

HENRYK DANCYGIER, OFFENBACH

Diagnostik der Leberzirrhose

Die Diagnose der Leberzirrhose wird mit steigendem Schweregrad immer einfacher. Fortgeschrittene Stadien sind häufig bereits am typischen klinischen Bild zu erkennen. In frühen Stadien gibt der Laborbefund, die Sonographie und Elastographie entsprechende Hinweise. Goldstandard zum Nachweis einer Fibrose/Zirrhose ist die Leberbiopsie.

Die Leberzirrhose stellt das Spätstadium chronisch progredienter Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie dar. Sie ist durch Leberzelluntergang, Wachstums- und Proliferationsstörungen der Hepatozyten, Bindegewebsvermehrung, vaskuläre Veränderungen und Durchblutungsstörungen gekennzeichnet, die schließlich zu einem knotigen Organumbau mit Verlust der normalen Läppchenarchitektur führen.

KLINIK

Die Leberzirrhose entwickelt sich schleichend, meist über Jahre von Patient und Arzt unbemerkt. Das klinische Spektrum der Leberzirrhose reicht vom asymptomatischen Patienten, bei dem die Diagnose einer Zirrhose zufällig gestellt wird, bis zum Patienten mit manifestem Organversagen. Bei der Mehrzahl der Betroffenen wird die Zirrhose anlässlich uncharakteristischer Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Schlafstörungen oder zufällig festgestellter veränderter Laborparameter (s.u.) diagnostiziert.

Die klinischen Zeichen der fortgeschrittenen Leberzirrhose leiten sich aus dem Verlust des funktionsfähigen Leberparenchyms (Leberzellinsuffizienz) und aus den Folgen des vaskulär-parenchymatösen Organumbaus (portale Hypertonie) ab. In dieser Phase können die Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszites, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie oder systemische Manifestationen eines hepatozellulären Karzi-

noms (HCC) das klinische Bild prägen. Dyspeptische Beschwerden, Meteorismus, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust können die klinische Aufmerksamkeit zunächst auf den Verdauungstrakt lenken, zumal 10 – 15% der Leberzirrhötiker an Magen- und/oder Duodenalulcera leiden.

Nach Diagnosestellung sollte versucht werden anhand anamnestischer Daten, klinischer und Laborbefunde, die Ursache der Zirrhose zu klären (Tab. 1), da die ätiologische Zuordnung auch im fortgeschrittenen Stadium der Zirrhose für die zu wählende Therapie entscheidend sein kann. Neben der Ursachenklärung ist der Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen. Die gebräuchlichsten kli-

nischen Stadieneinteilungen sind die Child-Pugh-Klassifikation (Tab. 2), der auch eine prognostische Bedeutung zukommt, sowie der Model of End-Stage Liver Disease (MELD) Score, der bei der Allokation von Organen zur Lebertransplantation eine überragende Bedeutung besitzt^{1,2}

KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Die Ausprägung der körperlichen Untersuchungsbefunde hängt vom Stadium der Erkrankung und von der Ätiologie der Leberzirrhose ab, wobei eine ätiologische Zuordnung aufgrund der körperlichen Untersuchung nur bedingt möglich ist, da Ätiologie-spezifische Befunde

Parameter	Punkte 1	2	3
Aszites	0	+ / ++	+++
Enzephalopathie	keine	Grad I/II	Grad III/IV
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (µmol/l)*	< 35	35 – 51	> 51
bei PBC, PSC**	< 69	69 – 170	> 170
Quick-Wert (%)	> 70	40 – 70	< 40
INR	< 1,7	1,8 – 2,3	> 2,3

Tabelle 2 Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhose.

Einteilung nach Addition der Score-Punkte der einzelnen Parameter.

5 – 6 Punkte: Child A (gut kompensierte Erkrankung)
7 – 9 Punkte: Child B (signifikante Funktionseinbuße)
10 – 15 Punkte: Child C (dekompensierte Erkrankung)

