

Organcheck bei Leberkranken

Extrahepatische Manifestationen bei Zirrhose und anderen hepatischen Erkrankungen

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, insbesondere mit fortgeschrittener Zirrhose, drohen auch Organschäden an anderer Stelle. In Gefahr sind vor allem das Gehirn, die Lunge, die Nieren und die Knochen. Wie diese extrahepatischen Manifestationen zustande kommen, wie man sie erkennt und wie man gegebenenfalls frühzeitig gegensteuern kann, erläuterten mehrere Referenten im Rahmen einer gastroenterologischen Seminarwoche. Im Folgenden sind die wichtigsten, für den Hausarzt relevanten Informationen zusammengefasst.

Bericht von der XI. Gastroenterologie-Seminarwoche, Titisee

VERA SEIFERT

Auswirkungen auf das Gehirn

Patienten mit akuten und chronischen Leberkrankheiten entwickeln nicht selten ein psychiatrisches Krankheitsbild, das als hepatische Enzephalopathie bezeichnet wird. In Abhängigkeit von der Symptomatik kann man vier Schweregrade definieren (Tabelle 1), die von Schlafstörungen über Lethargie und Desorientiertheit bis zur Bewusstlosigkeit reichen.

Gliaödem durch Ammoniak

Man geht heute davon aus, dass die hepatische Enzephalopathie durch ein Gliaödem ausgelöst wird, welches wiederum funktionelle Veränderungen der Astrozyten und damit Störungen der neuronalen Funktion nach sich zieht, wie Prof. Dr. med. Dieter Häussinger von der Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf erklärte. Für die beschriebenen Veränderungen sind toxische Effekte von Ammoniak verantwortlich. Dieser gelangt bei gestörter Leberfunktion vermehrt ins Blut, weil er nicht mehr in genügendem Masse abgebaut werden kann. Neben der Hyperammonämie können jedoch auch Benzodiazepine, Diuretika, inflammatorische Zytokine und eine Hyponatriämie zur Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) beitragen. Das erklärt, warum bestimmte Umstände, wie zum Beispiel Blutungen, Traumen, Infektionen oder Elektrolytengleichungen eine HE-Episode auslösen können.

Merksätze

- ❑ Die hepatische Enzephalopathie kann sich vollständig zurückbilden. Sie früh zu erkennen und zu behandeln, lohnt sich also.
- ❑ Typisch für ein hepatopulmonales Syndrom (HPS) ist die Zunahme der Dyspnoe bei aufrechter Körperhaltung (Platypnoe).

Flimmerfrequenz gibt Aufschluss

Wie kann man nun eine hepatische Enzephalopathie möglichst früh diagnostizieren? Ab dem Stadium III (Tabelle 1) ist der klinische Befund wegweisend, dann ist der Patient aber bereits ein Fall für die stationäre Behandlung. In früheren Stadien können psychometrische Testverfahren herangezogen werden, um die Beeinträchtigung der Gehirnfunktion nachzuweisen. Die Computerpsychometrie ist allerdings relativ aufwendig. Und der Zahlenverbindungstest hat, was den diagnostischen Wert angeht, enttäuscht, so Häussinger. Er plädierte für den Nachweis der kritischen Flimmerfrequenz. Der Patient schaut dabei in ein spezielles Gerät und erblickt ein helles hochfrequentes Licht, das er als Dauerlicht ohne Flimmern wahrnimmt. Dann wird die Frequenz langsam abgesenkt. Bei Gesunden liegt die Frequenz, bei der sie ein Flimmern wahrnehmen können, immer über 39 Hertz. Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie sinkt die kritische Flim-

