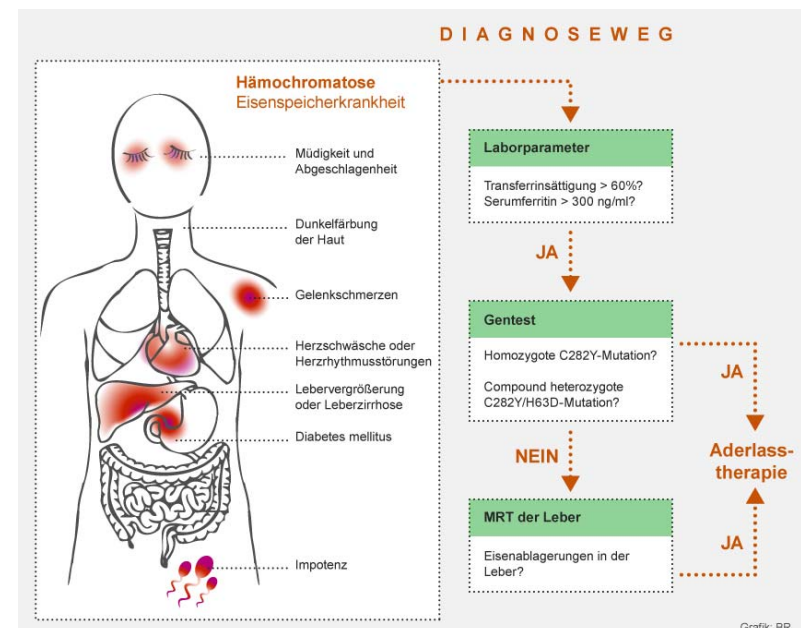
- Männer >> Frauen (Menstruation, Geburten)
- Manifestation 40-60. Lebensjahr
- Sehr stark erhöhtes HCC-Risiko

Diagnostik:

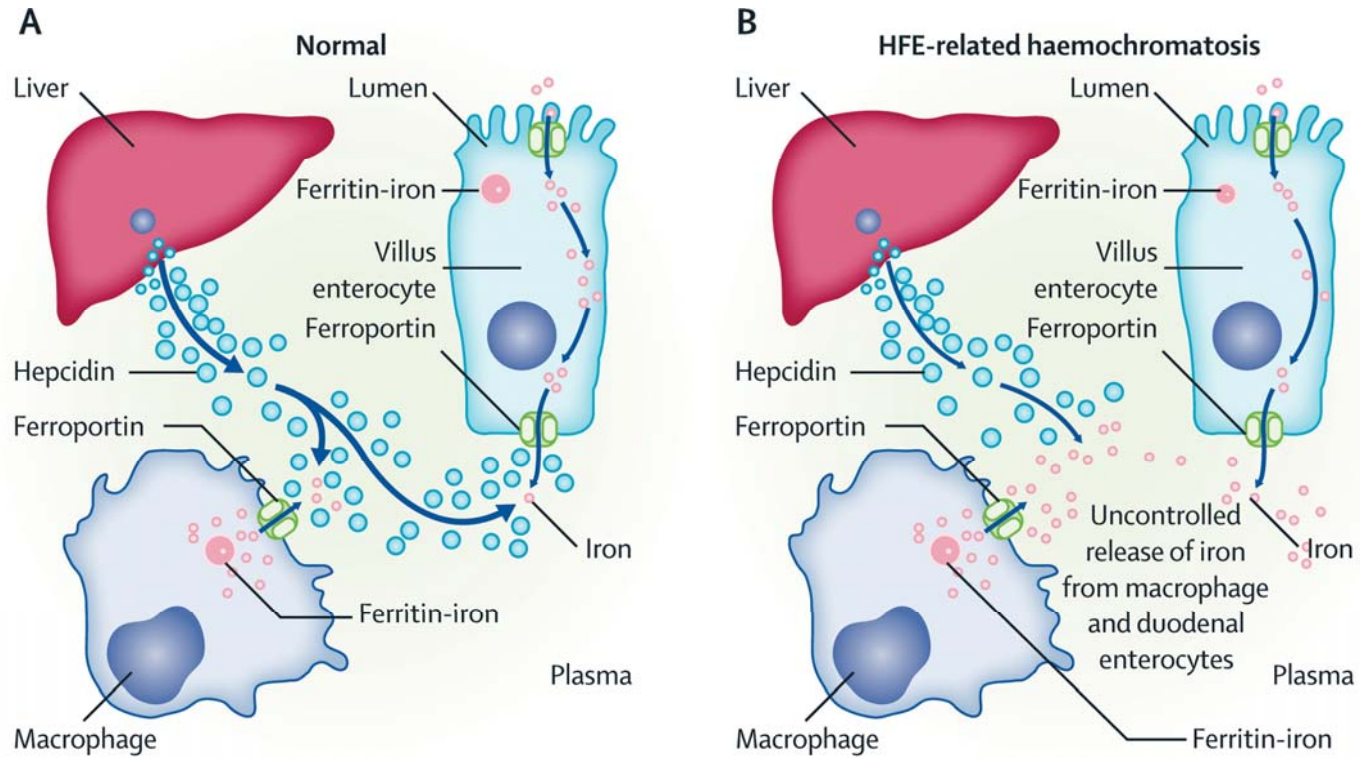
- Ferritin > 300 ng/ml,
Transferrin-Sättigung > 70%

Therapie:

- regelmäßige Aderlässe



Hämochromatose



Genetisch determinierte Lebererkrankungen

Hämochromatose Typ 1	Homozygoter HFE-Defekt C282Y +/+	Heterozygoter HFE-Defekt C282Y +/-	Penetranz
autosomal rezessiv	1 : 200	1 : 20	10 - 20%

Morbus Wilson (hochdiverser Defekt: > 200 vers. Mutationen)	Homozygoter ATB7B-Defekt +/-	Heterozygoter ATB7B-Defekt +/-	Penetranz
autosomal rezessiv	1 : 30.000	1 : 100	variabel

Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (Punktmutationen)	Homozygoter PiZZ-Defekt +/-	Heterozygoter PiZZ-Defekt +/-	Penetranz
autosomal rezessiv	1 : 7.000	1 : 25	niedrig

Syndrom Leberzirrhose – Child-Klassifikation

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin	< 3.5 mg/dl	3.5 -5 mg/dl	> 5 mg/dl
Quick	> 70%	40-70%	< 40%
Albumin	> 3.5 g/dl	2.8 – 3.6 g/dl	< 2.8 g/dl
Aszites	keiner	mild, diuretisch kontrolliert	Spannungsaszites
Enzephalopathie	keine	Grad 1-2	Grad > 2

Child A: 5-6 Punkte

Child B: 7-10 Punkte

Child C: 11-15 Punkte

**In die Child-Klassifikation geht die Nierenfunktion nicht ein,
die die Prognose aber entscheidend bestimmt!**

Acute on chronic liver failure (ACLF)