

Prof. Dr. W.F. Caspary, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt,
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Leberzirrhose und ihre Komplikationen

♣ **Definition:** Umbau der Leber mit der Folge einer Zerstörung der Gefäßstruktur und des Läppchenaufbaues. Die Zirrhose muß zum einen von der hyperplastischen Regeneration ohne Bindegewebsvermehrung und zum anderen von der Leberfibrose abgegrenzt werden.

♣ **Epidemiologie:** Schwedische Daten zeigen eine Inzidenz von 244 pro 100.000 Einwohner mit einem Anteil 180 alkoholtoxischen Zirrhosen.

- Mortalität durch Zirrhose bei Männern 2mal so hoch wie bei Frauen
- Zunahme der Mortalität in Deutschland
- Vorverlegung der Mortalität um fast ein Jahrzehnt.

♣ **Ätiopathogenese und Pathophysiologie:** Die Zirrhose ist das Endstadium vieler Leberkrankheiten.

Ursachen der Leberzirrhose

Ursachen		Anteil in Westeuropa
<i>viral</i>	Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D,	ca. 40%
<i>toxisch</i>	Alkohol	ca. 50%
<i>autoimmun</i>	Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose (PBC), sekundär sklerosierende Cholangitis	selten (bis 15 pro 100.000 Einwohner)
<i>bakteriell</i>	sekundäre biliäre Zirrhose	selten
<i>entzündlich</i>		
<i>metabolisch</i>	Hämochromatose, Morbus Wilson, α_1 -Antitrypsin-Mangel	

Ein Rückschluß auf die *Ätiologie* ist morphologisch meist nicht möglich. Durch chronische Entzündung, Nekrose, Regeneration und Bildung von Bindegewebe kommt es zum *Umbau der Leber* mit der Folge einer Zerstörung der *Gefäßstruktur* und des *Läppchenaufbaues*: Diese führt zu einer Störung der Mikrozirkulation. Die **Folgen der Leberzirrhose** sind:

- Leberfunktionsstörungen (Leberinsuffizienz)
- hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- portale Hypertension (Pfortaderhochdruck) und ihre Komplikationen

Durch die *gestörte Durchblutung* kommt es zum Aufstau des Bluts vor der Leber mit der Ausbildung von *Ösophagusvarizen*, die zu starken Blutungen führen können. Eine weitere Konsequenz ist die Entwicklung einer Wasseransammlung im Bauch (*Aszites*). Durch den eingeschränkten Stoffwechsel ist die *Eiweißsynthese* vermindert. Hiervon können Gerinnungsfaktoren, Enzyme und Albumin betroffen sein.

Durch die gestörte Verstoffwechslung von Substanzen – unabhängig, ob es sich dabei um körpereigene Verbindungen, Nahrungsbestandteile oder Medikamente handelt – werden diese Substanzen vermindert ausgeschieden und können zu einer Störung anderer Organe, zum Beispiel des Gehirns, der Niere oder des Herzens, führen. Ein Zeichen dieser mangelhaften Entgiftungsfunktion ist in den meisten Fällen eine Gelbsucht (Ikterus).

♣ **Symptome:** uncharakteristisch Symptome sind verminderte Leistungsfähigkeit und ggf. Oberbauchbeschwerden. Patienten berichten von einer neu aufgetretenen Blutungsneigung, dunklem Urin, starken Blähungen, Ödemen der Beine oder einer Konzentrationsschwäche (hepatische Enzephalopathie). Weitere Symptome hängen von den auftretenden Komplikationen ab.

♣ **Diagnostisches Vorgehen:** Ziel der Diagnostik ist es, die Ätiologie der Leberzirrhose zu klären, das *Stadium nach Child-Pugh* der Leberzirrhose festzustellen und die bereits eingetretenen Komplikationen zu erfassen.

Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose				
Parameter	Punkte	1	2	3
Aszites		nein (0)	wenig/mittel	viel (+++)
Enzephalopathie (Stadien)		nein	I-II	III-IV
Bilirubin (mg/dl)		< 2	2 bis <3,0	>3,0
bei PBC		< 4	4-10	>10
Quickwert (%)		>70	40 bis <70	<40
Albumin im Serum (mg/dl)		>3,5	2,8 bis <3,5	<2,8

Auswertung: 5 bis 6 Punkte = **Stadium A**; 7-9 Punkte = **Stadium B**; 10-15 Punkte = **Stadium C**

♣ **Klinische Untersuchung:**

- **Leberhautzeichen:** Spider naevi, Caput medusae, Gedscheinpapierhaut, Bauchglatze, Palmarerythem, Gynäkomastie, Kratzspuren (Pruritus bei Cholestase), Xanthelasmen (PBC), Braunverfärbung der Haut (Hämochromatose, PBC), Purpura (Hepatitis C, selten), Dupuytren-Kontraktur (Alkoholzirrhose)
- beim *Palpationsbefund* erscheint die Leber initial vergrößert (insbesondere beim Alkoholabusus); im weiteren Verlauf kommt es zur Schrumpfung der Leber. Die Regenerationsknoten sind als höckrige Oberfläche tastbar. Eine Splenomegalie findet sich besonders bei portaler Hypertension

♣ **Labor:**

- Transaminasen (erhöht bei Leberparenchymuntergang)
- Gerinnung (INR bei Leberinsuffizienz erniedrigt)
- Ammoniak (erhöht bei hepatischer Enzephalopathie)
- Bilirubin
- Albumin im Serum (erniedrigt bei Leberinsuffizienz)

♣ **Bildgebende Diagnostik:** *Sonographie/Farbdopplersonographie* geben Hinweise auf portale Hypertension und Raumforderungen

♣ **Leberbiopsie:** Hinweise auf das Stadium der Krankheit und der entzündlichen Aktivität. Hinweise in der Histologie/Zytologie auf Malignität?

♣ Differentialdiagnose:

Krankheit	Bedeutung	Kommentar
Hepatomegalie:	+	Artdiagnostik und Tumorsuche (Pankreas und Darm)
Metastasenleber		
Splenomegalie:		
• hämatologische Krankheiten	++	Knochenmarksbiopsie, Blutbild
• Speicherkrankheiten	+	Anamnese
• Infektionen	+	Fieber, Blutkultur, Serologie
Aszites	++	sekundär bakterielle Peritonitis pankreatogener Aszites, maligner Aszites
Enzephalopathie	++	
gastrointestinale Blutung	++	

♣ **Therapie:** Im Vordergrund steht die *Prophylaxe*. Diese umfaßt die Grunderkrankung und das Meiden aller potentiell lebertoxischen Substanzen (Alkohol, Medikamente). Die *Lebertransplantation* (LTX) stellt in der Mehrzahl der Fälle die einzig kurative Behandlung der Zirrhose dar.

Das *konservative Vorgehen* ist *symptomatisch* ausgerichtet: z.B. Behandlung von *Mangelzuständen* (fettlösliche Vitamine, ausreichende Kalorienzufuhr). Außerdem nimmt die Behandlung der *Komplikationen* einen wichtigen Stellenwert ein.