Tabelle 1: **Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie (HE)**

Grad der Enzephalopathie	Bewusstseinslage	Intellekt	Verhalten	neuromuskuläre Störungen	Neuropsychometrie
Grad 0 (keine HE)	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nicht nachweisbar	unauffällig, CFF* > 39 Hz
Grad 0 (subklinische HE)	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nicht nachweisbar	pathologische Testresultate
Grad I	<ul style="list-style-type: none"> • Schlafstörung • Schläfrigkeit • Schläflosigkeit • Umkehrung des Schlaf-Wach-Rhythmus 	<ul style="list-style-type: none"> • verminderte Konzentration • verminderte Aufmerksamkeit • verminderte Reaktionsgeschwindigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • zunehmende Erschöpfung • Euphorie oder Depression • Geschwätzigkeit • Reizbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • gestörte Feinmotorik • feinschlägiges Fingerzittern • Schriftänderung 	<ul style="list-style-type: none"> • pathologische Testresultate • CFF < 39 Hz
Grad II	<ul style="list-style-type: none"> • Verlangsamung • starke Schläfrigkeit • träger Gedankenfluss • Lethargie 	<ul style="list-style-type: none"> • kein Zeitgefühl • Rechnen beeinträchtigt • Erinnerungslücken 	<ul style="list-style-type: none"> • Enthemmung • Persönlichkeitsänderung • Angst • Teilnahmslosigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Händezitterns • verwaschene Sprache • verminderte Reflexe • verstärkter Muskeltonus 	<ul style="list-style-type: none"> • pathologische Testresultate • CFF < 39 Hz
Grad III	<ul style="list-style-type: none"> • Desorientiertheit • stärkste Schläfrigkeit • Bewusstseinstäubung • Verwirrtheit • Bewegungslosigkeit, z.T. Erstarrungen 	<ul style="list-style-type: none"> • fortschreitende Erinnerungslücken (z.B. für Erkrankung) • Unfähigkeit zu Rechnen 	<ul style="list-style-type: none"> • Desorientiertheit (zeitlich und örtlich) • Wahnvorstellungen • Aggressionen 	<ul style="list-style-type: none"> • verstärkte Reflexe • Zunahme krankhafter Fremdreflexe • unwillkürliche rhythmische Augenbewegungen (Augenzittern) • Augenflattern • Muskelkrämpfe • fortschreitende Spastik 	keine psychometrischen bzw. computerpsychometrischen oder CFF-Untersuchungen durchführbar
Grad IV	Bewusstlosigkeit	keine Funktion	erloschen	<ul style="list-style-type: none"> • Pupillenerweiterung • Streckkrämpfe, Nackensteifigkeit • Erlöschen der Reflexe • Tonusverlust 	keine psychometrischen bzw. computerpsychometrischen oder CFF-Untersuchungen durchführbar

* CFF = kritische Flimmerfrequenz

merfrequenz mit zunehmendem Schweregrad immer weiter ab.

Therapie der HE

Die hepatische Enzephalopathie ist funktioneller Natur und kann sich vollständig zurückbilden. Sie frühzeitig zu erkennen und Gegenmassnahmen zu ergreifen, ist also durchaus lohnend. An erster Stelle dabei steht die konsequente Behandlung auslösender Faktoren (Infektionen, Medikamente, Traumen, Blutungen usw.).

Früher nahm man an, dass sich eine Eiweissrestriktion günstig auf das Krankheitsbild auswirken würde. Davon ist man inzwischen abgekommen, da eine proteinkatabole Situation die Infektabwehr beeinträchtigt und eine HE sogar eher fördert. Heute strebt man eine Ei-

weisszufuhr von mindestens 1 g/kg Körpergewicht/Tag an.

Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie der HE ist je nach Substanz mehr oder weniger gut belegt (Tabelle 2). Laktulose soll die Bildung von Ammoniak im Darm verhindern, die Effektivität ist aber nur für den Laktuloseeinkauf und nicht für die orale Form gesichert. Mit L-Ornithin-L-aspartat (Hepamerz®) erreicht man eine Ammoniakentgiftung. Die Substanz gehört zu den wenigen Medikamenten, deren Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen werden konnte, so Häussinger. Orale Präparate mit verzweigt-kettigen Aminosäuren können als Zusatznahrung bei Patienten mit Proteinintoleranz eingesetzt werden und konnten in mehreren Studien ihre Wirksamkeit belegen, was

bei parenteraler Gabe nicht so eindeutig der Fall ist. Der Einsatz von Probiotika (fermentierbare Fasern, Lactobazillus, Bifidobakterien) hat kürzlich in einer Studie die HE-Symptomatik eindrucksvoll verbessern können. Diese Option bedarf weiterer Untersuchungen.