* 17 µmol/l = 1 mg/dl

** PBC primär biliäre Zirrhose
PSC primär sklerosierende Cholangitis

Erkrankung	Befunde
Alkoholische Lebererkrankung	Alkoholanamnese (wird häufig negiert) AST/ALT > 2; γ -GT \uparrow ; bei Abstinenz Abfall erhöhter γ -GT Werte Alkoholische Hepatitis: Hepatomegalie, Ikterus, Fieber, Leukozytose AST und ALT < 500 IU/ml AST/ALT > 2 Alkoholische Zirrhose: kleinknotig, sonographisch oft glatte Oberfläche bei plumper Hepatomegalie
Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	Bis zu 20 g Alkohol/Tag Metabolisches Syndrom; verminderte Insulinsensitivität Zunächst ALT > AST, im weiteren Verlauf oft Umkehr dieses Verhältnisses 70% der bisher als kryptogen eingestuftten Zirrhosen sind auf dem Boden einer NAFLD entstanden
Chronische Hepatitis C	Nachweis von Antikörpern gegen HCV Nachweis der HCV-RNA mittels PCR Leberbiopsie zur Bestimmung der Aktivität der Entzündung und des Stadiums der Fibrose Vaskulitische Hautveränderungen (Kryoglobuline)
Chronische Hepatitis B	Persistenz von HBsAg > sechs Monate nach initialer Infektion Nachweis von HBeAg und HBV-DNA i.S. sprechen für Infektiosität Leberbiopsie zur Bestimmung der Aktivität der Entzündung (Grading) und des Stadiums der Erkrankung (Staging) „Milchglas“-Zellen sind Hepatozyten, deren Zytoplasma große Mengen HBsAg enthält
Primär biliäre Zirrhose	Frauen : Männer = 9 : 1 Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit Ikterus und Juckreiz sind Spätsymptome Leicht erhöhte AST und ALT, deutlich erhöhte AP und γ -GT IgM \uparrow AMA positiv (AMA-Subtyp M2 beweisend) Histologische Läsionen nicht gleichmäßig über die Leber verteilt Autoimmune Cholangitis: ANA positiv, AMA negativ
Primär sklerosierende Cholangitis	70 - 90% der Patienten mit PSC haben Colitis ulcerosa Ikterus und Juckreiz sind Spätsymptome Leicht erhöhte ALT und AST, deutlich erhöhte AP und γ -GT PANCA bei 75 – 80% der Patienten nachweisbar ERCP (MRCP) sichert Diagnose: Strikturen und Dilatationen der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge Leberpunktion für Diagnose nicht erforderlich (Ausnahme: sog. small duct PSC) Komplikation: cholangiozelluläres Karzinom
Autoimmune Hepatitis	Frauen bevorzugt Hypergammaglobulinämie Typ 1 (klassisch): ANA, SMA, anti-SLA, anti-Aktin, ANCA Typ 2: anti-LKM-1, ALC-1 Überlappungssyndrom mit PBC: ANA positiv, AMA positiv
Hereditäre Hämochromatose	Familienanamnese Dunkles Hautkolorit in Spätstadien Bei etwa 90% der Patienten mit HH Transferinsättigung \geq 60% bei Männern und \geq 50% bei Frauen Hepatischer Eisen-Index in der Leberbiopsie \geq 1,9 (hepatische Fe-Konzentration in mmol/g Leber/ Alter). Wird heute kaum noch diagnostisch genutzt. Genetische Testung: HFE-Genmutation (Heterozygote entwickeln i. d. R. keine Zirrhose) Selten: nicht HFE assoziierte Hämochromatosen
Morbus Wilson	Familienanamnese Neurologisch-psychiatrische Störungen in der Kindheit und Jugend Bei jedem akuten Leberversagen < 40. Lebensjahr daran denken Coeruloplasmin i.S. \downarrow bei 95% der Patienten Kupfer-Ausscheidung im Urin \uparrow Leberbiopsie: vielgestaltiges, nicht charakteristisches Bild. Steatose, Steatohepatitis, chronische Hepatitis, Zirrhose Kupfergehalt in der Leber erhöht (Cave: Kupfergehalt der Leber ist bei jeder chronisch-cholestatischen Lebererkrankung erhöht)
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	Familienanamnese Chronisch obstruktive Lungenerkrankung α_1 -Globulinzacke in der Serumelektrophorese abgeflacht oder fehlend α_1 -Antitrypsin i.S. erniedrigt Leberbiopsie: globuläre, PAS-positive, Diastase resistente Einschlüsse in Hepatozyten

Tabelle 1: Charakteristische Befunde bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie (nach 3).

ALC	Antikörper gegen Leber Zytosol	AP	Alkalische Phosphatase	PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
ALT	Alanin-Aminotransferase (GPT)	AST	Aspartat-Aminotransferase (GOT)	PSC	primär sklerosierende Cholangitis
AMA	antimitochondriale Antikörper	HH	hereditäre Hämochromatose	SLA	Löslisches Leberantigen
ANA	antinukleäre Antikörper	LKM	Leber-Nieren-Mikrosomen		
ANCA	Antikörper gegen Neutrophilen-Zytoplasma	NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung		

