

# **Bachelorarbeit**

## **Alkoholische Leberzirrhose – Diagnostik und Therapie**

eingereicht von

**Kummer Marie**

**0933156**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Bachelor of Science (BSc)**

der Gesundheits- und Pflegewissenschaft

an der

**Medizinischen Universität Graz**

Begutachterin:

ao.Univ.-Prof.in Dr.in phil. Anna Gries

Harrachgasse 21

8010 Graz

Lehrveranstaltung:

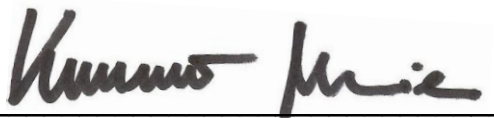
„Physiologie“

Graz, am 16. November 2012

## EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am 16. November 2012



Unterschrift

# INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	IV
ZUSAMMENFASSUNG .....	V
ZUSAMMENFASSUNG .....	V
SUMMARY .....	VI
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2. AUFBAU UND LITERATURERECHERCHE .....</b>	<b>2</b>
<b>3. ANATOMISCHER UND PHYSIOLOGISCHER AUFBAU DER LEBER .....</b>	<b>3</b>
3.1    FUNKTION DER LEBER .....	4
3.1.1 <i>Gallenblase und Gallenflüssigkeit</i> .....	4
3.1.2 <i>Verdauungsvorgänge</i> .....	4
3.1.3 <i>Immunologische Funktion</i> .....	5
3.1.4 <i>Energiestoffwechsel</i> .....	5
<b>4. THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....</b>	<b>6</b>
4.1    ALKOHOLTOXISCHE LEBERSCHÄDEN .....	6
4.2    PATHOPHYSIOLOGISCHER PROZESS BEI LEBERZIRRHOSE .....	7
4.2.2 <i>Ikterus</i> .....	9
4.2.3 <i>Portale Hypertension</i> .....	10
4.2.4 <i>Hepatische Enzephalopathie</i> .....	11
4.3    EPIDEMIOLOGIE, MORBIDITÄT UND MORTALITÄT .....	11
<b>5. DIAGNOSTIK .....</b>	<b>14</b>
5.1    LABORDIAGNOSTIK.....	16
5.2    SONOGRAPHIE .....	17
5.3    LEBERBIOPSIE.....	17
5.4    KLASSIFIKATIONSSYSTEME .....	17
5.4.1 <i>Child-Pugh-Score</i> .....	18
5.4.2 <i>MELD-Score</i> .....	19
<b>6. THERAPIE.....</b>	<b>22</b>
6.1    ERNÄHRUNG.....	22
6.2    MEDIKAMENTÖSE THERAPIE .....	24
6.2.1 <i>Silymarin</i> .....	25
6.2.2 <i>Glukocorticoide</i> .....	25
6.2.3 <i>Anabole Steroide</i> .....	26
6.2.4 <i>Cytochrom-P450 2E1-Inhibitoren</i> .....	26
6.2.5 <i>PPC (Polyenylphosphatidylcholin)</i> .....	27
6.3    LEBERTRANSPLANTATION (LT).....	27

7. FAZIT.....	29
LITERATURVERZEICHNIS .....	31

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: PATHOPHYSIOLOGISCHER PROZESS DER LEBERZIRRHOSE (BODE, SCHÄFER 2005, S. 271).....	8
ABBILDUNG 2: ALKOHOLKONSUM INNERHALB DER JAHRE 1950 – 2000 (BODE, SCHÄFER 2005, S. 258).....	13
ABBILDUNG 3: MORTALITÄT BEI ALKOHOLISCHER LEBERERKRANKUNG ZWISCHEN MÄNNERN UND FRAUEN (BODE, SCHÄFER 2005, S. 258).....	13
ABBILDUNG 4: CAGE-TESTFRAGEN FÜR ALKOHOLINDUZIERTER LEBERERKRANKUNG (ONETA 2004, S. 132).....	15
ABBILDUNG 5: CHILD-PUGH-SCORE (STRAHL, MAIER 2006, S. 1276).....	18
ABBILDUNG 6: 3-MONATS-MORTALITÄT NACH MELD-SCORE (STRAHL, MAIER 2006, S. 1277)..	19
ABBILDUNG 7: ERNÄHRUNGSTABELLE FÜR PATIENTEN UND PATIENTINNEN MIT ALKOHOLISCHEN LEBERERKRANKUNGEN (STICKEL, SEITZ ET AL. 2002, S. 336).....	24

## ZUSAMMENFASSUNG

Durch den übermäßigen Konsum von Alkohol verändert sich die Leberzellstruktur und folglich kommt es zur Schädigung der Leberzellen. Alkoholtoxische Leberschäden durch Alkoholabstinenz sind anfänglich reversibel. Das Endstadium bezeichnet man als alkoholische Leberzirrhose und dieses ist im Gegensatz zum Beginn der Leberschädigung nicht mehr reversibel. Patienten und Patientinnen mit einer alkoholischen Leberzirrhose können daher nur mehr durch eine Lebertransplantation am Leben erhalten werden.

Im Verlauf von alkoholtoxischen Lebererkrankungen kann es zu Komplikationen, wie z. B. Aszites, Ikterus, portaler Hypertension oder hepatischer Enzephalopathie, mit oft lebensbedrohlichem Verlauf kommen.

Für Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Zirrhose ist es wichtig, eine richtige Diagnose und eine gute Therapie sicherzustellen. Durch sogenannte CAGE-Fragen kann eine alkoholische Lebererkrankung erkannt werden. Für eine genauere Einschätzung müssen weitere Verfahren, wie etwa eine Labordiagnostik, Sonographie und Leberbiopsie durchgeführt werden. Ernährung und Medikamente müssen auf die Therapie bei alkoholischer Leberzirrhose abgestimmt werden. Der wichtigste Faktor zur Lebensverlängerung ist jedoch die Alkoholabstinenz.

Im Falle einer nötigen Lebertransplantation werden Patienten und Patientinnen mit Klassifikationssystemen eingestuft. Solche Klassifikationssysteme, wie z. B. der Child-Pugh-Score oder der MELD-Score stufen die Patienten und Patientinnen durch bestimmte Indikatoren in die Warteliste für eine Lebertransplantation ein.

## **SUMMARY**

The consumption of alcohol will change the liver cell structure and damage the liver cells. The abstinence of alcohol can cancel the liver complaints but the final stage is irreversible. At the end stage the life-preserving measure is the liver transplantation. During the alcoholic liver disease many complications can turn up. Ascites, icterus, portal hypertension and hepatic encephalopathy can lead to death. It is very important to get the right diagnose and the right therapy. A necessary instrument to diagnose alcoholic liver disease are the CAGE-questions. Others are laboratory diagnostics, sonography and hepatic biopsy. A correct diet and medication are also very important. However the most important thing for alcoholic-liver-disease patients is the abstinence from alcohol. The decision which person will get a liver transplantation can be calculated with classification systems, like the Child-Pugh-Score or the MELD-Score.

# 1. EINLEITUNG

Die Leber zählt zu den wichtigsten Stoffwechselorganen. Sie übernimmt die Funktion für die Zerkleinerung von Fetten, Kohlenhydraten und Eiweißen und die Entgiftung von körperfremden Stoffen. Bei übermäßigem Alkoholkonsum kommt es zu Veränderungen der Leberzellstruktur und die Funktionen sind durch die Schädigungen eingeschränkt. Die alkoholtoxischen Lebererkrankungen sind zum größten Teil reversibel – im Gegensatz zur Leberzirrhose, bei der sich die Zellen nicht mehr regenerieren können.

Durch das Erleben der Krankheit Leberzirrhose und das Überleben von Komplikationen fällt der Patient oder die Patientin in eine schwere psychische Krise, begleitet von einer aussichtslosen Diagnose und allgemein körperlicher Schwäche. Wird der Patient oder die Patientin mit seinem oder ihrem Problem stärker konfrontiert, ist auch die Bereitschaft zur Therapie erhöht. Um weitere Schäden zu verhindern ist es unumgänglich, dass sich der Patient oder die Patientin strikt an die Alkoholkarenz hält. Eine absolute Alkoholabstinenz kann für solche Patienten und Patientinnen lebensrettend sein. Als effiziente Unterstützung bietet sich eine Suchttherapie an, jedoch kann ein Entzug nur gelingen, wenn auch die Person überzeugt ist, keinen Alkohol mehr konsumieren zu wollen (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 673).

## 2. AUFBAU UND LITERATURRECHERCHE

Die Arbeit ist in vier Hauptteile gegliedert: Anatomischer und physiologischer Aufbau, Theoretische Grundlagen, Diagnostik und Therapie.

Im ersten Kapitel wird die Leber als Organ in ihrer anatomischen und physiologischen Funktion beschrieben. Besondere Zellstrukturen, die bei der alkoholischen Leberzirrhose eine Rolle spielen, werden ebenfalls näher erklärt.

Im zweiten Kapitel werden die theoretischen Grundlagen der alkoholischen Leberzirrhose erläutert. Darunter fallen die Stadien der alkoholtoxischen Lebererkrankung, der pathophysiologische Prozess mit den möglichen Komplikationen, sowie Epidemiologie, Mortalität und Morbidität.

Der dritte Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Erkennung einer alkoholischen Lebererkrankung. Die einzelnen diagnostischen Maßnahmen werden definiert und Klassifikationssysteme zur Abschätzung des Schweregrades beschrieben.

Im vierten und letzten Kapitel liegt der Schwerpunkt auf der Therapie von Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Leberzirrhose. Dabei spielen die Ernährung, Alkoholabstinenz und auch die medikamentöse Therapie eine wichtige Rolle. Als letztes Thema der Arbeit wird die Lebertransplantation beschrieben.

Die Arbeit wird von zwei fundamentalen Forschungsfragen geleitet:

- *Wie kann eine Lebererkrankung durch alkoholischen Einfluss diagnostiziert werden?*
- *Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt es für Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Lebererkrankung?*

Die Forschungsfragen basieren auf relevanter, praxisorientierter und evidenzbasierter Literatur. Literatur aus der Medizinischen Universität, Karl-Franzens-Universität, sowie aus E-Journals wurde hierzu verwendet. Von besonderer Bedeutung sind die wissenschaftlichen Artikel der E-Journals, da diese neue innovative Therapien der alkoholischen Leberzirrhose bieten.

### **3. ANATOMISCHER UND PHYSIOLOGISCHER AUFBAU DER LEBER**

Die Leber befindet sich in der rechten Oberbauchregion, unterhalb der rechten Zwerchfellkuppel und hat eine braunrote Farbe. Sie wird vom Bauchfell, genannt „Peritoneum viscerale“ (lat.), umschlossen und wirkt glänzend (Fritsch 2005, S. 212). Die Leber reicht mit ihren linken Lappen bis zum Magen, der untere Leberrand reicht entlang des Rippenbogens.