Auswirkungen auf die Lunge

Macht sich bei Patienten mit Lebererkrankung eine Dyspnoe bemerkbar, kann es sich natürlich um eine kardiopulmonale Begleiterkrankung handeln. Schliesslich entwickeln Patienten aufgrund der oft bestehenden Kachexie nicht selten eine Pneumonie. Ein Aszites kann die Atemfunktion beeinträchtigen, oder es existiert eine Grunderkrankung, die Leber und Lunge gleichzeitig befällt

Tabelle 2: Therapieoptionen bei hepatischer Enzephalopathie (HE)

Wirksamkeit gesichert	Wirksamkeit unsicher	fehlender Wirksamkeitsnachweis
pflanzliches Eiweiss	Laktulose, oral	Lactobazillus
Laktuloseeinlauf	Neomycin	Levodopa
Ornithinaspartat	Metronidazol	Bromocriptin
Benzoat	Rifaximin	Ornithinoglutarat
orale verzweigt-kettige Aminosäuren	Zink	H.-p.-Eradikation
Transplantation	Flumazenil	
	parenterale verzweigt-kettige Aminosäuren	
	Probiotika	

Tabelle 3: Einteilung des hepatorenen Syndroms

Typ I (rasch fortschreitendes Nierenversagen < zwei Wochen)	Typ II (langsam fortschreitendes Nierenversagen)
≥ zweifacher Anstieg des Serumkreatinins auf > 2,5 mg/100 ml oder 50 % Reduktion der Kreatininclearance auf < 20 ml/min	Serumkreatinin > 1,5 mg/100 ml oder Kreatininclearance < 40 ml/min

(z.B. Mukoviszidose, alpha1-Antitrypsinmangel). Ist all dies ausgeschlossen, gilt es, nach zwei Störungen gezielt zu fahnden:

1. nach dem hepatopulmonalen Syndrom (HPS)
2. nach der portopulmonalen Hypertonie (POPH).

Hepatopulmonales Syndrom

An einem HPS leiden bis zu 30 Prozent der Patienten mit Lebererkrankung, wie Dr. med. Matthias Dollinger, Klinik für Innere Medizin I, Universität Halle-Wittenberg, erklärte. Es ist gekennzeichnet durch Gefässerweiterungen in der Lunge sowie arterio-venöse Kurzschlüsse. Mit zunehmender Ausprägung der Veränderungen gelangt immer mehr gemischt-venöses Blut ohne Oxygenierung in die Pulmonalvenen. Vermutlich gibt es einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen portaler Hypertension, die Voraussetzung ist für die Diagnose eines HPS, und den Gefässerweiterungen in der Lunge.

Typisch für ein HPS ist die Platypnoe (Zunahme der Dyspnoe bei aufrechter Körperhaltung). Hinweise für eine fortgeschrittene Hypoxämie sind Spider naevi, Trommelschlägelfinger und eine periphere Zyanose. Als Screeningtest eignet sich die Pulsoxymetrie. Liegt die Sauerstoffsättigung unter 97 Prozent, ist eine arterielle Blutgasanalyse fällig. Therapeutisch kommen als symptomatische Behandlung die kontinuierliche Sauerstoffgabe und zur Reduktion der portalen Hypertension die Anlage eines transjugulären intrahepatischen Shunts (TIPS) infrage. Die Therapie der Wahl stellt jedoch die Lebertransplantation dar.