Befund	Bemerkungen	Befund	Bemerkungen
Aszites	Portale Hypertension Sonographisch und computertomographisch lassen sich kleinste Aszitesmengen (ab 100 – 150 ml) nachweisen	Xanthelasmen, eruptive Xanthome	Cholesterinablagerungen in der Haut bei Patienten mit Hypercholesterinämie und länger bestehenden cholestatischen Lebererkrankungen bzw. biliären Zirrhosen Xanthelasmen treten im Bereich der Augen (Oberlider) auf, eruptive Xanthome bevorzugt an den Streckseiten der Extremitäten
Hepatomegalie	Fakultativ; bei makronodulärer Zirrhose im Endstadium ist die Leber klein	Nagelveränderungen	
Splenomegalie	Portale Hypertension	Weißnägeln	Daumen und Zeigefinger bevorzugt
Hautveränderungen		Blaue Lunulae	Gelegentlich bei Morbus Wilson
Lacklippen/Lackzunge	Hautatrophie, Papillenatrophie	Trommelschlegelfinger/Uhrglasnägeln	Hepatopulmonales Syndrom
Mundwinkelrhagaden	Zinkmangel	Muehrcke-Bänder	Weisse, paarweise über die ganze Nagelplatte, parallel zur Lunula angeordnete, querverlaufende Linien; nicht spezifisch für Zirrhose; Ausdruck einer über längere Zeit bestehenden, ausgeprägten Hypalbuminämie (< 22 g/l)
Spider naevi	Keine echten Naevi; es handelt sich um Gefäßneubildungen mit einer zentralen Arteriole mit radiär ausstrahlenden kapillären Füßchen (spinnenbeinartige Gefäßreiser)	Endokrine Veränderungen	
Geldscheinhaut	Hautatrophie bei Zinkmangel	Bauchglätze	
Palmarerythem	Kann auch an Fußsohlen und Zehen auftreten. Östrogen : Testosteron ↑ (?)	Männliche Sekundärbehaarung ↓	
Dupuytrensche Kontraktur	Kontraktur der Palmarfaszie Vorwiegend bei Alkoholikern Schädigung durch lokal vermehrte Bildung freier Radikale und oxidativen Stress?	Hodenatrophie	
Ikterus	Ab einer Bilirubinkonzentration von > 2,5 mg% im Serum bei Tageslicht, zunächst an den Skleren und im weißlichem Abschnitt des Frenulum linguae sichtbar Zeichen fortgeschrittene Leberinsuffizienz: kanalikuläre Sekretionsstörung des konjugierten Bilirubins Hepatozelluläre Konjugation des Bilirubins ist erst im Terminalstadium der Zirrhose gestört	Gynäkomastie	Auch an Aldosteronantagonisten denken
Purpura	Gefäßfragilität, Thrombopenie	Amenorrhoe	
Kratzeffekte	Juckreiz häufig bei biliären Zirrhosen	Verschiedenes	
Venöse Gefäßzeichnung der Bauchhaut	Portale Hypertension	Foetor hepaticus	Intestinales Methylmercaptan, Dimethylsulfid oder Dimethyldisulfid (?)
Caput medusae	Sehr selten; Wiedereröffnung der V. umbilicalis: periumbilicale, radiär vom Nabel ausgehende Kollateralvenen; erweiterte, geschlängelte Venen der vorderen Bauchwand sind Ausdruck der portalen Hypertension und nicht zu verwechseln mit dem Caput medusae	Kayser Fleischer Ring	Ringförmige, gold-braune Kupferablagerung in der Descemetischen Membran an der Peripherie der Hornhaut Spaltlampenuntersuchung Ist ein Kennzeichen des Morbus Wilson, tritt gelegentlich aber auch bei der primär biliären Zirrhose auf
		Muskelatrophie	Zytokine (?) Mangel- und Fehlernährung
		Parotisschwellung	Mangel- und Fehlernährung Alkoholiker

Tabelle 3: Körperliche Befunde bei Leberzirrhose (nach 3).

- Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 430 – 435
- Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797 – 805
- Dancygier H. *Clinical Hepatology. Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*, 2010; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
- Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007; 46: 912 – 921.
- Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1321 – 1325
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960 – 974

selten sind und man sich vergegenwärtigen muss, dass alle zirrrosotypischen körperlichen Befunde, Spätveränderungen sind (Tab. 3).

Die Zunahme des Bauchumfangs („Kleider zu eng, Gürtel spannt“) kann Folge eines Meteorismus und/oder der Entwicklung eines Aszites sein und deutet auf ein fortgeschrittenes Stadium der Lebererkrankung hin. Ein Frühzeichen der Flüssigkeitsretention ist die Nykturie, Ausdruck einer verstärkten Wasserrückresorption im Liegen. Beim Vollbild der weit fortgeschrittenen, dekompensierten Leberzirrhose ist der Körperhabitus typisch. Infolge der generalisierten Muskelatrophie sind die Extremitäten abgemagert, das Fettpolster im Gesicht ist geschwunden, der Patient ist hohlwangig, kachektisch. Die Lippen sind dunkelrot, die Zunge aufgrund der Papillenatrophie glatt und hochrot (Lack-



Abbildung 1
Patient mit massivem Aszites, verstärkter abdomineller venöser Zeichnung und ausgeprägter Atrophie der Extremitätenmuskulatur.

lippen und Lackzunge), in den Mundwinkeln zeigen sich Rhagaden. Das Abdomen ist durch den massiven Aszites stark aufgetrieben (Abbildung 1). Die gespannte, atrophische Abdominalhaut wirkt aufgrund des Schwundes ihrer Behaarung häufig glänzend (Bauchglatze). Die abdominelle venöse Gefäßzeichnung ist verstärkt, ein Caput medusae tritt jedoch nur selten auf. Bevorzugt im Bereich des Oberkörpers und im Gesicht finden sich unterschiedlich große Gefäßspinnen (Spider naevi), die auf Druck ablassen, um sich bei Nachlassen desselben wieder von einem zentralen Gefäß aus zu füllen. Aufgrund der hyperdynamen Zirkulation ist die Haut warm und trocken, der Puls kräftig. In dieser Phase liegt meist auch ein Ikterus vor.