Die Leber gilt als größtes Stoffwechselorgan, ist 1500-2000g schwer und anatomisch gesehen in einen rechten und einen linken Lappen eingeteilt. Sie wird pro Minute mit ungefähr 1,5l Blut versorgt. An der Vorderseite der Leber erkennt man eine bandartige Struktur, die die Leberlappen oberflächlich unterteilt. An der Unterseite der Leber befindet sich die Leberpforte mit Gefäßen, die ein- bzw. austreten. Die Pfortader und die Leberarterie versorgen die Leber mit Blut. Austretende Gefäße sind der Gallengang und Lymphgefäße. Die Gallenblase befindet auf der Eingeweidefläche, an der Unterseite der Leber (Faller, Schünke 2008, S. 479 – 483).

Der innere Aufbau der Leber ist in acht Segmente eingeteilt. Das Aufteilungsmuster ergibt sich aus der Pfortader, der Leberarterie und den Gallengängen. In der Fachliteratur gibt es unterschiedliche Darstellungen der Segmentgliederung, im Allgemeinen spricht man von einem rechten und einem linken Aufteilungsgebiet und einem lateralen und einem medialen Abschnitt (Fritsch 2005, S. 214).

Die Leberläppchen sind die kleinste Einheit des Lebergewebes. Sie haben etwa einen Durchmesser von einem bis zwei Millimeter und haben im Querschnitt die Form eines Sechsecks. Stellen, an denen sich die Leberläppchen berühren, nennt man „periportales Feld“. Im Zentrum des Leberläppchens verläuft die Zentralvene, an den Ecken der Periportalfelder verlaufen jeweils ein Ast der Pfortader, der Leberarterie und der Gallengang. Um die Zentralvene sind Leberepithelzellen sternförmig angeordnet. Dazwischen liegen die Lebersinusoide, die als Haargefäße des Läppchens gelten und dafür sorgen, dass das Blut aus der Peripherie in die Zentralvene gelangt. Von dort aus wird es wiederum in die Schaltvene, weiter zur Sammelvene bis schlussendlich in die untere Hohlvene befördert (Faller, Schünke 2008, S. 481 – 482).

### **3.1 Funktion der Leber**

Zu den wichtigsten Aufgaben der Leber zählt der Stoffwechsel von Fetten, Eiweißen und Kohlenhydraten, sowie das Entgiften und Inaktivieren von Fremdstoffen und Hormonen. Über den Pfortaderkreislauf gelangen die im Darm resorbierten Nährstoffe über die Pfortader in die Leber. Dort werden Kohlenhydrate als Glykogen gespeichert, Fette und Proteine befinden sich im Kreislauf des ständigen Um- und Abbaus und körperfremde Stoffe wie zum Beispiel Medikamente und Giftstoffe werden inaktiviert. Die Leber ist auch für die Produktion von Blutbestandteilen verantwortlich und produziert die Gallenflüssigkeit, die in der Gallenblase gespeichert wird (Faller, Schünke 2008, S. 479).

#### *3.1.1 Gallenblase und Gallenflüssigkeit*

Die birnenförmige Gallenblase dient als Speicherplatz für den Gallensaft. In der Blase wird die Galle eingedickt, da sie nur ein Fassungsvermögen von 30-35 Milliliter hat (Faller, Schünke 2008, S. 483).

Die Gallenflüssigkeit wird in den Hepatozyten der Leberplättchen gebildet, täglich 600 ml. Sie ist eine wässrige Lösung und besteht zum größten Teil aus Gallensäuren. Weitere Bestandteile der Gallenflüssigkeit sind Phospholipide, Cholesterin, konjugiertes Bilirubin und Elektrolyte. Cholesterin wird zu primären Gallensäuren abgebaut und später im Darm von Bakterien zu sekundären Gallensäuren umgewandelt. Nach einer weiteren Umwandlung entstehen die tertiären Gallensäuren (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 632).

Durch die Kontraktion der glatten Gefäßwandmuskulatur und in weiterer Folge das Öffnen des Schließmuskels gelangt die Galle aus der Blase hinaus. Die Kontraktion wird durch das Hormon Cholecystokin-Pancreozymin ermöglicht (Lippert 2011, S. 323). Die wesentliche Aufgabe der Galle ist die Fettresorption im Dünndarm. Sie emulgiert Fette in kleinste Fetttropfen damit sie leichter verdaut werden können. Außerdem sorgt die Galle für die Ausscheidung von Cholesterin und Abfallprodukten (Lüllmann-Rauch 2006, S. 397 – 398).

#### *3.1.2 Verdauungsvorgänge*

Die Fettverdauung und Resorption weist Besonderheiten auf, da Fette nicht gut wasserlöslich sind. Triglyceride können im Dünndarm nicht resorbiert werden und müssen durch fettspaltende Enzyme zu freien Fettsäuren und Monoglyceride umgewandelt werden, sogenannte Mizellen. Durch weiteren Umbau werden sie zu Chylomikronen und

wandern durch den Lymphweg über den Ductus thoracicus in das Blut, wo sie dann zu den Geweben gelangen. Kurzkettige Fettsäuren gelangen direkt über die Pfortader in die Leber, in der sie um- und abgebaut werden.

Die Kohlenhydratverdauung beginnt bereits im Mund. Im Dünndarm werden die Kohlenhydrate durch Pankreasamylase und andere zuckerspaltende Enzyme, wie z. B. Glykosidasen gespalten. Das Endprodukt im Dünndarm sind die sogenannten Monosaccharide, die über die Dünndarmepithelzellen aufgenommen werden und über das Blut in die Leber gelangen.

Proteine werden im Magen, im Zwölffingerdarm und dann durch die Enzyme der Bauchspeicheldrüse zu Tri- und Dipeptiden gespalten. Da diese noch nicht durch die Darmwand resorbiert werden können, sorgen Enzyme des Bauchspeichels und der Darmschleimhaut für die weitere Aufspaltung der Aminosäuren. Danach werden die freien Aminosäuren, aber auch Tri- und Dipeptide resorbiert und gelangen somit in die Blutbahn. 10% der von der Nahrung aufgenommenen Eiweiße gelangen unverdaut in den Dickdarm, wo sie durch Bakterien zersetzt werden (Faller, Schünke 2008, S. 487 – 488).

### *3.1.3 Immunologische Funktion*

Die Leber besitzt Makrophagen, sie ist an der Produktion von Komplementfaktoren und Akute-Phase-Proteinen beteiligt und gehört somit zur unspezifischen Abwehr des Immunsystems. Bei chronischen Lebererkrankungen kommt es zur Vermehrung von Gamma-Globulinen (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 631). Die Immunelektrophorese gibt Aufschluss, um welche Zirrhose es sich handelt, da IgM, IgG oder IgA erhöht sind (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 648).

### *3.1.4 Energiestoffwechsel*

Die Leber speichert Glykogen und gibt es bei Bedarf frei. Im Falle einer Hypoglykämie wird das Glykogen abgebaut und als Glukose in das Blut freigegeben. Somit hat die Leber eine Pufferwirkung für die Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels, der durch Insulin, Adrenalin und Glukagon reguliert wird. Adrenalin und Glukagon beeinflussen die Glykogenspaltung und bewirken somit eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Insulin bewirkt genau das Gegenteil. Durch Glykogensynthese wird dem Blut Glukose entzogen (Lüllmann-Rauch 2006, S. 397).

## 4. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

*„Unter Leberzirrhose versteht man den narbigen Umbau von Leberzellen, wenn diese chronisch geschädigt werden. Es entsteht knotiges, funktionsuntüchtiges Bindegewebe. Die Leber wird anfangs im Rahmen der entzündlichen Phase erst deutlich größer und schrumpft dann auf ca. die Hälfte ihrer ursprünglichen Größe. Die Oberfläche wird runzlig und knotig.“ (Hepanet 2012)*

Die Leber besitzt sehr wenig Bindegewebe. Die Folge von Entzündungen, akuten und chronischen Vergiftung ist die Zerstörung von Leberzellen, die dann durch Bindegewebe ersetzt werden. Von Leberzirrhose spricht man, wenn das Narbengewebe überwiegt. Durch die Narbenbildung kommt es zur Verkleinerung, beziehungsweise zum Schrumpfen der Leber, welche eine Verengung der Pfortader und somit eine Verengung der Strombahn zur Folge hat. Daraufhin kommt es zu einem Pfortader-Hochdruck. Durch den Verlust der funktionstüchtigen Leberzellen kann die Leber nicht mehr ihre Aufgaben erfüllen. Personen mit Leberzirrhose haben oft über Monate lang starke Schmerzen, bis es durch Leberkoma oder Ösophagusvarizenblutung zum Tod kommen kann. Bei Leberzirrhose kann nur noch eine Lebertransplantation helfen, vorausgesetzt ein geeigneter Spender findet sich (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 665).

Bei zu starker Schädigung der Leberzellen kommt es zum Zelltod, welcher eine irreversible Veränderung bedeutet. Die Zellen können sich nicht wieder erholen, das heißt, die ursprüngliche Zellstruktur kann nicht wieder hergestellt werden. Durch das Absterben der Zelle sammelt sich Flüssigkeit in diesen Gebieten. Man spricht von Nekrosen. Totalnekrosen werden durch Granulationsgewebe ersetzt und es bildet sich eine Narbe (Mutschler, Schaible et al. 2007, S. 105).

### 4.1 Alkoholtoxische Leberschäden

Durch chronischen Alkoholkonsum können drei Krankheitsbilder entstehen: die alkoholbedingte Fettleber, Alkoholhepatitis oder Leberzirrhose. Die Niere, die Lunge und die Haut gemeinsam scheiden zwei bis zehn Prozent des Alkohols aus, den Rest baut die Leber ab. Beim Abbau kommt es zur Bildung von Acetaldehyd, welcher eine toxische Wirkung auf die Leber hat. Im zweiten Stadium wird das Acetat gebildet, und aus beiden Reaktionen entsteht das NADH, was folglich die Fettsäuresynthese anregt und die Fettsäureoxidation hemmt. Durch die Hemmung der Synthese von Apoproteinen durch Acetaldehyd wird auch die Bildung von Lipoproteinen gehemmt. Diese benötigt aber die

Leber zum Abtransport von Triacylglycerolen, welcher infolgedessen jedoch nicht möglich ist (Mutschler, Schaible et al. 2007, S. 445).

Das erste Stadium der Lebererkrankung durch chronischen Alkoholkonsum ist die Fettleber. Dies bedeutet, dass mehr als 50% der Leberzellen verfettet sind. In diesem Stadium ist der Vorgang noch reversibel. Wenn es zu einer Vergrößerung der Milz kommt weist dies auf eine Fettzirrhose hin. Durch laborchemische, sonographische und anamnestische Diagnostik kann herausgefunden werden, ob es sich um eine Fettleber oder eine Leberverfettung handelt. Von Leberverfettung spricht man, wenn weniger als 50 % der Zellen verfettet sind, von einer Fettleber wenn mehr als 50% verfettet sind (Pausch, Rösch 2009, S. 598). Charakteristisch für die alkoholische Fettleber ist ein Druckgefühl im Oberbauch. Es zeigt sich eine vergrößerte Leber, die Gamma-Glutamyl-Transferase Konzentration ist erhöht und die Transaminasen können erhöht sein. Ebenfalls charakteristisch ist ein Folsäuremangel aufgrund einer Mangelernährung (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 665).