♣ **Prognose:** sie ist abhängig von der Ätiologie der Grundkrankheit und ihrer Behandlung, bzw. von ihrer Progredienz. Die *Letalität* ist abhängig vom Child-Pugh-Stadium und beträgt im *Stadium C* rund *50% nach einem Jahr*. Wichtige *Todesursachen* sind gastrointestinale Blutungen, Leberversagen und das hepatozelluläre Karzinom, das insbesondere bei hepatitischen Zirrhosen auftritt.

ICD-10 Kodes der Leberzirrhose

K70.3 Alkoholische Leberzirrhose

K70.4 Alkoholisches Leberversagen

K71.7 Toxische Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber

K74.0 Leberfibrose

K74.1 Lebersklerose

K74.2 Leberfibrose mit Zirrhose

K74.3 Primär biliäre Zirrhose

K74.4 Sekundäre biliäre Zirrhose

K74.5 Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet

K74.6 Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber

K76.6 Portale Hypertension

K76.6 Hepatorenales Syndrom

I85.0 Ösophagusvarizen mit Blutung

I85.9 Ösophagusvarizen ohne Blutung

I86.4 Magenvarizen

I98.2 Ösophagusvarizen bei andernorts klassifizierten Krankheiten (z.B. Leberkrankheiten)

R18 Aszites

Komplikationen der Leberzirrhose

Leberzellinsuffizienz

♣**Störungen des Aminosäurenstoffwechsels:** bei der Leberzirrhose sind im peripheren Blut aromatische Aminosäuren (z.B. Methionin, Tyrosin) erhöht und verzweigkettige Aminosäuren (z.B. Valin, Leuzin) erniedrigt. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell und bisher ungeklärt. Die Bedeutung dieser Verschiebung besteht in der Begünstigung der Entstehung einer *portalen Enzephalopathie*.

♣**Störungen des Proteinstoffwechsels:** da die Leber der wichtigste Proteinproduzent ist, kommt es bei fortgeschrittener Zirrhose zur *verminderten Proteinsynthese*. Die Folge ist eine Abnahme der *Gerinnungsfaktoren* mit erhöhter Blutungsneigung (Quick-Test und Gerinnungsfaktoren erniedrigt). Die Beeinträchtigung des Proteinstoffwechsels äußert sich auch in der Entstehung von *Ödemen und Aszites* (Cholinesterase und Albumin im Serum erniedrigt), wengleich hier verschiedene pathophysiologische Faktoren eine Rolle spielen. Therapeutisch wird zur Besserung der *Blutungsneigung* Vitamin K substituiert, alternativ Fresh frozen Plasma (FFP).

♣**Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels:** eine *diabetische Stoffwechsellage* bei Leberzirrhose geht mit erhöhten Insulinwerten einher. Pathophysiologisch kommt den Insulinrezeptoren und der Signalübertragung eine große Bedeutung zu. Auch ein verminderter Abbau von Insulin durch die Leber besteht. Die Hyperinsulinämie gleicht die Hyperglykämie wegen der Down-Regulation der Rezeptoren nicht aus. Weitere Ursachen für einen Diabetes mellitus bei Leberzirrhose sind

- Hämochromatose: Eisenablagerungen in den Inselzellen des Pankreas
- Alkoholabusus: häufig begleitende chronische Pankreatitis

Merke! Im Endstadium der Zirrhose oder auch bei hepatozellulären Karzinomen treten häufig schwer therapierbare *Hypoglykämien* auf. Diese können durch Kachexie und Alkoholabusus verstärkt werden.

♣**Störungen des Knochenstoffwechsels:** durch verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine (Vitamin D) und mangelhafte Metabolisierung von Vitamin D (→25-Hydroxy-Cholecalciferol)

wird eine *Osteoporose* begünstigt.

Portale Hypertension (Pfortaderhochdruck)

Engl.: portal hypertension

♣**Definition:** Der Druck der Pfortader beträgt 3-6 mm Hg. Ab einer Erhöhung auf 12 mm Hg spricht man von *portaler Hypertension*.

♣**Ätiopathogenese und Pathophysiologie:** Die Leberzirrhose unterschiedlichster Genese ist weltweit die häufigste Ursache der portalen Hypertension. Die Pathophysiologie der portalen Hypertension ist geprägt durch die *Erhöhung des Strömungswiderstands* in der Leber mit Folge von Ausbildung eines *Aszites* und *Kollateralkreisläufen*: z.B. Ösophagus- und Fundusvarizen, Caput medusae. Es gilt als gesichert, daß bei der portalen Hypertension eine komplexe hyperdynamische Kreislaufsituation - insbesondere im Splanchnikusgebiet - bedingt durch verschiedene Kreislaufmediatoren (z.B. Stickstoffmonoxid, Endothelin) vorliegt. Die *Einteilung der portalen Hypertension* erfolgt nach pathophysiologischen, anatomischen und ätiologischen Gesichtspunkten.

Einteilung der portalen Hypertension

Einteilung nach	Vorkommen z.B. bei
Pathophysiologie (Ohm-Gesetz)	
Pfortaderdruck proportional zum Strömungswiderstand	Zirrhose
Pfortaderdruck proportional zum Blutfluß	arteriportalen Fisteln
anatomische Lokalisation der Ursache	
prähepatisch	Pfortaderthrombose, arteriportale Fisteln
intrahepatisch	
• präsinusoidal	Bilharziose
• intrasinusoidal	Fettleber, Zirrhose
• postsinusoidal	Venenerschlußkrankheit (VOD)
posthepatisch	Budd-Chiari-Syndrom
Ätiologie	
→ s. „Ursachen der Leberzirrhose“	

♣**Diagnostik:** bei der Labordiagnostik gibt es keine spezifischen Parameter. Die *Thrombozytopenie* kann *Ausdruck des Hypersplenismus* sein und somit auf eine portale Hypertension hinweisen. Bei den bildgebenden Verfahren hat die *Sonographie* und die Farbdopplersonographie große diagnostische Bedeutung. Letztere kann den Umwegskreislauf darstellen.

♣**Therapie:** Die Lebertransplantation ist die zurzeit einzige kurative Therapie der portalen Hypertension. Die symptomatische Therapie besteht darin, die portale Hypertension zu vermindern und die Progression zu hemmen. Vor allem sind lebensbedrohliche Komplikationen (Ösophagus- und Fundusvarizenblutung) zu beherrschen und zu verhindern.