Juckreiz kann im Prinzip bei jeder Hepatopathie, insbesondere aber bei chronisch-cholestatischen Lebererkrankungen, medikamentösen Cholestasen und frühzeitig im Verlauf eines obstruktiven Ikterus auftreten. Er ist am stärksten an den Extremitäten, selten im Gesicht und fast nie im Genitalbereich ausgeprägt. Initial besonders quälend in den Abendstunden und nachts, ist er im weiteren Verlauf auch tagsüber vorhanden und bereits bei der Inspektion des Patienten an den Kratzeffekten zu erkennen.

An den Handflächen (gelegentlich auch an den Fußsohlen) findet sich ein Erythem. Die dünne, gefälte, atrophische Haut des Handrückens imponiert als sog. Geldscheinhaut. Bevorzugt an den Extremitäten zeigen sich Petechien und Ekchymosen. Als Folge hormoneller Veränderungen finden sich beim Mann Zeichen der Feminisierung wie Gynäkomastie, Hodenatrophie, Rückgang der Sekundärbehaarung, bei der Frau eine Amenorrhoe. Die gezielte Anamnese fördert einen, selten spontan erwähnten, Libidoverlust zutage. Bei weit

fortgeschrittener Leberinsuffizienz deutet ein süßlicher, leicht fekaler Atemgeruch (Foetor hepaticus) auf eine hepatische Enzephalopathie. Gedächtnis-, Konzentrations- und Koordinationsstörungen sowie Stimmungsschwankungen sind frühe Hinweise auf eine sich entwickelnde hepatische Enzephalopathie.

Schmerzhafte Muskelkrämpfe, meist nachts in den Waden, sind bei Patienten mit Leberzirrhose oft anzutreffen. Ihre Häufigkeit und Schwere hängen ab von der Dauer der Zirrhose, dem Grad der Leberfunktionseinschränkung und der Reduktion des effektiven zirkulierenden Volumens.

Im fortgeschrittenen Stadium ist die Leber meist klein (Ausnahme alkoholische Leberzirrhose), derb und nur bei tiefer Inspiration zu tasten. Bei geringem Aszites und dünnen Bauchdecken ist bei grobknotiger Zirrhose gelegentlich ihre unregelmäßige Oberfläche zu fühlen. Als Ausdruck der portalen Hypertension ist die Milz vergrößert tastbar, wobei das Ausmaß der Splenomegalie keine enge Korrelation mit dem Grad der portalen Hypertonie aufweist.

Eine Dupuytrensche Kontraktur der Hände und auch beidseitige Parotisschwellungen werden häufiger bei Alkoholikern beobachtet. Bei biliären Zirrhosen dominiert die oft langjährige Cholestase das klinische Bild. Häufiger als bei Zirrhosen anderer Genese finden sich daher Xanthelasma

LABORVERÄNDERUNGEN

Diese hängen vom Stadium der Erkrankung und von der Ursache der Leberzirrhose ab. Die wichtigsten unspezifischen Laborveränderungen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Ätiologie-spezifische Parameter wie immunserologische und virologische Befunde werden hier nicht besprochen, da sie den Umfang des Beitrages übersteigen.

Die meisten Zirrhotiker weisen eine leichte normo- bis makrozytäre Anämie auf. Als Ausdruck eines Hypersplenien-syndroms findet sich eine Leuko- und Thrombopenie, wobei Thrombozytenzahlen unter 30.000/µl selten und klinisch relevante Blutungen eher die Ausnahme sind.

Erhöhte Aminotransferasen weisen in der Regel auf einen noch aktiven entzündlichen Prozess hin. Sie sind bei den meisten Zirrhotikern allerdings nur gering (< 100 IU/l) erhöht. Höhere Anstiege ihrer Serumkonzentrationen weisen auf nekrotische Schübe hin, wobei

keine enge Korrelation zwischen der Höhe des Aminotransferasenanstiegs, der Aktivität des Entzündungsprozesses und dem Ausmaß der Parenchymnekrosen besteht. Bei den viralen Zirrhosen im Gefolge einer chronischen Hepatitis B (\pm D) und C ist die ALT > AST, bei der alkoholischen Zirrhose ist die AST > ALT. Zusätzlich finden sich hier meist deutliche Anstiege der γ -GT, die unter Alkoholkarenz rückläufig sind. Allerdings sind diese Relationen in fortgeschrittenen, „ausgebrannten“ Zirrhosestadien nicht mehr so aussagekräftig. Hier liegen die Aminotransferasen meist

nur noch gering über der Norm oder sie befinden sich oft sogar im unteren Normbereich. Im Vergleich zu den Aminotransferasen überproportional erhöhte Cholestaseparameter, alkalische Phosphatase und γ -Glutamyltransferase, weisen auf eine biliäre Genese oder auf Überlappungssyndrome als Ursache der Zirrhose hin. Die Bilirubinkonzentration bleibt lange Zeit normal oder ist nur leicht erhöht. Die Höhe des Bilirubin-spiegels gilt, insbesondere bei den biliären Zirrhosen, als Prognoseparameter. Erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen, bei erniedrigten Cholesterinestern werden ebenfalls bevorzugt bei den biliären Zirrhosen gesehen. Die funktionelle Reservekapazität der Leber ist groß. Daher treten Einschränkungen der Synthese- und Entgiftungsleistungen erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf. Hierzu zählen eine verminderte Albuminsynthese mit Hypalbuminämie, eine verminderte Synthese der hepatischen Gerinnungsfaktoren mit einer hieraus resultierenden Verlängerung der Prothrombinzeit und ein Abfall der Cholinesterase-Konzentration i.S.. Bei der Interpretation erniedrigter Albumin- und Cholinesterase-Konzentrationen ist zu berücksichtigen, dass diese Eiweiße negative Akutphasenproteine sind, deren Konzentrationen daher auch bei akuten Infektionen erniedrigt sind.