Das zweite Stadium ist die Alkoholhepatitis, die durch zusätzliche Leberzellnekrosen mit leukozytärer Infiltration, Ablagerungen von Hyalin und eine Maschendrahtfibrose gekennzeichnet ist (Pausch, Rösch 2009, S. 598). Wenn die Leberschädigung fortgeschritten ist, bremst auch eine Alkoholabstinenz den immunologischen Mechanismus meist nicht mehr. Die Person fühlt sich müde und abgeschlagen, hat Fieber und klagt über Schmerzen im Oberbauch. Durch Appetitlosigkeit kommt es zum Gewichtsverlust. Übelkeit, Erbrechen, Aszites und Ikterus sind weitere Folgen einer Fettleberhepatitis. Die Leber ist erheblich vergrößert und wirkt schillernd, was ein Symptom einer Leberzirrhose ist. Wichtig in diesem Stadium sind absolute Alkoholkarenz und Gewichtszunahme. Die weitere Prognose ist von der Alkoholkarenz abhängig. Statistiken zufolge entwickeln 40% eine Zirrhose (Braun, Dormann 2006, S. 371).

#### **4.2 Pathophysiologischer Prozess bei Leberzirrhose**

Bei der Zirrhose kommt es durch Parenchymnekrosen zum Parenchymbau mit Knotenbildung und daraus folgender Veränderung der Gefäßarchitektur. Zur Bildung von Bindegewebe kommt es, da sich die Ito-Zellen in Myofibroblasten umwandeln und diese dann verschiedene Matrixproteine synthetisieren. Eine Herstellung der normalen Leberläppchenstruktur ist durch die Bindegewebsvermehrung nicht mehr möglich.

Die Symptome einer Zirrhose sind oft deutlich erkennbar, außer es handelt sich um eine latente Zirrhose. Dies bedeutet, dass der Patient oder die Patientin keinerlei Schmerzen verspürt - die Krankheit ist klinisch stumm. Zu den typischen Symptomen zählen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsunfähigkeit, als auch Druckgefühl im Oberbauch. Besondere Merkmale stellen die arteriellen Gefäßspinnen dar. Sie bilden, von einer Arteriole ausgehend, ein spinnenartiges Netz aus kleinen Gefäßen, welches meist auf der Haut, vor allem aber am Handrücken auftritt. Ebenfalls ist die Hand vom sogenannten Palmarerythem betroffen, das sich als Rötung auf den Händen zeigt. Ein weiteres besonderes Symptom einer Zirrhose ist die sogenannte Lackzunge. Aufgrund der verminderten Synthese von Blutgerinnungsfaktoren und somit einer Blutungsneigung erscheint die Lackzunge rot und glatt.

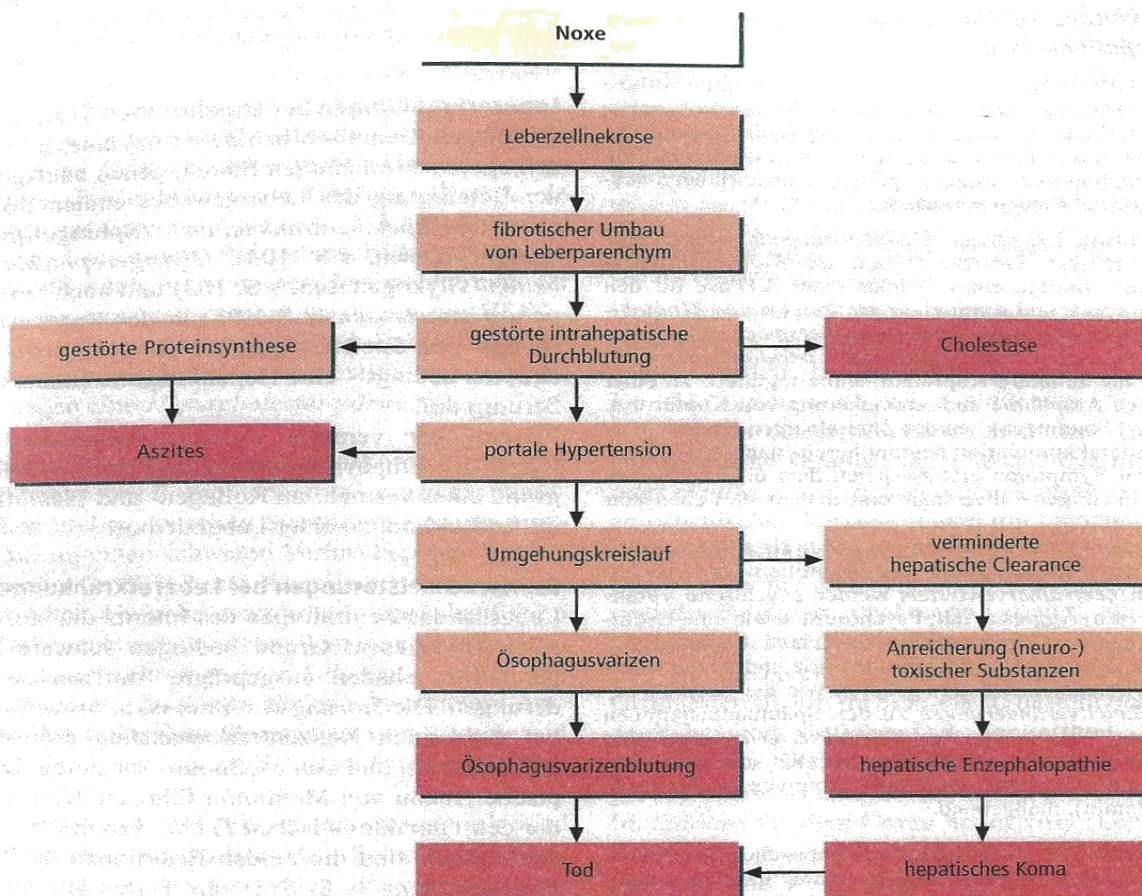


Abbildung 1: Pathophysiologischer Prozess der Leberzirrhose (Bode, Schäfer 2005, S. 271)

Wenn das Stadium der Zirrhose fortgeschritten ist, kommt es zum Ausfall der Leberfunktionen und in weiterer Folge zu Ikterus, Aszites, Blutungen und hepatischer Enzephalopathie (siehe Abbildung 1). Man spricht dabei von einer sogenannten „dekompensierten Leberzirrhose“. Auch die Nieren leiden an den Folgen des Ausfalls, da sie durch Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens und durch eine renale

Minderdurchblutung mit betroffen sind. Die Folge ist eine Niereninsuffizienz sowie ein Anstieg der Plasma-Creatinin-Konzentration. Die häufigste Todesursache infolge einer Zirrhose ist Verbluten (Mutschler, Schaible et al. 2007, S. 446 – 448).

#### 4.2.1 Aszites

Bei Aszites kommt es zur Ansammlung von Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle. Bemerkbar macht sich Aszites durch Gewichtszunahme und Zunahme des Bauchumfanges. Typisch sind auch aszitesgefüllte Hernien, die sich z. B. im Bauchnabel bilden. Zum größten Teil wird Aszites durch die dekompensierte Leberzirrhose hervorgerufen. Bei der Leberzirrhose entsteht Aszites als Transsudat. Hervorgerufen wird dies durch die Erhöhung des hydrostatischen Drucks oder durch Verminderung des kolloidosmotischen Drucks infolge der verminderten Syntheseleistung der Leber – und somit bei allen Formen der portalen Hypertension. Auch eine verminderte renale Natriumausscheidung und eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann Aszites verursachen. Diagnostiziert wird diese Flüssigkeitsansammlung mittels Sonografie. Durch die Berechnung des Serum-Aszites-Albumin-Gradienten zeigt sich, ob es sich um Aszites bei Leberzirrhose oder einen möglichen malignen und entzündlichen Aszites handelt (Mutschler, Schaible et al. 2007, S. 643 – 645).

#### 4.2.2 Ikterus

Durch die verminderte Ausscheidung von Bilirubin und durch Zunahme des Bilirubinspiegels im Blut kommt es zur Gelbverfärbung des Gewebes. Davon betroffen sind die Haut, die Schleimhäute und die Organe. In der Regel wird das Bilirubin im Körper abgebaut, bindet sich an Albumin und wird weiter in die Leber transportiert. Bilirubin ist nicht wasserlöslich und kann somit nicht über die Galle oder Niere ausgeschieden werden. Nach der Aufnahme in die Leberzellen beginnt im endoplasmatischen Retikulum die Konjugation an Glukuronsäure, ein komplexes Zuckermolekül. Bilirubin wird dadurch wasserlöslich gemacht und kann anschließend über die Galle oder den Darm ausgeschieden werden – ausgenommen der Plasmaspiegel ist erhöht. In diesem Falle ist auch eine Ausscheidung über den Urin möglich. Wenn es zu einer gestörten Bilirubinausscheidung kommt, strömt das Bilirubin aus den Hepatozyten in das Plasma, wo es reversibel an Albumin gebunden wird. Das Bilirubin wird im terminalen Ileum und im Kolon zu sogenannten „Urobilinogenen“ umgewandelt. Diese werden zum Teil, man spricht von etwa 20%, rückresorbiert und gelangen wieder über das Pfortadersystem in die Leber. Die wasserlöslichen Stoffe Bilirubin und Urobilinogen finden sich im Urin in

geringen Konzentrationen wieder und sind deshalb für die Diagnostik von wichtiger Bedeutung. Bei der Zirrhose kommt es zu einer gestörten Bilirubinausscheidung von der Zelle in die intrahepatischen Gallengänge. Hierbei wird eine sogenannte „intrahepatische Cholestase“ diagnostiziert. Hinweise dafür sind ein dunkler Urin, eventueller Juckreiz durch Rückstau von Gallensäuren in das Blut, erhöhtes Urobilinogen und Bilirubin im Urin, sowie erhöhte Serumwerte, wie z. B. Glutamat-Oxalacetal Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 642).

#### *4.2.3 Portale Hypertension*

Bei der portalen Hypertension kommt es zu einem erhöhten Gefäßwiderstand im Pfortadersystem. Von portaler Hypertension wird ab einem Druck von über 6 mm Hg gesprochen. Der erhöhte Druck führt zu einer Verlangsamung oder zur Umkehr der Flussrichtung des Blutes im Pfortadersystem. Daher wird aus dem hepatopetalen Fluss ein hepatofugaler Fluss. Das bedeutet, der Fluss strömt von der Leber weg. Infolgedessen kommt es zur Bildung von Kollateralkreisläufen zwischen der Pfortader und der unteren Hohlvene. Am bedeutendsten ist die Kollateralbildung im proximalen Magen und im Ösophagus mit Ausbildung von Ösophagusvarizen, die ab einem Druck von 12 mm Hg rupturieren. Ebenfalls kommt es zur Blutstauung der Magenschleimhaut.

Die Ursache für eine portale Hypertension bei Leberzirrhose sind Strömungshindernisse im sinusoidalen oder im postsinusoidalen Block. Im sinusoidalen Block gibt es Strömungshindernisse in den Sinusoiden, im postsinusoidalen Block gibt es Hindernisse in den Zentralvenen und in den mittelgroßen Lebervenen (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 669).