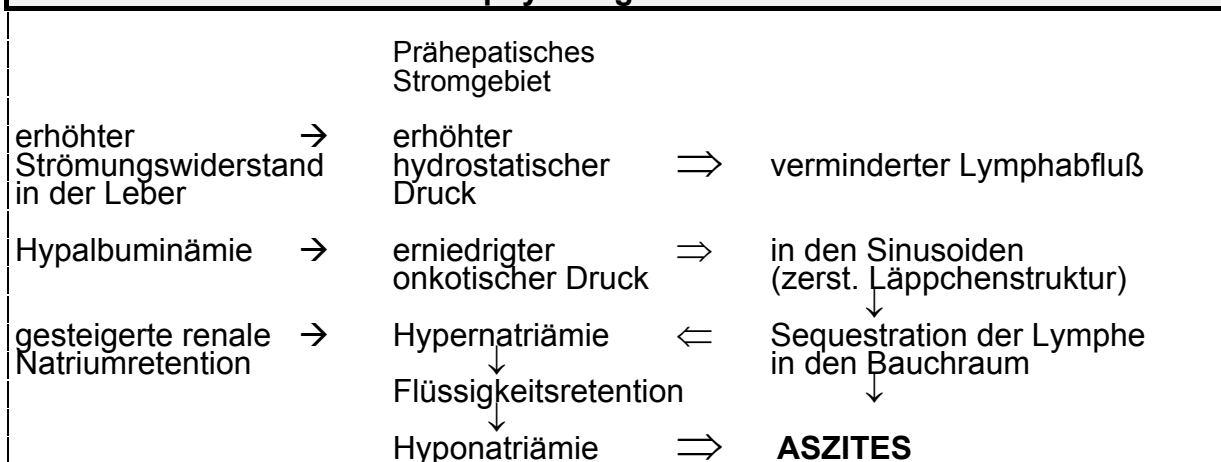
Aszites

♣ **Definition:** Ansammlung von Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle.

Ätiopathogenese und Pathophysiologie: Die *Ursachen* des Aszites sind vielfältig. Im Vordergrund steht die portale Hypertension. Ferner kann man Aszites bei Tumorleiden, Herzinsuffizienz und Infektionen beobachten. Im Rahmen der Pathophysiologie können verschiedene Ursachen für die Entstehung des Aszites verantwortlich gemacht werden.

♣ **Symptomatik:** Sie ist geprägt durch den *zunehmenden Bauchumfang*, eine Nabelhernie und ein vorgewölbtes Abdomen. Bei ausgeprägtem Aszites finden sich *Dyspnoe* durch Pleuraerguß und/oder Zwerchfellhochstand sowie *Ödeme*. Ein Meteorismus ist vor allem zu Beginn der Aszitesbildung präsent.

Pathophysiologie des Aszites



♣ **Diagnostisches Vorgehen:** Im Rahmen der körperlichen Untersuchung lassen sich eine Fluktuationswelle oder eine Flankendämpfung sowie ein Dämpfungswechsel bei Umlagerung nachweisen.

Sonographie: Die *Nachweisgrenze* eines Aszites liegt bei 100 ml.

Aszitespunktion: Man kann die *diagnostische* mit einer *therapeutischen Punktion* verbinden. Die Punktionsorte befinden sich am Übergang vom äußeren zum mittleren Drittel der Linie von der Spina iliaca anterior zum Nabel. Alternativ kann auch in der Medianlinie zwischen Nabel und Symphyse punktiert werden.

Indikationen für eine abdominelle Parazentese beim Patienten mit Aszites

- Neu aufgetretener Aszites
- Bei jeder stationären Aufnahme
- Klinische Verschlechterung ambulant oder stationär
 - Fieber
 - Abdominelle Schmerzen
 - Abdomineller Druckschmerz
 - Mentale Veränderungen
 - Ileus
 - Hypotonie
- Laborwerte mit Infekthinweis
 - Leukozytose
 - Azidose
 - Verschlechterung der Nierenfunktion
- Gastrointestinale Blutung (hoher Risikofaktor für Infektion)

Klinische Chemie: Protein, Albumin, LDH, Amylase, Glukose, Triglyzeride, Laktat, pH, Fibronectin, Cholesterin

Hämatologie: Zellzahl, Zelldifferenzierung

Zytologie: Hinweis auf Malignität

Mikrobiologie: Keimidentifizierung und ggf. Antibiogramm, Ziehl-Neelsen-Färbung, Gram-Färbung (s.u.).

Merke! Für die Unterscheidung von *Transsudat* (Protein <3 g/l) und *Exsudat* (Protein >3 g/l) ist die Proteinbestimmung im Aszites wichtig.
(Alt)

MERKE! Klassifikation des Aszites nach Serum-Albumin-Aszites Gradient!
(SAAG)
(Neu)

Hoher Albumin Gradient (SAAG \geq 1.1 g/dl)	Niedriger Albumin Gradient (SAAG < 1.1 g/dl)
Zirrhose	Peritonealkarzinose
Alkoholhepatitis	Peritoneale Tuberkulose
Herzinsuffizienz	Pankreatitis
Ausgeprägte Metastasenleber	Serositis
	Nephrotisches Syndrom

Diagnostische Tests aus Aszitesflüssigkeit		
Routine Tests	Optionale Tests	Seltene Tests
Zellzahl und Diff.	Gesamtprotein	Färbung und Kultur auf Tbc
Albumin	Glukose	Zytologie
Bakterien-Kultur	LDH	Triglyzeride
	Gram-Färbung	Bilirubin
	Amylase	

♣Komplikationen:

- spontan bakterielle Peritonitis
- respiratorische Insuffizienz durch Zwerchfellhochstand
- Begünstigung eines gastroösophagealen Refluxes
- Begünstigung von Pneumonien
- Ausbildung von Hernien
- Kompression der V. cava inferior mit den Folgen von Stauung in der unteren Körperhälfte.

♣Therapie:

- Behandlung der Grundkrankheit
- kochsalzarme Diät
- Schulung des Patienten
- gelockerte Bettruhe
- Flüssigkeitsrestriktion bei Hyponatriämie (< 120 mmol/l).
Reichen diese Maßnahmen nicht aus:
→ *Diuretika* (Ziel: Urin-Natrium Ausscheidung über 10 mmol/24 Stunden und eine Urinmenge über 1 l/Tag):

- *Spironolacton* (Aldactone®) initial 100 mg/Tag bis max. 300 mg/Tag p.o. oder *Triamteren* (Jatropur®) 25 bis max. 100 mg/Tag.
- *Furosemid* (Lasix®) initial 40 mg/Tag bis max. 120 mg/Tag p.o. oder *Xipamid* (Aquaphor®) 10-40 mg/Tag.

Der *Therapieerfolg* lässt sich an der *Abnahme des Körpergewichts* um 200-400 g/Tag und bei gleichzeitig bestehenden Ödem um 1000 g/Tag messen. Bei fehlendem Ansprechen spricht man von *diuretika-refraktärem Aszites*; bei mehr als zwei Krankenhausaufenthalten während 12 Monaten von einem *therapierefraktärem Aszites*.

Die Therapie des *diuretikarefraktären Aszites* erfolgt mittels:

- *therapeutischer Parazentese*: das Ablassen von 5 Liter oder mehr pro Tag scheint unbedenklich. Ggf. sollte eine Substitution von 6-8 g Albumin/l Aszitespunktat erfolgen (alternativ: Dextran 70, Haemaccel)
- Alternative zur rezidivierenden Parazentese ist der *transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPPS)*. Im CHILD-Stadium C ist der Tipps nicht mehr indiziert, da das Risiko für eine hepatische Enzephalopathie (HE) dann hoch ist.
- Die *Lebertransplantation* ist im Einzelfall bei Patienten mit terapierefraktärem Aszites anzustreben.