Bei 80 % der Zirrhosepatienten, und bei allen Patienten deren Zirrhose Folge einer Autoimmunhepatitis ist, besteht eine Hyper- γ -Globulinämie mit breitbasig erhöhter Gammazacke in der Serumelektrophorese. Sie ist Ausdruck eines unspezifisch aktivierten Immunsystems. Die γ -Globuline machen zwischen 20 und 35 %, bei der Autoimmunhepatitis oft über 50 % der Gesamtproteine aus. Die Verteilung der Immunglobulinklassen lässt auch

Laborbefund	Bemerkungen
Transaminasen, Cholestaseparameter	Virale Zirrhose: ALT > AST Alkoholische Lebererkrankung: AST > ALT NAFLD: zunächst ALT > AST, bei Zirrhose AST > ALT Biliäre Zirrhosen/Cholangiopathien: γ GT und AP $\uparrow\uparrow$, TA \uparrow
Bilirubin \uparrow	Anstieg in Spätstadien; Prognoseparameter
Cholinesterase \downarrow	Syntheseparameter erg.: negatives Akutphasenprotein
Prothrombinzeit \uparrow	Syntheseparameter Gerinnungsfaktoren \downarrow
Albumin \downarrow	Syntheseparameter Negatives Akutphasenprotein
γ-Globuline \uparrow	Breitbasig erhöhte γ -Zacke bei 80% der Zirrhosepatienten: Ausdruck eines unspezifisch aktivierten Immunsystems 20-35% der Gesamtproteine entfallen auf γ -Globuline Autoimmunhepatitis: γ -Zacke bei allen Patienten γ -Globuline > 50% der Gesamtproteine IgM \uparrow bei primärer biliärer Zirrhose IgA \uparrow bei alkoholischer Zirrhose IgG \uparrow bei viralen Zirrhosen
Blutbild	Leichte normo- bis makrozytäre Anämie Akanthozyten Leukopenie, Thrombopenie (Hypersplenismus)
Ammoniak \uparrow	Fortgeschrittene Leberinsuffizienz
Verzweigkettige AS \uparrow *	Fortgeschrittene Leberinsuffizienz
Aromatische AS \uparrow *	Fortgeschrittene Leberinsuffizienz

Tabelle 4: Laborveränderungen im Serum bei Leberzirrhose.

* Bestimmung in der klinischen Praxis nicht erforderlich

ALT	Alanin Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Aminosäuren (verzweigkettige AS: Valin, Leucin, Isoleucin ; aromatische AS: Phenylalanin, Tyrosin, Methionin)
AST	Aspartat Aminotransferase
GT	γ Glutamyl-Transpeptidase
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
TA	Transaminasen, Aminotransferasen

gewisse Rückschlüsse auf die Ursache der Zirrhose zu. Bei viralen Zirrhosen ist vorwiegend IgG, bei der alkoholischen Zirrhose IgA und bei den biliären Zirrhosen IgM erhöht. Die aufmerksame Analyse der Serumelektrophorese wird nicht nur diese häufigen Veränderungen erfassen, sie kann auch den Verdacht auf einen α 1-Antitrypsin-Mangel begründen, bei dem die α -Globulinzacke abgeflacht ist oder ganz fehlt.

Als Ausdruck einer weit fortgeschrittenen Leberzellinsuffizienz ist die Ammoniakkonzentration i.S. erhöht und es lassen sich Änderungen des Serum-Aminosäurenmusters erfassen. Die verzweigt-kettigen Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin) sind erniedrigt und die aromatischen (Phenylalanin, Tyrosin, Methionin) erhöht. Die Durchführung spezifischer Leberfunktionstests, wie z.B. Indocyaningrün Test oder Koffein-Clearance, ist in der klinischen Praxis entbehrlich.

FIBROSE-INDIZES

In Tabelle 5 ist eine Auswahl von Scores und Indizes zusammengestellt, die, basierend auf einfachen Laborparametern, zur Quantifizierung der Leberfibrose entwickelt wurden. Allen diesen Tests ist gemeinsam, dass sie sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt haben. Nur der APRI und der Pohl Score sind einfach zu berechnen. Die Stärke des APRI liegt im Ausschluss einer signifikanten HCV-bedingten Fibrose⁴.