Ösophagusvarizen, sogenannte Krampfadern im Bereich der Speiseröhre, entwickeln sich als Folge des Pfortaderhochdruckes. Es entsteht ein Umgehungskreislauf aufgrund des Rückstaus des Blutes und des Strömungswiderstandes der Leber. Durch den hohen Druck werden die Venen der Ösophaguswand erweitert und werden beim Schluckakt leicht mechanisch geschädigt. Dadurch kann es zu einer Ösophagusvarizenblutung kommen (Mutschler, Schaible et al. 2007, S. 429). Weniger als die Hälfte der Betroffenen überlebt die darauffolgenden fünf Jahre. Ob es zu einer Blutung kommt, ist von der Größe der Varizen sowie dem Stadium der Lebererkrankung abhängig (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 649).

#### 4.2.4 Hepatische Enzephalopathie

Durch den Verlust hepatozellulärer Funktionen und der Ausbildung eines portalen systematischen Umgehungskreislaufs entstehen neurologische, aber auch psychische Symptome (Mutschler, Schaible et al. 2007, S. 449).

Die hepatische Enzephalopathie kann in vier Stadien eingeteilt werden. Im *ersten* Stadium leidet der Patient an Apathie, Unruhe, Umkehr des Schlafrhythmus, Merkstörungen, Sprachstörungen, Apraxie, Veränderungen der Handschrift und Asterixis. Das *zweite* Stadium ist charakterisiert durch Benommenheit, Desorientiertheit, Lethargie und wiederholt Asterixis. Das *dritte* Stadium ist durch Stupor, Hyperreflexie und einen leichten Foetor hepaticus gekennzeichnet. Im *vierten* und somit letzten Stadium tritt das Koma ein (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 715).

Die Leber ist nicht mehr in der Lage, die neurotoxischen Substanzen wie Ammoniak, Mercaptane, kurz- und mittelkettige Fettsäuren und Phenole zu entgiften. Durch die Wirkung des Ammoniaks kommt es zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und zur Schädigung des zerebralen Energiestoffwechsels (Mutschler, Schaible et al. 2007, S. 449). Ammoniak wird im Zentralnervensystem zu Glutamin umgebaut, welches in weiterer Folge eine Zellschwellung bewirken kann. Weiters fördert die Gamma-Aminobuttersäure den Einstrom von Chlorid-Ionen in das Neuron und bewirkt klinisch eine Sedierung und Müdigkeit.

Die Auslöser einer hepatischen Enzephalopathie bei einer Leberzirrhose sind gastrointestinale Blutungen, eiweißreiche Ernährung, Elektrolytstörung, Obstipation, Infektionen oder Sepsis, aber auch Medikamente wie etwa Diuretika und Sedativa (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 716).

### 4.3 Epidemiologie, Morbidität und Mortalität

Genaue Zahlen über alkoholbedingte Lebererkrankungen gibt es nicht. Schätzungen zufolge bezieht sich in Deutschland der durchschnittliche Alkoholkonsum bei erwachsenen Männern auf etwa 15 – 20% und bei erwachsenen Frauen auf etwa 8 – 10%. Von Alkoholismus spricht man ab einem täglichen Alkoholkonsum von über 60 Gramm bei Männern und von über 40 Gramm bei Frauen. Über 80% der Risikotrinker entwickeln zumindest eine Fettleber. In Deutschland wird die Gesamtzahl der alkoholindizierten Lebererkrankungen, das heißt von der Fettleber bis zur Zirrhose, auf vier bis sechs Millionen Menschen geschätzt (Bode 1999, S. 227).

Aus verschiedenen Studien fand man eine Korrelation zwischen dem durchschnittlichen Alkoholkonsum und der Häufigkeit einer ausgeprägten alkoholinduzierten Lebererkrankung. Die Studien zeigten, dass Männer ab einem Alkoholkonsum von 41-60 Gramm Alkohol pro Tag ein deutlich höheres Zirrhoserisiko aufwiesen, als bei einem Konsum von 0-40 Gramm pro Tag: ein 14-fach höheres Risiko bei einem Konsum von 61-80 Gramm pro Tag und ein 50-faches Risiko bei einem Konsum von 81-100 Gramm pro Tag (Bode 1999, S. 227).

*„In einer Studie an männlichen Alkoholikern aus Deutschland fand sich zwischen der relativen Häufigkeit eines ausgeprägten Leberschadens (Histologie: Alkoholhepatitis, Fibrose oder Zirrhose) und dem relativen des kumulativen Lebenszeitalkoholkonsum, berechnet pro kg KG, ebenfalls eine lineare Beziehung.“* (Bode 1999, S. 227)

Somit zeigte sich, dass Menschen mit einem lebenslangen Alkoholkonsum eine 80%ige Chance haben, an einer fortgeschrittenen alkoholinduzierten Lebererkrankung zu erkranken.

Aus mehreren Studien geht hervor, dass Frauen ein tendenziell höheres Risiko haben, an einer alkoholischen Lebererkrankung zu leiden, welches auf eine höhere Empfindlichkeit zurückzuschließen ist. Man spricht von einem Empfindlichkeitsunterschied von 1,5 – 2 zwischen Männern und Frauen (Bode 1999, S. 227).

*„Die zahlenmäßig große Bedeutung von alkoholinduzierten Lebererkrankungen wird durch die Ergebnisse von Studien zur Prävalenz von Risikotrinkern als Ursache für eine Krankenhausbehandlung unterstrichen (Bode 1993; Bundesministerium für Gesundheit 1996). In der Inneren Medizin betrifft dies ca. 10-20%. Bei Männern ist der Anteil deutlich höher (20-35%) als bei Frauen (ca. 10%). Ähnlich häufig findet sich Risikotrinken bei Patienten im Bereich der Chirurgie und Orthopädie sowie auch für Frauen in der Gynäkologie (Bundesministerium für Gesundheit 1996). Im Vergleich zu anderen Krankheitsursachen fallen zwei Besonderheiten bei Risikotrinkern auf: Zum einen handelt es sich vorwiegend um jüngere Patienten (unter 60 Jahre), und zum anderen liegt in einem hohen Prozentsatz eine Multimorbidität vor (Bode 1993).“* (Bode 1999, S. 227)

Leibach fand heraus, dass in 30 europäischen Bundesländern seit den 50ern über zwei bis drei Jahrzehnte die Zirrhosemortalität parallel zum durchschnittlichen Alkoholkonsum pro Kopf der Bevölkerung und pro Jahr anstieg (siehe Abbildung 2). Den höchsten Punkt an Todesfällen erreichte man in den 70ern, danach flachte die Zunahme an der Zirrhosesterblichkeit ab. Die Zirrhosemortalität der Männer ist immer höher als die der

Frauen, und spiegelt somit die Unterschiede im Alkoholkonsum wider (dargestellt in Abbildung 3) (Bode 1999, S. 228).

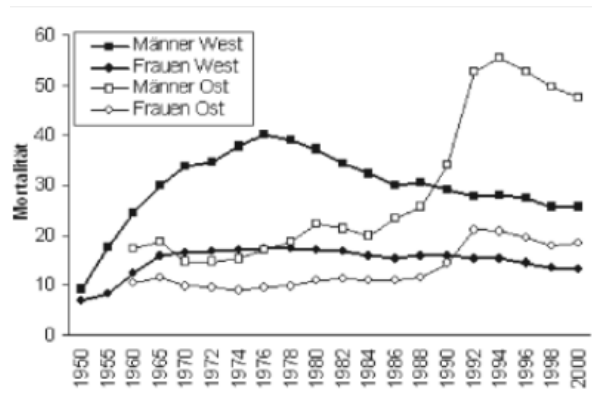


Abbildung 2: Alkoholkonsum innerhalb der Jahre 1950 – 2000 (Bode, Schäfer 2005, S. 258)

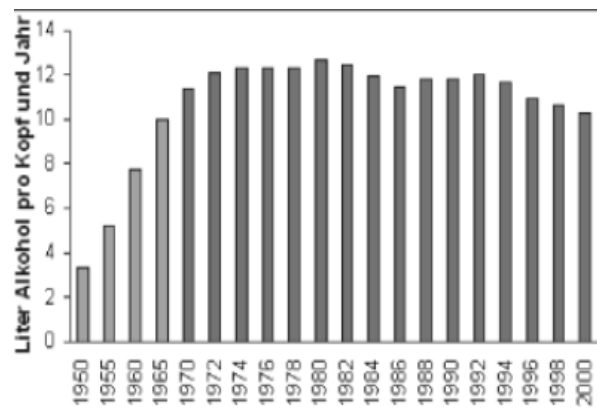


Abbildung 3: Mortalität bei alkoholischer Lebererkrankung zwischen Männern und Frauen (Bode, Schäfer 2005, S. 258)

## 5. DIAGNOSTIK

Die Art und Ausprägung einer Leberzirrhose kann durch klinisch-chemische und weitere diagnostische Verfahren aufgeklärt werden. Eine sorgfältige Anamnese gibt bereits Hinweise auf eine Lebererkrankung aufgrund von Alkoholeinfluss. Dazu bedarf es einer Anamnese, klinisch-chemischer, serologischer Untersuchungen und eines histologischen Befundes. Von Wichtigkeit ist das Erkennen von Frühzeichen alkoholischer Lebererkrankungen. Die Frühzeichen geben Aufschluss ob es sich um einen chronischen Alkoholabusus oder die Entwicklung alkoholischer Lebererkrankungen handelt. Zu den Frühzeichen zählen auch die Leber-Haut-Zeichen, wie z. B. Gefäßspinnen oder Weißfleckungen, welche bei etwa 20% der Risikotrinker auftreten.

Schäfer und Bode illustrieren in einer umfassenden Darstellung die Frühzeichen bei chronischem Alkoholabusus bzw. einer alkoholinduzierten Lebererkrankung (Schäfer, Bode 1999, S. 256 – 257).

*„1. Beschwerden und Symptome von Seiten des Patienten:*

- *Anorexie*
- *Übelkeit, Brechreiz*
- *Morgendliches Erbrechen*
- *Sodbrennen*
- *Völle- oder Druckgefühl im Abdomen*
- *Meteorismus*
- *Durchfall*
- *Verstärktes Schwitzen*
- *Schlafstörungen*
- *Innere Unruhe*
- *Stimmungs labilität*
- *Gedächtnisstörungen*
- *Libido- und Potenzstörungen*
- *Partnerschaftskonflikte*

## 2. Symptome bei der körperlichen Untersuchung:

- *Übergewicht, insbesondere bei Männern gedunsen*
- *Parotisschwellung*
- *Feinschlägiger Fingertremor*
- *Gynäkomastie bei Männern*
- *Femininer Behaarungstyp bei Männern*
- *Persistierende Gesichtsrötung*
- *Teleangiektasien*
- *Weißfleckung*
- *Gefäßspinnen*
- *Palmarerythem.*“ (Schäfer, Bode 1999, S. 257)

Für die Anamnese sind sogenannte *CAGE-Fragen* (aufgelistet in Abbildung 4) gut anwendbar. Sobald sich mehr als zwei Fragen bejahen ergibt sich eine Spezifität von 40 bis 95%, und eine Sensitivität von 60 bis 95% (Oneta 2004, S. 132).