♣**Prognose**: Die Prognose ist ungünstig: nur 50% der Patienten mit Aszites auf dem Boden einer portalen Hypertension leben nach 2 Jahren, 25% der Patienten mit diuretikarefraktärem Aszites überleben 1 Jahr.

Spontan bakterielle Peritonitis

♣ **Definition:** Aszitesinfektion ohne intestinale Läsion bzw. iatrogene Keimbesiedlung nach Aszitespunktion.

♣ **Pathophysiologie:** Es werden verschiedene Infektionswege diskutiert:

- *Migration* durch die ödematöse Darmwand,
- *Hämatogene Streuung* bei gestörtem retikuloendotheliale System der Leber,
- *Durchtritt* durch defekte *Lymphkapillaren*.

♣ **Symptomatik:** Plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustands, Fieber, abdominelle Schmerzen, und verminderte Darmgeräusche. Häufig auch eingeschränkte Nierenfunktion im Sinne eines hepatorenenalen Syndroms.

♣ **Diagnostik:** Diagnostische *Aszitespunktion*:

- Entnahme des Aszites zum *Keimnachweis* in Blutkulturflaschen mit Nährböden (in ca. 50% kann E. coli isoliert werden; 25% der Erreger sind grampositive Enterokokken).
- Bestimmung der *Zellzahlen* im Aszites: Neutrophile > 250/µl, Leukozyten > 500 µl,
- *Laktat- und pH-Bestimmung*.

♣ **Differentialdiagnose:**

Krankheit	Bedeutung	Kommentar
sekundär bakterielle Peritonitis	+++	eindeutige Infektionsquelle (oft Mehrfachinfektionen) Gesamtprotein >1g/dl im Aszites Glukose > 50 mg/dl im Aszites LDH im Aszites > Serum
Pankreatogener Aszites	+	Amylase und Lipase im Serum
maligner Aszites	++	Zytologie Fibronectin > 7,5 mg/dl Cholesterin > 45 mg/dl oft hämorrhagisch

♣ **Therapie:** Mit einer Kombination von Ceftriaxon (z.B. Rocephin®) 1x2 g/Tag i.v. und Metronidazol (z.B. Clont®) 3x500 mg/Tag i.v. wird das relevante Keimspektrum in der Regel erfaßt.

♣ **Prophylaxe:** Wegen *hoher Rezidivwahrscheinlichkeit* (> 40% nach 6 Monaten) und Letalität ist eine Prophylaxe notwendig: konsequente *Aszitestherapie*, *Antibiotikaprophylaxe* (Gyrasehemmer) vor endoskopischen Eingriffen oder bei Risikopatienten und ggf. Gabe nicht resorbierbarer Antibiotika (Neomycin, Paramomycin) p.o. bis zu 48 Stunden nach Ende einer gastrointestinalen Blutung.

♣ **Prognose:** Ungünstig. Die Krankenhausletalität beträgt 50-90%!

Gastrointestinale Blutungen bei Leberzirrhose

♣**Definition:** GI-Blutungen treten bei Ösophagus- und Fundusvarizen, hypertensive Gastropathie (Schwellung der Magenmukosa durch Blutstau bei portaler Hypertension), Magen- und Duodenalulkus auf.

♣**Verlauf:** Ein Drittel der Patienten mit Leberzirrhose erleidet *Vazizenblutungen*. Die *Letalität* der ersten Blutung beträgt bis zu 50%, Ohne Rezidivprophylaxe erleiden $\frac{2}{3}$ der Patienten innerhalb eines Jahres eine Rezidivblutung.

♣**Ätiopathogenese und Pathophysiologie:** Der Strömungswiderstand in der Leber ist bei der portalen Hypertension erhöht mit der Folge der Splenomegalie und Ausbildung von *Umgehungskreisläufen*. Auf diese Weise entstehen *Kollateralen*, die sich als *Varizen* in der Speiseröhre und im Magenfundus äußern können. Das Blutungsrisiko korreliert mit dem Druck in den Varizen. Weitere Kollateralen finden sich im *Caput medusae* über Gefäße des Retroperitonealraums in die linke Nierenvene, als *Hämorrhoiden* und als *wiedereröffnete Umbilikalvene (Cruveilhier-von-Baumgarten-Syndrom)*.

♣**Therapie:** s. „Obere Gastrointestinalblutung“

♣**Prophylaxe:** Ziel der *Primärprophylaxe* ist die Senkung der portalen Hypertension, um eine erstmalige GI-Blutung zu verhindern. Das Vorgehen beruht dabei auf einer Reduktion des portalen Zuflusses, Senken des intrahepatischen Widerstands und des Widerstands in den Kollateralen. Nicht kardioselektive β -Blocker (*Propranolol*, z.B. Dociton[®], Dosis: max. 80 mg/Tag, Plasmaspiegel: 50 ng/ml) erreichen nur bei 12% eine Abnahme des Lebervenenverschlußdrucks HVPG <12 mm Hg. Bei ungenügendem Ansprechen führt die Kombination von *Propranolol und Isosorbiddinitrat* zu einer deutlichen Senkung des portalen Hochdrucks.

Die *Rezidivprophylaxe* hat zum Ziel, eine erneute GI-Blutung zu verhindern. Das Risiko einer erneuten Blutung nach erstmaliger GI-Blutung beträgt 70%. Die *1-Jahres-Mortalität* ist dabei vom *CHILD-PUGH-Stadium* abhängig: Child-Pugh A: 0%; B: 25%; C: > 50%.

- **Medikamentöse Therapie:** *Propranolol*
- **Endoskopische Sklerosierungstherapie** mit 5% Äthanolamin, 0,5-1% Polidocanol. Die endoskopische Sklerosierungsbehandlung ist bei aktiver Blutung in 62-100% erfolgreich. *Komplikationen* sind: Ulzerationen bei 80%. 10-15% der Patienten bilden Strikturen des Ösophagus aus, die sich in der Regel durch Dilatation behandeln lassen. Weitere: Brustschmerzen, Fieber, Bakteriämie.
- **Endoskopische Ligatur** blutender Ösophagusvarizen: Das Vorgehen ist analog zur Technik, die bei der Ligaturbehandlung von Hämorrhoiden eingesetzt wird (Ansaugen von Mukosa und Submukosa der Varizen, *Gummibandligatur*. Der Vorteil liegt in der geringeren Komplikationsrate als bei der Sklerotherapie.
- **TIPSS** (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt): Implantation einer Prothese (Stent) zur Herstellung *einer Verbindung zwischen Pfortader und Lebervenenast*. Indikation sind rezidivierende GI-Blutungen und Aszites. Zu den Kontraindikationen zählen u.a. hepatische Enzephalopathie (unabhängig von GI-Blutungen), effektive spontane Shunts und Pfortaderthrombose. Die *Komplikationen* können sich akut u.a. in Kreislaufkomplikationen, Verschlechterung der Leberfunktion und chronisch z.B. mit hepatischer Enzephalopathie oder Rezidivblutung - meist mit Stenose des TIPSS verbunden - darstellen.