SONOGRAPHIE, CT UND MRT

Die Diagnose einer manifesten Zirrhose kann mit hinreichender Genauigkeit durch die körperliche Untersuchung sowie anhand veränderter Laborparameter gestellt werden. Gleichwohl gilt die Diagnose erst durch den Nachweis des knotigen Organumbaus und der vaskulären Alterationen als gesichert. Daher

Score, Index	Berechnung	Interpretation
APRI *	$AST \text{ Serumspiegel (U/LN)**} \times 100$ $\text{geteilt durch Plättchenzahl (} 10^9/l)$	Index ≥ 1.5 : ausgeprägte Fibrose (Ishak ≥ 3) Index ≤ 0.5 : Ausschluss einer ausgeprägten Fibrose (Ishak < 3)
Fibrotest	$4.467 \times \log [\alpha 2 \text{ Makroglobulin (g/l)}]$ $- 1.357 \times \log [\text{Haptoglobin (g/l)}] +$ $1.017 \times \log [\gamma\text{GT (IU/l)}] + 0.281 \times$ $[\text{Alter (Jahren)}] + 1.737 \times \log [\text{Bilirubin}$ $(\text{mmol/l})] - 1.184 [\text{Apolipoprotein A1}$ $(\text{g/l})] + 0.301 \times [\text{Geschlecht (0 für}$ $\text{weiblich; 1 für männlich)}] - 5.540]$	Score = 0.60 – 1.00: ausgeprägte Fibrose (METAVIR F3, F4) Score = 0 – 0.10: Ausschluss einer ausgeprägten Fibrose
Forns Index	$7.811 - 3.131 \times \log (\text{Plättchen-}$ $\text{zahl [} 10^9/l]) + 0.781 \times \log (\gamma\text{GT}$ $[\text{IU/l}]) + 3.467 \times \log (\text{Alter}) -$ $0.014 \times (\text{Cholesterin [mg/dl]})$	Index ≥ 6.9 : ausgeprägte Fibrose (Scheuer Stadium 3, 4; METAVIR F3, F4) Index ≤ 4.21 : Ausschluss einer ausgeprägten Fibrose
Pohl Score	AST/ALT (U/l) und Plättchenzahl/ μ l	AST/ALT > 1 und Plättchenzahl $< 150,000/\mu$ l: ausgeprägte Fibrose (METAVIR F3, F4) AST/ALT < 1 und Plättchenzahl $> 150,000/\mu$ l: Ausschluss einer ausgeprägten Fibrose
Fibro Index	$1.738 - 0.064 (\text{Plättchenzahl [} \times$ $104/\text{mm}^3]) + 0.005 (\text{AST [IU/l]})$ $+ 0.463 (\gamma\text{-Globuline [g/dl]})$	Index ≤ 1.25 : keine oder milde Fibrose (F0, F1) Index ≥ 2.25 : ausgeprägte Fibrose (F2, F3)

Tabelle 5: Auswahl klinischer Scores und Indizes zur Beurteilung der Leberfibrose

* APRI Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index
** ULN oberer Normwert

stellen die nicht invasiven bildgebenden Verfahren eine tragende Säule in der Diagnostik der Leberzirrhose dar.

Die **Sonographie** ist das wichtigste nicht invasive Verfahren in der Diagnostik der Leberzirrhose. Wichtigstes sonographisches Diagnosekriterium für die Zirrhose ist die Darstellung der Nodularität der Leberoberfläche. Weitere Kriterien sind ein unruhiges Reflexmuster, rarefizierte und geschlängelte Lebergefäße. Diese sonographischen Befunde lassen sich bei der makronodulären Zirrhose relativ einfach erheben. Bei der mikronodulären alkoholischen Zirrhose ist die Leber groß, ihr kaudaler Rand abgerundet. Die Oberfläche kann derart feinwellig sein, dass sie sonographisch glatt imponiert. Das Reflexmuster ist homogen verdichtet. Eine sichere sonographische

Abgrenzung der alkoholischen Zirrhose von der alkoholischen Fettleber ist daher oft nicht möglich. Der Durchmesser der V. portae korreliert mit dem Grad der portalen Hypertonie. Bereits geringste Aszitesmengen (ab etwa 100 ml) lassen sich sonographisch nachweisen. Die **Farbdoppler-Duplex-Sonographie** verbessert die Gefäßdiagnostik. Der Blutfluss lässt sich quantifizieren, Thromben in den Lebervenen und in der Pfortader gut darstellen. Es gibt Hinweise darauf, dass die Schwere der Lebererkrankung mit der sonographisch bestimmten mittleren Flussschwindigkeit in der V. portae korreliert.

Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) sind in der Diagnostik der Leberzirrhose dem Ultraschall nicht überlegen. Sie haben ihren

Stellenwert bei der Abklärung HCC-verdächtiger Läsionen in einer zirrhotischen Leber.