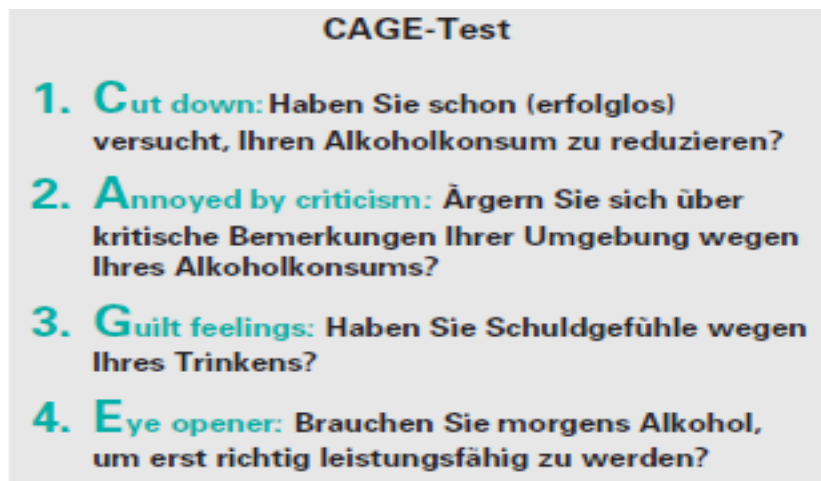


Abbildung 4: CAGE-Testfragen für alkoholinduzierte Lebererkrankung (Oneta 2004, S. 132)

Eine Kombination der Symptome sollte Hinweise auf eine alkoholische Lebererkrankung geben, unter Berücksichtigung des Alters und der Entwicklung im zeitlichen Verlauf. Ein 42-jähriger Patient, der seit mehreren Wochen oder Monaten über starkes Schwitzen, innerliche Unruhe, Schlafstörungen, Übelkeit und Erbrechen am Morgen klagt und gastrointestinale Symptome hat, hat eine hohe Wahrscheinlichkeit auf eine

alkoholinduzierte Ursache. Bei einer fortgeschrittenen Lebererkrankung verstärken sich auch manche Symptome. So kommt es zu einer erhöhten Ausprägung und durchschnittlichen Häufigkeit der Leber-Haut-Zeichen im Stadium einer Alkoholhepatitis oder im Stadium der Zirrhose. Ikterus und eine vergrößerte Milz sind Zeichen für das Vorliegen einer fortschreitenden chronischen Lebererkrankung.

Der erste Arztkontakt erfolgt meist erst bei Auftauchen von schwerwiegenden Symptomen wie Ikterus, Aszites oder Ödemen (Schäfer, Bode 1999, S. 257 – 258).

## **5.1 Labordiagnostik**

Werte, die Aufschluss auf eine alkoholische Leberzirrhose geben sind die Gammaglutamyltransferase (Gamma-GT), das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) und das kohlenhydratdefiziente Transferrin (CDT). Eine deutliche Erhöhung der Gamma-GT zeigt sich im Stadium der Alkoholfettleber und in allen Stadien der Alkoholhepatitis. Jedoch kann eine Erhöhung auch auf andere Erkrankungen der Leber und Gallenwege hinweisen. Das MCV weist bei 40-60% der Patienten und Patientinnen mit Alkoholabusus eine Erhöhung auf, als wichtigste Messgröße wird jedoch das CDT herangezogen (Schäfer, Bode 1999, S. 259). Die Glykosylierung von Transferrin wird durch den vom Alkoholabbau entstehenden Acetaldehyd gehemmt. Dadurch kommt es zur Entstehung des CDT, welches erhöht ist, wenn an mehr als sieben Tagen >50-80 Gramm Alkohol täglich konsumiert werden. Weitere Ursachen für die Erhöhung des CDTs können eine schwere Leberinsuffizienz, Schwangerschaft oder angeborene Transferrin-Varianten sein (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 702).

Patienten und Patientinnen mit einer Alkoholfettleber weisen erhöhte Werte bei der Aktivität der Transaminasen auf, eine Hyperbilirubinämie und erhöhte Triglyzeridwerte. Eine erhöhte Harnsäure- und Cholesterinkonzentration werden als Folgen einer Alkoholfettleber aber nicht als Hinweis gesehen. Bei der Alkoholhepatitis finden sich erhöhte Glutamatdehydrogenase-Werte und erhöhte Bilirubin-Werte. Abhängig vom Stadium der Lebererkrankung sind die Proteinkonzentrationen vermindert, vor allem das in der Leber synthetisierte Prothrombin sowie andere Gerinnungsfaktoren (Schäfer, Bode 1999, S. 260).

## 5.2 Sonographie

Wenn ein Verdacht auf eine alkoholinduzierte Lebererkrankung vorliegt, unterstützt die Sonographie die weitere Diagnostik. Die Sonographie zählt zu den bildgebenden Verfahren. Bei Patienten und Patientinnen mit einer Fettleber bemerkt man eine gesteigerte Echogenität des Leberparenchyms. Die Übergänge von der Fettleber bis hin zur Zirrhose können sonographisch nicht festgestellt werden. Hingegen können Veränderungen des portalen Gefäßsystems mittels dieses Verfahrens diagnostiziert werden. Unterschieden wird ein verstärkt gewundener Verlauf, ein Kalibersprung vom Portalstamm zu den Ästen und Kollateralenbildung. Zu den Form- und Strukturänderungen zählen der vergrößerte Lobus caudatus und wellige oder polyzyklische Konturen der Leber. Die Abgrenzung zu Zirrhosen anderer Ätiologie ist schwierig, trotz der erhöhten Echogenität bei vermehrter Fetteinlagerung.

Die Sonographie wird auch zur Erkennung eines hepatozellulären Karzinoms genutzt. Anfangs ist durch die Strukturänderung und die multilokuläre Entstehung das hepatozelluläre Karzinom schwer erkennbar. Bei einer Alkoholzirrhose sollten im Abstand von einem Jahr Kontrolluntersuchungen gemacht werden um ein frühzeitiges Erkennen eines hepatozellulären Karzinoms zu gewährleisten, was jedoch keinen großen Nutzen bezogen auf eine längere Überlebenszeit hat. Wenn die Alpha-Fetoprotein-Konzentration erhöht ist, sollten die Kontrolluntersuchungen alle vier bis sechs Monate stattfinden (Schäfer, Bode 1999, S. 261).

## 5.3 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie gibt Aufschluss über das Ausmaß der alkoholinduzierten Leberschädigung. Meist zeigt nur der histologische Befund ob es sich um eine Alkoholhepatitis oder Alkoholfettleber, bzw. ob es sich um eine Fibrose oder einen zirrhotischen Umbau handelt. Auch bei nicht-alkoholischen Erkrankungen der Leber, wie einer Virushepatitis gibt die Leberbiopsie Aufschluss darüber (Schäfer, Bode 1999, S. 261 – 262).

## 5.4 Klassifikationssysteme

*„Vorhersagemodelle eignen sich zur Abschätzung des Schweregrades einer Erkrankung sowie der damit verbundenen Mortalität und dienen als Entscheidungshilfe in Bezug auf bestimmte medizinische Interventionen. Diese Modelle werden unter Anwendung*

*analytischer Methoden entwickelt, mit denen sich die Auswirkungen der relevanten Variablen (z.B. Laborwerte) auf bestimmte Endpunkte, wie beispielsweise Tod, feststellen lassen. In der medizinischen Betreuung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kommen zwei Modelle verbreitet zum Einsatz: der Child-Pugh-Score und der erst unlängst beschriebene MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease).“ (Strahl, Maier 2006, S. 1275)*

#### 5.4.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score (siehe Abbildung 5) wurde aus der Child-Turcotte-Klassifikation entwickelt. Die Child-Turcotte-Klassifikation wurde zur Risikoabschätzung von Patienten und Patientinnen vor portokavalen Shuntoperationen verwendet. Dabei wurden Faktoren wie Serumalbumin, Bilirubin, Ausmaß des Aszites und der hepatischen Enzephalopathie, sowie der Ernährungszustand erhoben. Daraus bildeten sich drei verschiedene Gruppen mit zunehmendem Schweregrad. Im Jahre 1973 modifizierte man die Child-Turcotte-Klassifikation zum Child-Pugh-Score, indem man den Parameter „Ernährungszustand“ durch „Prothrombinzeit“ ersetzte und ein Punktesystem einführte, um eine genaue Zugehörigkeit zu den Gruppen zu definieren. Dieses Klassifikationssystem gewann in den Jahren an Beliebtheit und ist der klassische Prognosescore für Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose (Strahl, Maier 2006, S. 1276).

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	I-II <sup>o</sup>	III-IV <sup>o</sup>
Aszites	kein	leicht	mittel
Bilirubin (mg/dl)	< 2.0	2.0–3.0	> 3.0
Albumin (g/dl)	> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
Quick-Wert (%)	> 70	40–70	< 40
A: 5–6 Punkte; B: 7–9 Punkte; C: 10–15 Punkte			

Abbildung 5: Child-Pugh-Score (Strahl, Maier 2006, S. 1276)

*„So haben insbesondere multivariante Analysen den unabhängigen prognostischen Wert diese Scores im Zusammenhang mit Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatozellulärem Karzinom, äthyltoxischer Leberzirrhose, PSC<sup>1</sup>, PBC<sup>2</sup> und Budd-Chiari-Syndrom bestätigt. Darüber hinaus bildete er die Grundlage für das Management der Allokation von*

<sup>1</sup> Primär sklerosierenden Cholangitis

<sup>2</sup> primär biliäre Zirrhose

*Spenderlebern für Patienten auf der Transplantations-Warteliste.*“ (Strahl, Maier 2006, S. 1276)

Einschränkungen gibt es im Bereich der Parameter, da diese nicht alle unabhängig voneinander betrachtet werden können. Albumin korreliert mit der Prothrombinzeit als Lebersyntheseparameter. Weiters sind die Beurteilung der Aszitesmenge und die Einschätzung der Enzephalopathie eine subjektive Interpretation. Der Child-Pugh-Score zeigt keinen linearen Anstieg des Schweregrades und des Mortalitätsrisikos von Stadium A bis C. Das bedeutet, dass eine Person mit einem Bilirubin-Wert von 5 mg/dl und eine Person mit einem Bilirubin-Wert von 25 mg/dl in dasselbe Stadium eingeordnet werden. Die Gewichtung der Parameter ist eine weitere Einschränkung, da es somit zu einer Über- oder Unterbewertung ihres tatsächlichen Einflusses kommt (Strahl, Maier 2006, S. 1276).