- **Shuntoperationen:** Hierbei unterscheidet man selektive Shunts (z.B. Warren-Shunt) von nicht-selektive Shunts (portocavaler Shunt). Nichtselektive Shunts führen zur einer Abnahme der Blutungswahrscheinlichkeit, höherer Inzidenz einer portalen Enzephalopathie, jedoch nicht zu einer verbesserten Überlebensrate.
- Operative Ligatur von Varizen (selten) oder Transsektion des Ösophagus (selten)
- Lebertransplantation

Hepatische Enzephalopathie (HE)

Hepatisches Koma engl. Hepatic encephalopathy

♣**Definition:** Funktionseinschränkung des ZNS in der Folge schwere oder fortgeschrittener Lebererkrankung, die durch eine Reihe charakteristischer, aber nicht spezifischer neurologischer und psychischer Auffälligkeiten gekennzeichnet ist. Diese Funktionseinschränkungen umfassen ein Spektrum von subklinischen Veränderungen bis hin zum Coma hepaticum.

Merke! Das Coma hepaticum ist das Stadium IV der hepatischen Enzephalopathie!

♣**Epidemiologie:** Die HE, einschl. der latenten Verlaufsform, die nur mit Hilfe psychometrischer Tests zu erkennen ist, kann bei bis zu 60% der Zirrhotiker auftreten.

♣**Ätiologie und Pathogenese:** Der Aminosäure- und Proteinstoffwechsel spielt eine wichtige Rolle: *Ammoniak* entsteht beim Abbau der Aminosäuren. Seine Konzentration ist im Serum bei HE häufig erhöht, eine eindeutige Korrelation zwischen Höhe des Ammoniaks im Serum und Schweregrad der HE besteht jedoch nicht. *Als Quelle für die Ammoniakproduktion* dienen: Nahrungsprotein, Blut im Darm nach GI-Blutung, katabole Stoffwechsellage und die Muskulatur. Die Aminosäurekonzentrationen im Blut zeigen eine Verschiebung (Mangel an verzweigtkettigen Aminosäuren), die die Synthese von *Neurotransmittern* und *postsynaptischen Rezeptoren* beeinflussen und/oder die *Liquorschranke* verändern. Die mangelhafte Entgiftung von Ammoniak und anderen ZNS-toxischen Stoffen kann verschiedene Ursachen haben:

- *Leberinsuffizienz* bei Leberkrankheit (unabhängig von Genese)
- *Kurzschlußverbindungen* (Shunts) zwischen portaler und systemischer Zirkulation, wodurch portales Blut zum Teil an der Leber vorbeigeleitet wird und unentgiftet in das ZNS gelangt.
- Substanzen, die für die HE verantwortlich sind, entstehen im Darm durch bakteriellen Umbau,
- Stickstoffhaltige Verbindungen sind an der HE maßgeblich beteiligt.

♣**Klinisch** lassen sich oft *auslösende Faktoren* ermitteln:

- Neuanlage von *portosystemische Shunts*,
- Störungen des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalts durch *Diuretika*,
- *GI-Blutung:* Anfall großer Mengen von Bluteiweißen, die im Darm metabolisiert und resorbiert werden,
- Übermäßige *Proteinzufuhr/Obstipation*,
- Infektionen mit verstärktem Eiweißkatabolismus,
- Überdosierung von *Sedativa*,

- spontanes Auftreten - ohne erkennbare Ursache.

♣**Symptomatik:** Die Symptome umfassen Stimmungsschwankungen, Konzentrationsstörungen, Reaktionszeitverlängerungen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Veränderungen des Schriftbilds, Flapping-Tremor bis hin zur Somnolenz oder Bewußtseinsverlust.

Stadien der Hepatischen Enzephalopathie

- Stadium 0: latente HE, keine klinische Symptomatik, psychometrische Tests (z.B. Zahlenverbindungstest) erforderlich
- Stadium I: Geistesabwesenheit, Stimmungsschwankungen, Fehler bei Lösen einfacher Rechenaufgaben.
- Stadium II: Patient schläft, fehlende zeitliche Orientierung.
- Stadium III: Patient schläft, jedoch erweckbar, Sprache unzusammenhängend.
- Stadium IV: Coma hepaticum, Patient nicht erweckbar, Anstieg des Hirndrucks mit irreversibler Druckläsion des Gehirns

Merke! Auch im Stadium 0 der HE kann die Fahrtüchtigkeit im Straßenverkehr schon eingeschränkt sein

♣**Diagnostisches Vorgehen:** Bei leichten Verläufen *psychometrische Tests* (Zahlenverbindungstest) und *Schriftproben* vom Patienten. Der *Ammoniakwert* im Serum gilt im Individualfall als unsicher. Das *EEG* zeigt keine spezifischen Veränderungen, kann aber ebenso wie die *visuell evozierten Potentiale* (VEP) zusätzliche Hinweise liefern.

♣**Differentialdiagnose der HE:**

Krankheit	Bedeutung	Kommentar
Hirnblutung	++	CT, Pupillendifferenz
Coma diabeticum	+	Blutglukose, azidotische Atmung
Benzodiazepinüberdosierung	+++	Bestimmung der Metabolite im Urin, Fremdanamnese
Exsikkose	+	Elektrolytverschiebungen, Hautturgor, Venenfüllung, ZVD

♣**Therapie:** Ziel ist, die *anfallenden Proteinprodukte* und deren Metabolismus und Resorption zu *verhindern*.

- *Reduktion der exogenen Proteinzufuhr* (1 g Protein/kg KG/Tag),
- *Reduktion des endogenen Proteinanfalls:* Senkung des Proteinkatabolismus durch ausreichende Energiezufuhr (1800-200 kcal) vornehmlich durch Kohlenhydrate
- *Hemmung der Resorption von Metaboliten des Proteinabbaus im Darm:* *Laktulose* (3x20 ml p.o.) oder hohe Einläufe mit Laktulose sowie schwer resorbierbare Antibiotika, z.B. *Neomycin (Bykomycin®)*, *Paramomycin (Humatin®)*, zur Darmdekontamination
- *Allgemeinmaßnahmen:* Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts, vorsichtige Diuretika-Therapie und genaue Bilanzierung!

Hepatorenales Syndrom (HRS)

Definition: Funktionelle, prinzipiell reversible Niereninsuffizienz durch eine renale Vasokonstriktion bei fortgeschrittener Leberkrankheit, ohne daß andere Ursachen der Nierenfunktionseinschränkung vorliegen.