TE UND ARFI

Die **Transiente Elastographie** (TE) ist ein relativ neues nicht invasives Verfahren, das sich sowohl Ultraschallwellen (5MHz) als auch niedrigerfrequenter (50Hz) elastischer Wellen bedient, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit u.a. von der Gewebeelastizität abhängt. Durch Messung der Lebersteifigkeit wird versucht die Fibrose zu quantifizieren. Die Technik ist gut reproduzierbar mit einer geringen inter- und intraindividuellen Variabilität, obgleich Leberverfettung und nekroinflammatorische Aktivität die gemessene Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und Fibrose insbesondere in den frühen Fibrosestadien verfälschen können. Die meisten Untersuchungen liegen zu Fibrosen im Rahmen der chronischen Hepatitis B und

C vor. Der positive und negative prädiktive Wert für die Diagnose einer Zirrhose wurde mit 70 – 95 % bzw. 77 – 95 % angegeben, wobei die Diskriminierungsfähigkeit der TE für fortgeschrittene Fibrosen deutlich besser als für frühe Fibrosestadien ist, wo eine hohe Variation der Ergebnisse beobachtet wird^{5,6,7,8}. Darüber hinaus sollte eine Fibrose nicht mit einer Zirrhose gleichgesetzt werden. Die Fibrose stellt nur einen Teilaspekt des zirrhotischen Organumbaus dar.

Das **Acoustic Radiation Force Impulse Imaging** (ARFI) ist eine neue Technik bei der die Lebersteifigkeit während der B-Bild Ultraschalluntersuchung gemessen wird. Die Ergebnisse des ARFI Imaging (VirtualTouch) sind noch preliminär, vermutlich aber denen der TE vergleichbar⁹.

LEBERBIOPSIE

Der Goldstandard der Zirrhosediagnostik ist die Leberbiopsie. Diese kann perkutan oder unter laparoskopischer Sicht erfolgen. Die sonographisch gesteuerte perkutane Biopsie ist das heute am weitesten verbreitete Verfahren zur Gewinnung von Leberpunktionsmaterial.

Histologisch kann nicht nur der pseudolobuläre Umbau nachgewiesen werden, oft ergeben sich feingeweblich wertvolle Hinweise auf die Ursache der Zirrhose. Die Komplikationsraten der perkutanen Leberbiopsie liegen bei einer Mortalität von etwa 1 – 2/10000, einer Morbidität von 3/1000 und lokalisierendem Schmerz in 3/10 Eingriffen.

Die Diagnose einer Zirrhose am Punktat ist mit einigen Schwierigkeiten behaftet. Gerade bei einer zirrhotischen Leber zerfällt der Punktionszylinder häufig in einzelne Gewebsfragmente, was den Nachweis eines strukturellen Organumbaus erheblich erschwert. Die perkutane Gewebsentnahme ist mit einem Sammelfehler verbunden, der in bis zu 30 % der Fälle zu einem falschen negativen Ergebnis führen kann^{10,11}. Insbesondere bei grobknotigen Zirrhosen wird vorzugsweise Material aus den weichen Parenchymknoten und nicht aus den derben Bindegewebssträngen aspiriert. Die Biopsie unter laparoskopischer Sicht verringert den Sammelfehler und gestattet die Erkennung präzirrhotischer Stadien, sowie die Unterscheidung eines partiellen von einem kompletten Organumbau (Abb. 2). Fer-

- 7 Stebbing J, Farouk L, Panos G, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 214 – 219
- 8 Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011; 54: 650 – 659
- 9 Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, et al. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging for the Diagnosis of Cirrhosis during Liver Ultrasonography. *Ultraschall Med.* 2011; 32: 167 – 175
- 10 Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfeld LJ, et al. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1971; 16: 1082 – 1086
- 11 Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; i: 523 – 525
- 12 Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 39 – 43
- 13 Lohse A. Rolls Royce for everybody? Diagnosing liver disease by mini-laparoscopy. *J Hepatology* 2011; 54: 584 – 585
- 14 Scheuer PJ. Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. *Gut* 1970; 11: 275 – 278

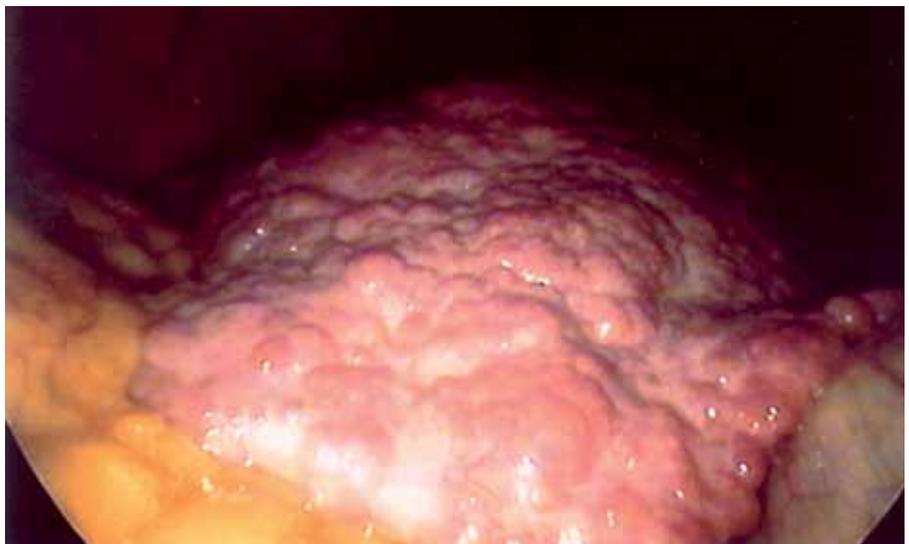


Abbildung 2: Laparoskopisches Bild einer grobknotigen Leberzirrhose.

ner können während der Laparoskopie, die auch mit relativ geringen Aufwand als Mini-Laparoskopie durchgeführt werden kann, ohne Schwierigkeiten mehrere Biopsate aus unterschiedlichen Organabschnitten entnommen werden, was die diagnostische Treffsicherheit erhöht^{12,13}. Voraussetzung für die zuverlässige Diagnostik der Leberzirrhose am Punktat ist die Beachtung bestimmter Veränderungen und Kriterien.