#### 5.4.2 MELD-Score

Der MELD-Score – demonstriert in Abbildung 6 – entstand aus dem ursprünglichen Mayo-TIPS<sup>3</sup>-Modell, das im Jahre 2000 entwickelt wurde. Dabei handelte es sich um die Prognose des dreimonatigen Überlebens von Patienten und Patientinnen mit einer Leberzirrhose vor einer TIPS-Implantation. Die vier Parameter waren Bilirubin, Gerinnung (INR), Kreatinin und die Ätiologie der Leberzirrhose. Nach kleinen Änderungen wurde es zum „*Model for End-Stage Liver Disease*“, genannt MELD-Score. Die einzelnen Parameter werden in eine Formel eingegeben, die dann einen individuellen Risikowert berechnen. Somit konnte auch herausgefunden werden, dass die Ätiologie der Lebererkrankung, individuelle Komplikationen der portalen Hypertonie und der Body-Mass-Index keinerlei Zusammenhang mit der Prognosequalität zeigen (Strahl, Maier 2006, S. 1277).

MELD	< 9	10–19	20–29	30–39	> 40
Stationäre Therapie bei dekomp. Leberzirrhose	4% (6/148)	27% (28/103)	76% (16/21)	83% (5/6)	100% (4/4)
Ambulant behandelte nichtcholestat. Zirrhose	2% (5/213)	5.6% (14/248)	50% (15/30)	–	–
Ambulant behandelte PBC	1% (3/308)	13% (2/16)	0% (0/2)	–	–
Histor. Kontrollgruppe (Leberzirrhose allg.)	8% (55/711)	26% (90/344)	56% (47/84)	66% (23/35)	100% (5/5)

Abbildung 6: 3-Monats-Mortalität nach MELD-Score (Strahl, Maier 2006, S. 1277)

<sup>3</sup> transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt: werden bei Pfortaderhochdruck eingesetzt und verhindern, dass ein gewisser Teil des Blutfluss von der Pfortader nicht in die Leber, sondern in den Blutkreislauf gelangt.

„ $MELD = 3,8 * \log e(\text{bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 * \log e(\text{INR}) + 9,6 * \log e(\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 6,4$ .“ (Strahl, Maier 2006, S. 1277)

Seit Februar 2002 wurde der MELD-Score in den USA für Lebertransplantationen verwendet, um Patienten und Patientinnen, die an schwereren Lebererkrankungen leiden (das heißt aufgrund der höheren medizinischen Dringlichkeit) in die Warteliste nach oben zu reihen. Damit ergab sich ein nicht signifikanter Rückgang der Todesfälle um 3,5%.

Aus Studien zeigte sich eine signifikant bessere Korrelation der MELD-Klassifikation mit dem Mortalitätsrisiko bei Patienten und Patientinnen mit Alkoholhepatitis, Ösophagusvarizenblutung, hepatorenalem Syndrom, Leberzirrhose, bevorstehender Cholezystektomie, Retransplantation der Leber und akutem Leberversagen. Weitere Versuche werden noch unternommen, um die prädiktive Genauigkeit des MELD-Scores zu optimieren.

Aufgrund eines niedrigen MELD-Scores bei Patienten und Patientinnen mit dekompensierter Leberzirrhose und infolge einer Hyponatriämie zeigt sich eine erhöhte Mortalität; weswegen das Serum-Natrium in den MELD-Score miteinbezogen wurde (Strahl, Maier 2006, S. 1277 – 1278). *„In der Studie von Ruf et al. konnte gezeigt werden, dass die Aufnahme des Serum-Natriums in den MELD-Score die prädiktive Genauigkeit in Bezug auf die kurzfristige Wartelistenmortalität innerhalb von drei Monaten bei einer Subgruppe von Patienten mit Aszites signifikant steigern konnte.“* (Strahl, Maier 2006, S. 1278). Die Hyponatriämie ist ein sensitiver und frühzeitiger Parameter im Vergleich zur Kreatinin-Konzentration für eine renale und hämodynamische Dysfunktion. Wenn dieses Ergebnis durch weitere Studien bestätigt wird, könnte die Natriumkonzentration ein Teil der Formel des MELD-Scores werden.

Patienten und Patientinnen mit hepatozellulärem Karzinom haben durch eine Lebertransplantation eine gute onkologische Prognose. In den USA wurden im Jahre 2002 Personen mit hepatozellulärem Karzinom bevorzugt, da sie Bonuspunkte nach Tumorstadium erhielten, und somit in der Warteliste nach oben rückten. Patienten und Patientinnen im Stadium I erhielten einen MELD-Score von 24, Patienten und Patientinnen im Stadium II einen MELD-Score von 29. Personen, die innerhalb der dreimonatigen Frist nicht transplantiert wurden, erhielten vierteljährlich Bonuspunkte. Dabei erhielten 86 bzw. 91% der Patienten und Patientinnen mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium I bzw. im Stadium II eine Lebertransplantation innerhalb der dreimonatigen Frist. Jedoch kam es zum Anstieg von Fehldiagnosen, insbesondere im Stadium I, ohne Tumornachweis in der

explantierten Leber. Deshalb wurde im April 2003 das Punktesystem neu strukturiert und die Bonuspunkte für Stadium I und II wurden reduziert. Patienten und Patientinnen im Stadium I wurden auf 20 Punkte und Patienten und Patientinnen im Stadium II auf 24 Punkte herabgesetzt. Nach weiterer Modifikation wurden die Bonuspunkte für Stadium I völlig abgeschafft.

Patienten und Patientinnen mit einem hepatopulmonalen Syndrom haben ebenfalls eine schlechte Überlebensprognose. Als einzige Therapiemöglichkeit zählt hierbei die Lebertransplantation (Strahl, Maier 2006, S. 1278). *"Das hepatopulmonale Syndrom (HPS) ist definiert als Lungenfunktionsstörung bei Patienten mit Leberzirrhose bedingt durch eine Störung des pulmonalen Gasaustausches mit arterieller Hypoxämie infolge intrapulmonaler Gefässdilatation und Ausbildung arteriovenöser Shunts ohne zugrunde liegende kardiale oder pulmonale Erkrankungen."* (Strahl, Maier 2006, S. 1278)

In einer Studie von Swanson zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen mit hepatopulmonalem Syndrom nach einer Lebertransplantation ein 5-Jahres-Überleben von 76% hatten, im Gegensatz zu Patienten und Patientinnen die mit hepatopulmonalem Syndrom ohne Lebertransplantation ein 5-Jahres-Überleben von nur 23% hatten.

Einschränkungen gibt es auch im MELD-Score Modell. Es ist aus keiner Studie ersichtlich, inwiefern die Variablen ermittelt und in das MELD-Score Modell integriert wurden. Deshalb ist es möglich, dass diese empirisch ermittelt, jedoch gleichwertige objektive Variablen nicht miteinbezogen wurden. Variablen wie Kreatinin und Bilirubin sind zwar objektiv, jedoch können sie sich in klinischen Situationen verändern.

Der MELD-Score ist im Vergleich zum Child-Pugh-Score schwieriger anzuwenden, da der MELD-Score durch eine aufwändige Rechenarbeit zu ermitteln ist, wohingegen der Child-Pugh-Score ohne weitere Hilfsmittel anwendbar ist (Strahl, Maier 2006, S. 1278).

*"Die Vorteile des im Jahre 2001 eingeführten MELD-Scores bestehen insbesondere darin, dass er auf drei einfachen und objektiven Variablen beruht, welche keiner subjektiven Fehleinschätzung unterliegen und nur in geringem Masse durch äusserliche Faktoren beeinflusst werden können. Der MELD-Score hat sich in Zusammenhang mit dem Schweregrad einer Leberzirrhose als signifikanter Prädiktor für die kurzfristige Überlebenszeit von Patienten nach TIPS-Implantation sowie von Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation erwiesen."* (Strahl, Maier 2006, S. 1279)

## 6. THERAPIE

Alkoholismus kann Schädigungen in jedem Organ hervorrufen, es kommt zu Stoffwechselstörungen und Erkrankungen. Die Ernährung spielt hierbei eine wichtige Rolle, da eine fehlerhafte Ernährung einen Mangel an wichtigen Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen bewirkt und demnach die Komplexität von alkoholinduzierten Erkrankungen erhöht. Für die richtige Therapie einer alkoholinduzierten Leberzirrhose müssen funktionelle Störungen, Organerkrankungen, Verhaltensstörungen und psychosoziale Aspekte beachtet werden.

Die Prognose ist von wichtigen Einflussfaktoren wie dem Stadium der Lebererkrankung, der täglichen Alkoholdosis, dem Geschlecht, dem Alter und – wenn vorhanden – zusätzlichen Organerkrankungen abhängig (Bode, Schäfer 1999, S. 262). *„Bei fortgesetzten Alkoholabusus von über 100g/Tag ist bei Männern mit initialer Fettleber innerhalb von 4 Jahren in über 50% mit der Entwicklung einer Alkoholhepatitis und in etwa gleicher Größenordnung mit einem Übergang von einer Alkoholhepatitis ohne Zirrhose in einen kompletten zirrhotischen Umbau zu rechnen.“* (Bode, Schäfer 1999, S. 262 – 263).

In den ersten zwei Monaten ist die alkoholische Fettleber reversibel. Voraussetzung dafür ist eine Alkoholabstinenz, damit es wie bei der Alkoholhepatitis zu einer Rückbildung von entzündlichen und degenerativen Leberveränderungen kommt. Auch wenn es zum Umbau der Leberstruktur kommt, liegt die Prognose des Überlebens deutlich höher wenn eine völlige Alkoholabstinenz eingehalten wird. Bei aufgetretenen Folgeerkrankungen wie Aszites, Ösophagusvarizenblutung oder Ikterus (das entspricht einem Child-Pugh-Stadium von B oder C) gibt es trotz Abstinenz keine signifikante Verbesserung der Prognose. Alkoholabstinenz ist das oberste Therapieziel. Abhängige Trinker können ebenfalls eine langbleibende Abstinenz erreichen, wenn auch oft bei den Ärzten eine pessimistische Einstellung gegenüber dem Suchttrinker herrscht (Bode, Schäfer 1999, S. 263 – 264).

### 6.1 Ernährung

Die Ernährung sollte protein-, und vitaminreich, aber auch schmackhaft sein – solange keine Appetitlosigkeit vorliegt. Patienten und Patientinnen mit einer leichten oder mittelschweren Lebererkrankung sind eher übergewichtig, wohingegen Patienten und Patientinnen mit einer schweren Zirrhose oder im Endstadium einer Zirrhose eher eine Unterernährung aufweisen (Bode, Schäfer 1999, S. 264).

Der Ernährungszustand eines Alkoholikers oder einer Alkoholikerin ist durch eine primäre oder sekundäre Malnutrition gekennzeichnet. Bei schweren Alkoholikern spricht man von der primären Malnutrition, die sich durch eine verminderte Nahrungsaufnahme ausdrückt. Der Alkohol führt dem Körper den Hauptkalorienanteil zu, auf Kosten der Energieträger Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß (Stickel, Seitz et al. 2002, S.335). *„Unter sekundärer Malnutrition versteht man Mangelzustände bestimmter Makro- und Mikronährstoffe, die durch die Interaktion zwischen Alkohol mit den jeweiligen Nahrungsbestandteilen entstehen. Im Rahmen einer sekundären Malnutrition wird der Intermediärstoffwechsel zahlreicher Nahrungsbestandteile wie Fett, Kohlenhydrate, Proteine, Vitamine und Spurenelemente durch den Einfluss von Alkohol und seinem Metaboliten Azetaldehyd tiefgreifend beeinträchtigt.“* (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 335)

Eiweißmangelzustände sind bei Alkoholikern und Alkoholikerinnen meist ein Hinweis auf eine signifikante Häufung von Komplikationen, wie z. B. Infektionen. Aufgrund einer erhöhten Fettoxidationsrate und einer Insulinresistenz ist die Substratutilisation beschränkt. Dies bedeutet eine geringere Aufnahme von Glukose in die Skelettmuskulatur und folglich eine verminderte Glykogensynthese, welche bei 15 – 37% der Patienten und Patientinnen zu einem manifesten Diabetes mellitus führt.