Ätiopathogenese und Pathophysiologie: Die Ursachen des HRS sind noch nicht vollständig geklärt. Auslöser sind: Abnahme des Plasmavolumens, Endotoxine, hepatische Enzephalopathie und Diuretika. Untersuchungen der Natriumretention, Aszitesentstehung und verschiedene Mediatoren (erhöhtes Noradrenalin, Angiotensin II, Renin u.a.) haben zu zwei Hypothesen geführt: 1. *Überlaufhypothese* 2. *Volumenmangelhypothese*. Beide Theorien führen zu einer Zunahme der tubulären Natriumresorption, des Aszites und zu einer weiteren Abnahme der glomerulären Filtrationsrate.

Möglicherweise überwiegt in der *Frühphase die Überlaufhypothese*, während es im weiteren Verlauf durch die Erweiterung der Splanchnikusgefäße und das Absinken des peripheren Widerstands zu einer Abnahme des Plasmavolumens kommt.

Symptomatik: Grunderkrankung der Leber steht im Vordergrund. Anzeichen der Nierenfunktionseinschränkung: Ödeme, verringerte Urinausscheidung. Im fortgeschrittenen Stadium: Urämie.

Diagnostik: Das *Natrium im Urin* ist *erniedrigt* (<10 mmol/l, bzw. <10 mmol/Tag im Sammelurin). Die *Retentionswerte* (Kreatinin, Harnstoff) sind erhöht, während das Natrium im Serum erniedrigt ist.

Therapie: Eine kausale Therapie existiert nicht. Die Therapie zielt auf eine Kontrolle des Natrium- und Wasserhaushaltes. Durch eine *Flüssigkeitsrestriktion* versucht man, die relative Hyponatriämie zu behandeln. Die *Dialyse* verbleibt als ultima ratio bei dekompensierter Niereninsuffizienz. *Prophylaxe:* Verhinderung der Verminderung des intravasalen Volumens, keine nephrotoxischen Substanzen.

Prognose: Ungünstig ohne LTX. Die meisten Patienten sterben innerhalb von Wochen - unabhängig von der eingeschlagenen Therapie und vom Ausmaß der Leberfunktionseinschränkung. Die Nierenfunktion erholt sich nach der LTX.

Prof. Dr. W.F. Caspary, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt,
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Tumorkrankheiten der Leber

Benigne Tumoren: Seltene gutartige Lebertumoren sind Gallengangsadenome, adenomatöse Hyperplasien, mesenchymale Hamartome und kindliche Hämangioendotheliome.

Leberadenom

Definition: Gutartige Geschwülste, die von Hepatozyten ausgehen.

Epidemiologie und Pathogenese: Gutartige Leberzelladenome sind relativ selten und treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Ihr Auftreten ist mit der langfristigen Einnahme von Kontrazeptiva assoziiert. Die maligne Entartung wird kontrovers diskutiert.

Symptomatik: Meist keine Symptome. Multiple oder große Adenome >20 cm Ø oder nah an der Leberkapsel können Druckgefühl im rechten Oberbauch oder Übelkeit auslösen. Bei Rupturen besteht die Gefahr der Blutung in die freie Bauchhöhle: dann Symptome eines akuten Abdomens.

Diagnostik und Differentialdiagnose

- **Sonographie:** meist solitäre Raumforderung, die von allem nach spontaner Einblutung zur Darstellung kommt.
- **Labor:** α 1-Fetoprotein (bei deutlicher Erhöhung diese Tumormarkers ist eher an HCC zu denken)
- **Hepatobiliäre Sequenz-Szintigraphie** (Hepatobida): Ausschluß einer fokalen nodulären Hyperplasie (FNH).
- **Ultraschallgezielte Feinnadelpunktion** (Zytologie/Histologie) sowie Lipiodolangiographie zum Ausschluß eines HCC.

Therapie:

- Kontrazeptiva absetzen!
- Resektion bei Symptomen, persistierender Größenzunahme nach Absetzen der Kontrazeptiva und dann, wenn ein HCC nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Differentialdiagnose benigner Lebertumoren

Krankheit	F>M	Entar- tung	Assoziation mit Kontra- zeptiva	Charakt. Sonobe- fund	Nuklear medizin	AFP
Hämangiom	+	-	-	+++	Blutpool- Szintigramm	normal
fokal-noduläre Hyperplasie (FNH)	+	-	+	++	Hepatobiliäre Sequenz- Szintigraphie	normal
Adenom	+	+	+	+	-	normal

Hämangiom

Definition: gutartiger Gefäßtumor.

Epidemiologie: häufigste Lebertumoren. In der Regel Zufallsbefund bei der Sonographie. Häufigkeit bei Autopsien: 0,4-7,4%. Frauen sind 6x häufiger als Männer betroffen. In 10% treten sie multipel auf.

Ätiopathogenese und Pathophysiologie: H. sind als Fehlbildungen angelegt, Wachstum erst mit zunehmendem Alter, in der Schwangerschaft oder bei Einnahme von Östrogenen. Keine Entartungsgefahr!

Symptomatik: Meist unbemerkt. Bei oberflächlicher Lage besteht Rupturgefahr.

Diagnose: Bei *Sonographie* charakteristisches Bild. Sicherung der Diagnose durch *Blutpool-Szintigraphie* (ab 2 cm Ø möglich). CT mit KM: *Irisblendenphänomen*.

MERKE! Eine Biopsie ist wegen der Blutungsgefahr kontraindiziert.

Differentialdiagnose:

Krankheit	Bedeutung	Kommentar
• solide Tumoren	+++	partiell oder total thrombosierte Hämangiome sind oft schwierig von soliden Tumoren abzugrenzen, da dann die Blutpool-Szintigraphie negativ ist
• Leberbefall bei M. Osler	+	farbdopplersonographische Darstellung von arteriovenösen Shunts
• zystische Raumforderungen	++	in der Sonographie als echofreie Raumforderung abzugrenzen
• Leberabszeß Sonographie	++	Klinik (Fieber), Labor (Leukozytose),

Therapie: Keine Therapie erforderlich. Wachsende und große Hämangiome werden reseziert.

Fokal noduläre Hyperplasie (FNH)

♣**Definition:** Die FNH ist eine primär benigne Krankheit der Leber ohne Entartungstendenz.

Epidemiologie: Tritt 4-5x häufiger bei Frauen auf. In 20% Beginn im Kindesalter.

♣**Ätiopathogenese und Pathophysiologie:** FNH ist eine Proliferation von Hepatozyten und Gallengangskapillaren. Langfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva ist ein Risikofaktor. Maligne Entartung wurde nicht beobachtet.

♣**Symptomatik:** Bei 90% keine Symptome. Bei größeren Tumoren Druckgefühl im rechten Oberbauch und Appetitlosigkeit. Rupturgefahr besteht selten.

♣**Diagnostik:** Bei der Sonographie läßt sich häufig ein sog. „Mcedesstern“ darstellen. Dieses Phänomen wird durch ein die FNH versorgendes arterielles Gefäß erzeugt. Bewiesen wird die Diagnose durch die hepatobiliäre Sequenz-Szintigraphie (Hepatobida). Die CT zeigt ein kurzes massives Enhancement mit baldiger Kontrastmittelangleichung des umgebenden Parenchyms.