- ❑ Der Punktionszylinder sollte ≥ 1.2 mm breit und $\geq (1.5) - 2$ cm lang sein, um eine adäquate histologische Beurteilung zu gewährleisten.
- ❑ Die Diagnose einer Zirrhose ist hochwahrscheinlich, wenn das Punktat wenigstens einen komplett von Bindegewebe umgebenen Parenchymknoten enthält.
- ❑ Die Diagnose ist gesichert, wenn mehrere solcher Knoten im Punktat darstellbar sind oder wenn bindegewebige Septen abnorm strukturierte Läppchen durchqueren (Abb. 3).
- ❑ Das Vorhandensein breiter Bindegewebssepten ohne Portalfelder, und eine veränderte hepatische Architektur mit Verlust der normalen topographischen Lagebeziehungen zwi-

schen Zentralvenen und Portalfeldern, sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Zirrhose, sind aber diagnostisch nicht beweisend.

- ❑ Am fragmentierten Punktionszylinder ist die Suche nach Bindegewebe am Rand der Fragmente, häufig mit speziellen Retikulin- und Kollagenfärbungen erforderlich.
- ❑ Größenvariationen der Hepatozyten und der Leberzellkerne in verschiedenen Punktatabschnitten und Änderungen im Wachstumsmuster der Hepatozyten, die sich z.B. an mehrreihigen Leberzellplatten oder an Kompressionseffekten am Rande der Knoten widerspiegeln, sind mit einer Zirrhose vereinbar¹⁴.

Auch unter Beachtung dieser Kriterien kann es im Einzelfall schwierig sein zu entscheiden, ob bereits eine komplette Zirrhose oder eine präzirrhotische Fibrose vorliegt.

*Professor Dr. med. Henryk Danczygier
Chefarzt der Medizinischen Kliniken II und IV
Klinikum Offenbach
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Johann Wolfgang Goethe Universität,
Frankfurt am Main
Starkenburgring 66
63069 Offenbach
hdanczygier@klinikum-offenbach.de*

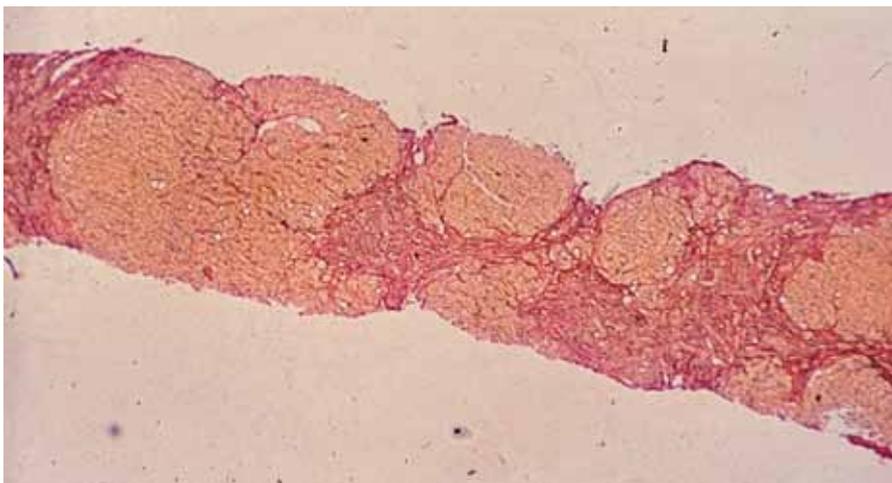


Abbildung 3: Leberpunktat. Der zirrhotische Umbau ist in der Bindegewebsfärbung (Domagk) leicht zu erkennen.

IMPRESSUM

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Thomas Berg, Leipzig
Prof. Wolfram Gerlich, Gießen
Prof. Michael Manns, Hannover
Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
Prof. Michael Roggendorf, Essen
Prof. Hans L. Tillmann, Durham/USA
Prof. Stefan Zeuzern, Frankfurt

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
Berg-Isel-Str. 14a · 81547 München
redaktion@hepatitisandmore.de

Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Aitrang

Internet

www.hepatitisandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

zweimal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 12,- € zzgl. Versandkosten
Jahresabonnement: 20,- €
inkl. MwSt. und Versandkosten
Abonnements müssen drei Monate
vor Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
VR Bank München Land
BLZ 701 664 86 • Kto-Nr. 246 484

Copyright

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, Taufkirchen

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.