Patienten und Patientinnen mit chronischem Alkoholismus weisen oftmals Vitaminmangelzustände auf. Zu den häufigsten Mangelzuständen zählen der Folatmangel, aber auch der Vitamin B2-, Vitamin B6-, Vitamin C- und Vitamin D-Mangel. Die Verbindung von Alkohol und Vitamin A löst einen Mangel an Retinoiden und Provitamin A aus und erhöht die Vitamin A-Toxizität. Auswirkungen auf die Zellregeneration, die antioxidative Kapazität und Zellmembranstabilität werden durch Zink-, Magnesium-, Kupfer- und Selenmangel ausgelöst. Deshalb ist eine ausreichende Ernährung von großer Wichtigkeit, um die Mängel auszugleichen. Ergebnisse von Studien belegten, dass eine drei bis vierwöchige intensivierete enterale Ernährung den schwer mangelernährten Alkoholiker günstig beeinflusst. Die Studie zeigt zwar keine signifikanten Ergebnisse, was jedoch auf die Therapiedauer und die kleine Patientenzahl zurückzuführen ist (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 335). *„Marchesini u. Mitarb. zeigten, dass sich oral supplementierte verzweigtkettige Aminosäuren im Vergleich zu einer Vergleichsdiät auf Kaseinbasis signifikant besser auf Stickstoffbilanz, Serumbilirubinwerte und portosystemische Enzephalopathie auswirken.“* (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 335) Die Wissenschaftler Hirsch, Bunout und DeLamaza konnten in einer Studie beweisen, dass eine

hochkalorische Diät die Infektionsgefahr bei Patienten und Patientinnen mit Alkoholzirrhose senkt.

Der Energiebedarf bei Alkoholikern und Alkoholikerinnen liegt bei 130% des Gesamtumsatzes, da sie morgens im Nüchternzustand 70% aller Kalorien in Form von Fett resorbieren. Im Gegensatz dazu werden bei einem normalen Menschen nur 40% resorbiert. Um dies zu verhindern ist es wichtig, bei Alkoholikern und Alkoholikerinnen die Nüchternzustände zu vermeiden. Deshalb sollten diese ein Abendessen, aber auch ein frühzeitiges Frühstück zu sich nehmen. Aus diesen Studien entstand eine Ernährungstabelle für Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Lebererkrankung (siehe Abbildung 7) (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 335).

Erkrankung/ Komplikation <sup>1</sup>	Ziel/Verhinderung	Kalorien (kcal/kg)	Eiweiß (g/kg)	KH (g/kg)	Fett (g/kg)	Flüssigkeit/ Elektrolyte	Vitamine/SE
Fettleber	Abstinenz, Progression	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Alkoholhepatitis	Katabolie, Enzephalopathie, Hypoglykämie, Entzündung	40	1,5–2,0	4,0–5,0	1,0–2,0	k.A.	Ausgleich von Mangelzuständen
Leberzirrhose ohne Fehlernährung	Malnutrition, Proteinkatabolismus	35	1,3–1,5	4,0–5,0	1,0–1,5		
Leberzirrhose mit Fehlernährung	Malnutrition, Dekompensation	35–40	1,5–2,0	3,0–4,0	2,0–2,5	2,0–2,5l/Tag	Vit. B-Kpl. Folat, Vit. C, K
Protein-Intoleranz	Rekompensation, Proteinkatabolismus	mind. 25	0,3–0,5 VKAS	2,5–3,5	1,0–1,5	2,0 Bilanz!	Vit. B-Kpl. Folat, Vit. B <sub>12</sub>
intrahepat. Cholestase	Besserung der Cholestase, Malnutrition				50% MCT-Fette		Vit. A, D, E, K
Aszites	Rekompensation/Infektion					1,0–1,5 Na-Bilanz!	

Abbildung 7: Ernährungstabelle für Patienten und Patientinnen mit alkoholischen Lebererkrankungen (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 336)

Die enterale Ernährung wird bevorzugt, da die parenterale Ernährung eine hohe Infektionsgefahr im Bereich des zentralen Venenkatheters mit sich bringt. Die parenterale Ernährung wird nur unter bestimmten Umständen verwendet, unter welchen keine enterale Ernährung möglich ist, wie beispielsweise bei portosystemischer Enzephalopathie. Meist ist aber die orale Nahrungszufuhr möglich, außer der Patient oder die Patientin kann die Mengen an Nahrung nicht aufnehmen. Deshalb gilt als Lösungsansatz die nasogastrale oder nasoenterale Sonde (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 335 – 336).

## 6.2 Medikamentöse Therapie

Eine Vielzahl von Medikamenten wurde in den letzten drei Jahrzehnten untersucht, um signifikante Ergebnisse und folglich eine positive Wirkung auf den Spontanverlauf alkoholbedingter Lebererkrankungen zu beeinflussen. Jedoch zeigt sich in den

Untersuchungen, dass die medikamentöse Behandlung von Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Zirrhose schwierig ist. Zu den Einflussfaktoren zählen die Abstinenz, die Schwere der alkoholinduzierten Lebererkrankung, Folgen, Komplikationen sowie die fehlende Compliance des Patienten oder der Patientin.

### 6.2.1 Silymarin

In einer Studie von Salmi und Sarna fand man heraus, dass Silymarin die Transaminasen senkt und den histologischen Befund verbessert. Jedoch wurde der Alkoholkonsum nicht in die Studie miteinbezogen, bzw. wurde nicht quantifiziert. Eine Studie von Ferenci zeigte, dass Silymarin eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A bewirkt, jedoch zeigte sich keine Wirkung bei Patienten und Patientinnen im Stadium B und C. Eine weitere Studie bei der 200 Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Leberzirrhose beteiligt waren, zeigte keinerlei positive Ergebnisse bezüglich Überlebenszeit, Komplikationsrate, Fibroseparameter und klinischem Befinden. Einschränkung in dieser Studie war der Behandlungsabbruch von mehreren Patienten und Patientinnen, welches den Faktor „Überlebenszeit“ stark beeinträchtigte. Signifikante Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich der Überlebenszeit bei Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Zirrhose und dem gleichzeitigen Vorhandensein der Erkrankung Hepatitis C (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 336 – 337).

### 6.2.2 Glukocorticoide

In der Pathogenese der Alkoholhepatitis spielen die neutrophilen Granulozyten eine wichtige Rolle. Steroide hemmen die Migration der neutrophilen Granulozyten, da sie eine inflammatorische und immunsuppressive Wirkung zeigen. Aus den Studien kann kein klares Ergebnis entnommen werden, da manche einen positiven Effekt und manche keinen Effekt zeigten. Jedoch zeigte sich bei Patienten und Patientinnen mit Alkoholhepatitis ein signifikanter Vorteil bezüglich der 30-Tages-Mortalität.

Deshalb gelten folgende Richtlinien für die Glukocorticoidtherapie:

- Die Glukocorticoidtherapie gilt nur für Patienten und Patientinnen mit einer alkoholischen Hepatitis, die eine hepatische Enzephalopathie oder einen Diskriminationsfaktor unter 32 aufweisen (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 337).  
„Diskriminationsfaktor [DF]:  $4,6 * (\text{Prothrombinzeit [PTZ]} - \text{Kontroll-PTZ [s]}) + \text{Bilir. (mg/dl)} > 32.$ “ (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 337).

- Patienten und Patientinnen, welche eine gastrointestinale Blutung oder eine Infektion haben, sollten keine Glukocorticoide erhalten.
- Trotz nachgewiesenem Vorteil bezüglich der 30-Tages-Mortalität versterben immer noch 61%, trotz der Behandlung mit Glukocorticoiden.
- Vor Beginn der Therapie mit Glukocorticoiden sollte eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung gemacht werden.
- Prednisolon sollte für die Behandlung eingesetzt werden.
- Berücksichtigt werden sollte, dass es auch zu Komplikationen wie Niereninsuffizienz kommen kann.

### 6.2.3 *Anabole Steroide*

Durch die stimulierende Wirkung auf Nukleinsäure- und Proteinsynthese von Hepatozyten durch anabole Steroide glaubte man an eine positive Wirkung bei Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Zirrhose. Auf diese Frage hin wurden drei Studien durchgeführt, welche eine solche Wirkung jedoch nicht nachwiesen. Es zeigte sich, dass es nur bei Patienten und Patientinnen mit einer mäßigen Alkoholhepatitis und einer ausreichenden Kalorienzufuhr zu einer Verbesserung der 6-Monats-Mortalität kam. Oxandrolon wurde über 30 Tage verabreicht. Jedoch zeigten weitere Auswertungen, dass eine intensiverte Ernährungstherapie mehr Nutzen bringt als die Wirkung von Oxandrolon (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 337).

### 6.2.4 *Cytochrom-P450 2E1-Inhibitoren*

Die Aufgaben des Cytochrom-P450 2E1, kurz CYP2E1, sind der Abbau von Alkohol und Retinoiden (das bedeutet die Metabolisierung von Alkohol in Acetaldehyd) und die Umwandlung von Ketonkörpern in Glukose beim Hungerstoffwechsel. CYP2E1 wirkt erst bei einem vermehrten Alkoholkonsum. Durch den Wirkstoff Chlormethiazol werden Inhibitoren eingesetzt, welche in der Folge zur Hemmung von CYP2E1 führen. Jedoch stellt Chlormethiazol keinen Wirkstoff für eine Langzeittherapie dar (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 337 – 338).

### 6.2.5 PPC (Polyenylphosphatidylcholin)

Lebererkrankungen mit alkoholischer Ursache schädigen sehr stark die Zellmembranen. Acetaldehyd bewirkt eine veränderte Methylierung von Membranphospholipiden. In einer Untersuchung zeigte sich, dass in Sojabohnen ungesättigte Phospholipide enthalten sind, welche eine Schädigung der Zellmembranen verhindern könnten (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 339). *„Überdies berichtete die Arbeitsgruppe von Lieber, dass PPC die Aktivierung und Proliferation der fibroplastischen hepatischen Sternzellen durch Alkohol hemmen, Kollagenasen aktivieren und sich günstig auf den durch Alkohol verursachten oxidativen Stress auswirken kann.“* (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 339). Es gibt wenige Untersuchungen über den Wirkstoff PPC, jedoch bewirkt er eine verbesserte Änderung der Laborparameter, der Komplikationsrate und der Histologie (Stickel, Seitz et al. 2002, S. 339).