♣**Therapie:** Absetzen oraler Kontrazeptiva bei fehlenden Symptomen meist ausreichend. Resektion in der Regel nicht erforderlich.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

engl. Hepatocellular carcinoma

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) steht in der Reihenfolge der Inzidenz maligner Tumore weltweit an 7. Stelle. In manchen Regionen Afrikas und Asiens ist es überdurchschnittlich häufig anzutreffen. In Japan ist es der dritthäufigste maligne Tumor. Einige Länder Schwarzafrikas, Südafrika, China, Taiwan und Japan zählen zu den Regionen mit der höchsten Rate an HCCs in der Bevölkerung (ca. 20 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr). In der westlichen Hemisphäre beträgt die Inzidenz 1-4/100.000, wobei Männer 5x häufiger betroffen sind als Frauen.

♣Ätiologie: Es besteht eine enge Korrelation zum Durchseuchungsgrad mit Hepatitis B und C sowie zur Leberzirrhose. Etwa 20-40 Jahre nach Infektion kommt es zur Manifestation der primären Leberzellkarzinome. Die Theorie der „field cancerization“ besagt, daß im Lebergewebe die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation erhöht ist. Insbesondere die *Hepatitis* (B und C), aber auch *andere chronische Leberkrankheiten* – z.B. die *Hämochromatose*, *α_1 -Antitrypsin-Mangel* – scheinen diesen Zustand zu begünstigen. Daher ist auch die Rate *primärer Zweitumore* nach vorangegangener Therapie eines HCC hoch. Nach einer neueren Studie wirkt die Gabe von *Retinoiden* der azyklischen Polypropylenylsäure protektiv und kann die Entstehung neuer HCCs vielleicht verhindern (sekundäre Prävention). Weiterhin steht die Einnahme von Sexualhormonen unter dem Verdacht, das Risiko für ein HCC zu steigern. Karzinogene wie das DDT oder das von *Aspergillus flavus* gebildete *Aflatoxin* werden ebenfalls als ätiologische Faktoren angeschuldigt.

♣Histologie: Entsprechend der WHO-Einteilung unterscheidet man beim HCC:

- einen *trabekulären Typ*
- einen *kompakten Typ* und
- den *szirrhösen Typ*

Eine Sonderform ist das *fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom*. Es tritt häufiger in jüngerem Alter auf. Das *α -Fetoprotein* ist dabei nur selten erhöht. Dafür finden sich erhöhte Spiegel von *Vitamin B₁₂*. Die Prognose des fibrolamellären Karzinoms ist günstiger als der übrigen HCCs.

♣Klinisches Bild: Die Beschwerden sind uncharakteristisch. Hinfälligkeit, Schmerzen im Abdomen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Aszites, Fieber und Ikterus treten in abnehmender Häufigkeit auf. Bei großen Tumoren kann eine intraabdominelle Raumforderung tastbar sein. Plötzliche, rasche Verschlechterung bei bekannter Leberzirrhose können ein Zeichen für ein HCC sein.

♣Diagnostik

Screening: Im Anfangsstadium gibt es kein wegweisendes Symptom. Daher sollten Patienten mit chronischer Hepatitis B-, C und D-Infektion und/oder Leberzirrhose regelmäßig auf ein HCC hin untersucht werden. Für das Screening gibt es keine einheitliche Richtlinie für Gebiete mit niedriger Prävalenz. Es wird empfohlen, das *α -Fetoprotein* alle 3-4 Monate zu bestimmen und in gleichen Abständen *eine Sonographie* durchzuführen.

Tumoren der Leber - UICC/TMN-Klassifikation 1997			
Stadiumgruppierung			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium III B	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

T1 = Solitär, ≤ 2 cm, ohne Gefäßinvasion

T2 = *Solitär*, ≤ 2 cm mit Gefäßinvasion, *multipel*, ein Lappen ≤ 2 cm, ohne Gefäßinvasion, *solitär*, > 2 cm ohne Gefäßinvasion

T3 = Solitär > 2 cm mit Gefäßinvasion, *multipel*, ein Lappen > 2 cm mit oder ohne Gefäßinvasion. *Multipel* $>$ ein Lappen

T4 = *Multipel*, $>$ ein Lappen. Invasion größerer Äste der V. portae oder Vv. hepaticae. Invasion von Nachbarorganen ausgenommen Gallenblase, Perforation des viszerale Peritoneums.

N0 = keine Lymphknoten befallen

N1 = LK regionär (Leberhilus)

M0 = keine Fernmetastasen

M1 = Fernmetastasen

♣**Diagnostik und Staging:** Bei klinischem Verdacht auf ein HCC sind folgende Untersuchungen indiziert:

- abdominelle Sonographie
- Labor: Blutbild, klinische Chemie, α -Fetoprotein (evtl. in Kombination mit CRP als Tumormarker). 20% aller HCCs sind jedoch Tumormarker-negativ
- CT der Leber (ggf. mit KM und als Spiral-CT)
- MRT der Leber (Endorem als KM)
- Röntgen und CT der Thoraxorgane
- Skelettszintigraphie
- Biopsie der Herde der Leber – ultraschallgesteuert

♣**Therapie:** Domaine der Chirurgie und lokoregionärer Verfahren. Die Chemotherapie hat bisher keinen ausreichenden Effekt gezeigt.

Die *Resektion* und ggf. die orthotope LTX sind die einzigen Verfahren, mit denen bei kleineren Tumoren ($<3-5$ cm) eine Heilung erzielt werden kann. Folgende Kriterien erlauben einer *Vorhersage des Erfolgs einer Operation*:

- Tumorgöße
- Vorhandensein von Tumorthromben
- Intrahepatische Metastasen
- Leberfunktion und Tumornachweis/ -freiheit im Resektionsrand.

Die Rate von Zweitumoren nach Operation ist hoch.

♣Lokoregionäre Therapie (bei inoperablen Tumoren):

- *Transkute arterielle Chemoembolisation (TACE)*. HCCs sind überwiegend arteriell versorgt. Man kombiniert eine lokale Chemotherapie mit anschließender (selektiver) Embolisation der zuführenden Arterie. Zunächst wird ein *Zytostatikum mit Lipiodol* gemischt und in den Tumor appliziert. Lipiodol ist ein jodierter Ester des Oleum Papaveris, der sich in HCCs über längere Zeit anreichert. Als Zytostatika werden *Mitomycin* oder Platin verwandt. Im Anschluß können größere Tumorgefäße z.B. mit Gelfoam, Polyvinylalkohol oder Kollagen embolisiert werden. Kontraindikationen sind: Leberinsuffizienz, Ösophagusvarizen III-IV Grades, massiver Aszites, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie Stadium II-III. In randomisierten Studien hat die Chemoembolisation keinen signifikanten Effekt auf das Überleben gezeigt.
- *Perkutane Alkoholinjektion (PEI)*: Alkoholinjektionen in die Tumore führen zur Nekrose und Fibrose. 95% Alkohol wird wiederholt in die Tumore injiziert (110-20 ml 3x/Woche, bis zu 12 Behandlungen). Die Therapie eignet sich zur Behandlung kleiner >Tumore (ca. 3 cm). Ihr Effekt gilt als gesichert und kommt im Resultat der Chirurgie gleich, wenn es gelingt, die Tumore zu eradizieren (Kriterium Sonographie, CT). Allerdings sind Rezidive und Zweittumore häufig.
- *Hormontherapie*: Zellen von HCCs tragen an ihrer Oberfläche zum Teil Hormonrezeptoren. Daher wurde eine antitumorale Wirkung von der Gabe von *Tamoxifen* erwartet. Die Wirkung kann jedoch nicht bestätigt werden.