## 6.3 Lebertransplantation (LT)

Die Organtransplantation ist ein international anerkanntes Therapieprinzip, welches zwar das Gesundheitsbudget stark in Anspruch nimmt, aber meist die einzige Lösung bei Leberzirrhose ist. Die Lebertransplantation ist bei Patienten und Patientinnen im zirrhotischen Stadium die einzige Lösung zur Gewinnung an Lebensqualität. Die erste Lebertransplantation wurde 1963 von Thomas Starzl in Denver durchgeführt, seitdem wurden 80.000 Transplantationen gemacht. Aus diesen Erfahrungen gibt es heute Verbesserungen in der chirurgischen Technik, der postoperativen Betreuung, der Immunsuppression und dem Management von Transplantationen. In Österreich gibt es etwa 150 Lebertransplantationen pro Jahr. Ziel einer LT ist es, die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität zu erhöhen. Patienten und Patientinnen mit alkoholischer Zirrhose müssen als Voraussetzung für eine LT sozial integriert sein, das bedeutet eine stabile Familien- und Berufssituation haben. Außerdem müssen sie in psychiatrischer Behandlung sein und in der Evaluierungs- und Wartephase abstinent werden. Die Liste der Kontraindikationen ist klein und auch unterschiedlich. Das maximale Lebensalter um eine LT durchzuführen liegt bei 70 Jahren, es gibt aber auch Ausnahmen, in der die Grenzen nach oben oder nach unten verschoben werden. Das Vorhandensein eines hepatozellulären Karzinoms oder einer Sepsis sind absolute Kontraindikationen und auch chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie oder koronare Herzerkrankung gelten als Operationsrisikofaktoren. Als chirurgische Kontraindikation gilt der Verschluss der Pfortader.

Das europäische Lebertransplantationsregister dokumentiert das 5-, bzw. 10-Jahres-Überleben der Patienten und Patientinnen. Die Auswertung von 1988 bis 2001 ergab ein 5-Jahres-Überleben von 69% und ein 10-Jahres-Überleben von 62%. In der Re-Transplantation liegt man europaweit bei 10,8%, da es oft in den ersten Tagen nach einer LT zum akuten Verschluss der Leberarterie oder zu einer primären Nichtfunktion kommt. Patienten und Patientinnen mit einer autoimmunen Hepatitis oder mit alkoholischer Leberzirrhose erreichen die besten Langzeitergebnisse nach einer LT.

Nach einer Lebertransplantation kommt es bei etwa 5% zu einer Dysfunktion des Organs. Dabei gibt es als Lösungsansatz nur mehr die Re-Transplantation. Bei einem langsamen Fortschreiten der Leberdysfunktion spielen meist andere Organdysfunktionsfaktoren, wie Niereninsuffizienz oder eine hohe Infektionsgefahr eine weitere Rolle. Vor allem Infektionen sind die Hauptursache für den Tod nach einer LT. Nachblutungen oder der Verschluss der Arteria hepatica sind in einer Inzidenz von 10-20% zu erwarten.

Zur Abstoßung der Leber kommt es bei 10-45% aller Fälle, welche meist asymptomatisch verlaufen und sich durch erhöhte Leberfunktionsparameter bemerkbar machen. Chronische Abstoßungen zeigen eine hohe Gefahr einer Re-Transplantation, jedoch wurden in den letzten Jahren verminderte chronische Abstoßungen aufgrund von neuen potenten Immunsuppressiva festgestellt.

Gallengangskomplikationen, wie Gallenlecks kommen bei 10-30% vor, sind aber nicht lebensbedrohlich, da sie erfolgreich therapierbar sind. Auch die Knochendichte reduziert sich. Schon vor der LT ist eine geringe Dichte bemerkbar, welche sich dann nach der Operation fortlaufend vermindert und im Weiteren oftmals zu Wirbelkörperbrüchen führen kann. Deshalb sollte eine Therapie mit Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonaten angeboten werden. Um die Gefahr eines Tumors zu vermeiden sollte der Patient oder die Patientin regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen wie Thoraxröntgen, PSA-Bestimmungen, urologische Untersuchungen, Mammographien und Koloskopien machen.

Der Bedarf an Lebertransplantationen steigt durch den Spendermangel und in weiterer Folge durch den Organmangel an. Auch die Wartezeiten für eine Transplantation haben sich in den letzten Jahren verlängert. An der Medizinischen Universität Innsbruck mussten Patienten und Patientinnen früher noch zirka 6 Monate auf ihre Spenderleber warten, heute beträgt die Wartezeit zirka 12-18 Monate. Aufgrund dieser Fakten nahm das Interesse an diesem Thema stark zu (Graziadei 2004, S. 47 – 52).

## 7. FAZIT

Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose haben eine schlechte Prognose. Sie klagen über Müdigkeit, Mattigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit. Die Ösophagusvarizenblutung wird als besonders schlimm geschildert. Patienten und Patientinnen mit einer alkoholischen Zirrhose gestehen sich erst im Endstadium ihre Krankheit ein. Durch das Erleben der Krankheit und das Überleben von Komplikationen, wie z. B. einer Ösophagusvarizenblutung fällt die Person in eine schwere psychische Krise, begleitet von einer aussichtslosen Diagnose und allgemeiner körperlicher Schwäche. Wird der Patient oder die Patientin mit seinem oder ihrem Problem stärker konfrontiert, ist auch die Bereitschaft zur Therapie erhöht. Wenn man weitere Schäden verhindern möchte, muss sich der Patient oder die Patientin strikt an die Alkoholkarenz halten. Eine absolute Alkoholabstinenz kann für solche Personen lebensrettend sein (Renz-Polster, Krautzig et al. 2008, S. 673). Deshalb zählen zu den wichtigsten therapeutischen Maßnahmen die Ernährung, die Pharmakotherapie und die Alkoholabstinenz (Bode, Schäfer 1999, S. 262).

Um die alkoholische Lebererkrankung bei Patienten und Patientinnen durch eine Anamnese zu bestätigen, sind sogenannte CAGE-Fragen von erheblichem Vorteil (Oneta 2004, S. 132). Zur weiterführenden Bestätigung einer Lebererkrankung durch Alkoholabusus sind Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gedächtnisstörungen, Übergewicht, Weißfleckung, Gefäßspinnen, Fingertremor usw. zu beachten (Schäfer, Bode 1999, S. 256 – 257). Zur Abklärung der Art und Ausprägung der Krankheit einerseits, andererseits auch um andere Funktionsstörungen zu diagnostizieren, können klinisch-chemische Untersuchungen durchgeführt werden (Schäfer, Bode 1999, S. 256). Das Labor gibt Aufschlüsse darüber, ob Gamma-GT, MCV oder CDT in der richtigen Konzentration vorhanden sind (Schäfer, Bode 1999, S. 259). Im Weiteren zählt die Sonografie als bildgebendes Verfahren zum wesentlichen Bestandteil der Untersuchung von alkoholischen Lebererkrankungen. Sie dient zur Diagnostik von Veränderungen des portalen Gefäßsystems, aber auch zur Erkennung eines hepatozellulären Karzinoms (Schäfer, Bode 1999, S. 261).

Klassifikationssysteme bei Leberzirrhose dienen der Abschätzung des Schweregrades einer Krankheit, und der damit verbundenen Mortalität. Die Wichtigkeit dieser Modelle besteht darin, dass diese als Entscheidungshilfe für bestimmte medizinische

Interventionen gelten (Strahl, Maier 2006, S. 1275).

Die Ernährung bei Patienten und Patientinnen mit alkoholinduzierter Lebererkrankung hängt vom Stadium der Erkrankung ab. Bei der leichten Alkoholhepatitis empfiehlt man eine eiweiß- und vitaminreiche Normalkost, wohingegen man bei der Alkoholzirrhose eine leichte, salzarme und eiweißarme Kost empfiehlt. Viele Medikamente wurden auf die positive Wirkung auf den Verlauf einer alkoholinduzierten Lebererkrankung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die medikamentöse Behandlung schwierig ist. In den Studien wurden oft wichtige Faktoren wie z.B. der Alkoholkonsum oder die Überlebenszeit nicht berücksichtigt und die Ergebnisse sind daher nicht glaubwürdig. Oft zeigten sich Wirkstoffe als signifikant wirksam, können jedoch nicht für die Langzeittherapie eingesetzt werden.

Resümierend kann gesagt werden, dass die alkoholische Leberzirrhose zu einer schweren Krankheit zählt und sowohl die richtige Diagnostik als auch die richtig eingesetzte Therapie wesentlich für den weiteren Verlauf und die Lebensqualität des Patienten oder der Patientin darstellt.

## LITERATURVERZEICHNIS

Bode J. C. (1999) Epidemiologie. In: Singer M. V., Teysse S. (Hg.) (1999) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 227 – 229.

Bode J. C., Schäfer C. (1999) Therapie. In: Singer M. V., Teysse S. (Hg.) (1999) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 262 – 266.

Bode J. C., Schäfer C. (2005) Therapie. In: Singer M. V., Teysse S. (Hg.) (2005) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 269 – 274.

Braun J., Dormann A. J. (2006) Klinikleitfaden Innere Medizin. 10. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, Jena.

Faller A., Schünke M. (2008) Der Körper des Menschen. 15. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Fritsch H. (2005) Verdauungssystem. In: Fritsch H., Kühnel W. (Hg.) (2005) Taschenatlas Anatomie Innere Organe. 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 141 – 226.

Graziadei I. (2004) „State of Art“: Lebertransplantation. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2 (3), Verlag für Medizin und Wirtschaft, Gablitz, S.47 – 52.

Hepanet (2012) Ätiologie der Leberzirrhose.

[www.leber-dialyse.de/lebererkrankungen/zirrhose](http://www.leber-dialyse.de/lebererkrankungen/zirrhose) (15. Oktober 2012).

Lippert H. (2011) Lehrbuch Anatomie. 8. Auflage. Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag, München.

Mutschler E., Schaible H.-G., Vaupel P. (2007) Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Lüllmann-Rauch R. (2006) Taschenlehrbuch Histologie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Oneta C. M. (2004) Pathogenese und Management der alkoholischen Lebererkrankung Teil 2: Diagnostik und Behandlung. Schweizerisches Medizin Forum 4, EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Muttenz, S. 131 – 137.

Pausch J., Rösch W. (2009) Teil F – Leber, Galle, Pankreas. In: Arastéh K., Baenkler H.-W. (2009) Duale Reihe Innere Medizin. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 573 – 661.

Renz-Polster H., Krautzig S., Braun J. (2008) Basislehrbuch Innere Medizin kompakt – greifbar – verständlich. 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, Jena.

Schäfer C., Bode J. C. (1999) Diagnostik alkoholischer Lebererkrankungen. In: Singer M. V., Teyssen S. (Hg.) (1999) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 256 – 262.

Stickel F., Seitz H. K., Hahn E. G., Schuppan D. (2002) Alkoholische Lebererkrankung – Etablierte und experimentelle Therapieansätze. Zeitschrift für Gastroenterologie 40, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 333 – 342.

Strahl S., Maier K.-P. (2006) Risikoklassifikation bei Leberzirrhose. Praxis 95, Verlag Hans Huber, Bern, S. 1275 – 1281.