♣Prognose: nach der Einteilung von Okuda beträgt *die mediane Überlebenszeit* beim HCC ohne Behandlung im Stadium I: 11 Monate, im Stadium II: 3 Monate und im Stadium III: 1 Monat. Die respektiven 1-Jahres-Überlebenszeiten betragen: 39%, 12% und 3%. Nach Resektion oder Transplantation kann eine 3-Jahres-Überlebensrate von bis zu 50% erreicht werden.

Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Engl. : cholangio cellular carcinoma

♣Definition: Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist das intrahepatische Karzinom des Gallengangsepithels. Den Übergang zu den extrahepatischen Gallenwegstumoren stellen die Malignome der Hepatikusgabel vom Klatskintyp dar.

♣Vorkommen: CCC betrifft ca. 3% aller GI-Karzinome. Prävalenz bei Autopsie-Studien 0,1-0,46%. In Regionen niedriger Prävalenz des HCCs liegt der Anteil der CCCs an den primären Lebertumoren höher als in Gebieten mit hoher Prävalenz. Als ein Risikofaktor wird in manchen Gebieten Asiens die Infektion mit dem Parasit *Opisthorchis viverrini* beschrieben. In der westlichen Hemisphäre spielt dies keine Rolle. Eine Assoziation mit intrahepatischen Gallensteinen wurde postuliert. Außerdem besteht eine Korrelation zwischen chronisch entzündlichen Darmkrankheiten (Colitis ulcerosa) und dem CCC. Die Tumortransformation entsteht auf dem Boden der begleitenden primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), die oft gleichzeitig mit der chronisch entzündlichen Darmkrankheit vorkommt. Der typische Patient mit CCC ist 50-70 Jahre alt, Patienten mit PSC oder Choledochuszysten bekommen das CC 20 Jahre früher. Risikofaktoren sind

- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) – 40-50% haben eine symptomatische Colitis. 30% der CC werden bei Patienten mit PSC und Colitis ulcerosa diagnostiziert.
- Choledochuszysten
- Parasitäre Infektionen: Clonorchis und Opistorchis
- Hepatolithiasis
- Thorotrast (30-35 Jahre nach Exposition)

♣Genetik: Erhöhtes Risiko bei familiären Krebsyndromen: HNPCC, Li-Fraumeni, biliäre Papillomatose). Einige Patienten haben Punkt-Mutationen des Ki-ras Gens. Bis zu 70-80% exprimieren abnormale p53 - Immunpositivität

♣Lokalisation: Am häufigsten im oberen Drittel des Gallenwegssystems, meist an der Bifurkation (ca. 50%). Letztere werden als Klatskin-Tumore bezeichnet. 25% sind im mittleren Anteil, ca. 20% im distalen Anteil des D. choledochus.

♣Histologie: Das CCC ist ein gut differenziertes tubuläres Adenokarzinom (>90%). Gelegentlich wird von dieser, oft als Cholangiokarzinom bezeichneten Form, das cholangiozelluläre Karzinom im engeren Sinne histologisch unterschieden. Es nimmt seinen Ausgang von den Cholangiolen. Es besteht aber eine enge Verwandtschaft zur normalen Form des CCC. Der Tumor breitet sich lymphogen aus. Fernmetastasen sind selten. Man findet:

- Noduläre CCC
- Sklerosierende CCC und
- Papilläre CCC

Alle zeichnen sich aus durch: langsames Wachstum, intensive lokale Invasion, Muzinproduktion, Invasion perineuraler Nervenscheiden und Ausbreitung entlang der Nerven.

♣**Klinisches Bild:** Die Beschwerden sind uncharakteristisch. Ein Ikterus ist häufiger als beim HCC, insbesondere bei hilusnahen Karzinomen.

Symptome:

- Ikterus (90%)
- Pruritus 66%)
- Bauchschmerzen (40-50%)
- Gewichtsverlust (30-50%)
- Fieber (20%) bedingt durch Cholangitis

♣**Diagnostik:**

Labor: außer den Routineuntersuchungen der klinischen Chemie und des Blutbildes gilt nur das Ca 19-9 und das CEA als Tumormarker. Die Sensitivität und Spezifität ist jedoch unbefriedigend. Cholestaseparameter: Bilirubin, alk. Phosphatase, γ -GT.

Bildgebende Verfahren:

- Abdominelle Sonographie
- Spiral-CT des Abdomens bzw.
- MRT, ERC

Die Diagnostik des CCC mit bildgebenden Verfahren ist dann schwierig, wenn eine ausgeprägte PSC vorliegt, die die Unterscheidung zum CCC nur selten erlaubt. Die Tumore entziehen sich oft der Darstellung, da sie diffus entlang den Gallenwegen wachsen.

Stadieneinteilung des CCC im Leberhilus nach Klatskin	
I:	Tumor im Bereich eines Hepatikusgabelastes
II:	Tumor im Bereich eines Hepatikusgabelastes und des Hilus bzw. weiterer Hepatikusäste
III:	Trifurkationsstenose

♣**Therapie:** Abhängig von der Lokalisation der hohen Gallenwegskarzinome (Klatskintumore) ist zur Kuration die *Leberteileresektion* notwendig. Ist die Leberarterie bzw. die Pfortader infiltriert, ist die Prognose nach der Operation schlecht. Ist die rechte und die linke Leberarterie beteiligt, besteht keine Indikation zur Operation. Sind in der Darstellung der Gallenwege (ERC) die Hepatikusäste infiltriert, bedeutet dies meist, daß die Patienten nicht mehr operabel sind. Eine Resektabilität ist gegeben, wenn der Leberbefall sicher einseitig ist.

Bei fortgeschrittenen Tumoren sind nur noch palliative Eingriffe sinnvoll. Dabei bieten sich besonders die palliativen endoskopischen Verfahren (Drainagen) oder perkutane Methoden an. Damit lassen sich die Symptome der Cholestase/Cholangitis lindern. Kommt es zu Reverschlüssen der Drainagen oder Stents, sind Zweiteingriffe mit Auswechslung der Gallengangsprothesen (Stents) sinnvoll. Der endoskopisch retrograde Zugang (ERC) ist zu bevorzugen. Nur wenn dies technisch nicht möglich ist, wird der anterograde Zugang (PTCD) gewählt. Eine Chemotherapie ist wirkungslos.

♣**Prognose:** Die CCC im Stadium Klatskin I haben nach Hemihepatektomie eine 5-Jahresüberlebensrate von 15-30%