Portopulmonale Hypertonie

Diese Störung ist definiert durch einen erhöhten mittleren pulmonal-arteriellen Druck bei gleichzeitig vorliegender portaler Hypertension. Die kleinen Lungenarterien weisen dabei Veränderungen auf, die denen bei primärer pulmonaler Hypertonie ähneln. Als Ursache vermutet man vermehrte Scherkräfte an den

Gefäßwänden durch das vermehrte Blutvolumen. Die Patienten sind oft asymptomatisch oder leiden an Belastungsdyspnoe. Müdigkeit, Thoraxschmerzen oder Synkopen weisen bereits auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Bei entsprechendem Verdacht hilft eine Doppler-Echokardiografie und gegebenenfalls ein Rechtsherzkatheter weiter. Auch für die POPH gilt: Die Lebertransplantation stellt die einzig kurative Therapieoption dar.

Auswirkungen auf die Niere

Störungen der Nierenfunktion bei Leberkranken entwickeln sich aufgrund unterschiedlicher Mechanismen. Die häufigste Ursache ist die prärenale Niereninsuffizienz. Durch das verminderte zentral-effektive Blutvolumen kommt es gegenregulatorisch zur Retention von Natrium und Wasser sowie zur Vasokonstriktion. Um die Nierenfunktion nicht noch weiter zu beeinträchtigen, sollte man also aufpassen, dass man bei therapeutischen Massnahmen das Plasmavolumen nicht zu rasch vermindert, wie Prof. Dr. med. A.L. Gerbes, Medizinische Klinik II des Klinikums München-Grosshadern, erklärte. Gemeint sind zum Beispiel eine vorsichtige Diurese und die Gabe von Plasmaexpandern nach grossvolumiger Aszitespunktion (mindestens 6 g Albumin pro Liter Aszites).

Funktions- oder Organstörung?

Ausserdem kann es im Rahmen von Sepsis oder Schock zu einer tubulären

Tabelle 4: Risikofaktoren für die Entwicklung einer hepatischen Osteopathie

- chronische Leberkrankheiten
- Cholestase
- höheres Alter
- niedriger BMI (< 20 kg/m²)
- Zirrrose nach chronischer Virushepatitis
- Alkoholzirrrose
- primär biliäre Zirrrose
- primär sklerosierende Cholangitis

Nekrose kommen, die sich durch Untersuchung von Urin und Urinsediment (Epithelien, Zylinder, Mikroglobuline) nachweisen lässt. Sind bei einem nachweisbaren Nierenversagen eines Leberkranken weder Schocksymptome, bakterielle Infektionen noch nephrotoxische Medikamente eruierbar und auch kein Volumenmangel vorhanden, handelt es sich definitionsgemäss um ein hepatorenales Syndrom (*Tabelle 3*). Dessen Prognose ist äusserst schlecht. Im Stadium I beträgt die Letalität innerhalb von zwei Monaten über 90 Prozent, im Stadium II überleben die Patienten im Schnitt sieben bis neun Monate. Die Gabe von Albumin und Antibiotika kann die Prognose verbessern. Die beste therapeutische Option ist jedoch die Lebertransplantation.

Auswirkungen auf das Skelettsystem

Die häufigste Osteopathie bei Patienten mit Lebererkrankungen ist die Osteoporose. Wie es dazu kommt, ist bis heute noch nicht vollständig geklärt, wie Prof. Dr. med. U. Leuschner vom internistischen Facharztzentrum in Frankfurt/

Main sagte. Wahrscheinlich spielen mehrere Faktoren eine Rolle. So hemmt zum Beispiel das bei Cholestase retinierte Bilirubin die Osteoblastenproliferation. Und der Östrogenmangel sorgt für einen Knochenabbau. Risikofaktoren für eine hepatische Osteopathie sind in *Tabelle 4* aufgeführt.

Wann Knochendichte bestimmen?

Denken sollte man an eine hepatische Osteoporose, wenn ein Leberkranker über Rückenschmerzen, zunehmende Bewegungseinschränkung und Gelenksbeschwerden klagt. Die verlässlichste Methode zum Nachweis einer Osteoporose ist die Bestimmung der Knochendichte (DXA-Messung). Leuschner empfiehlt diese Untersuchung bei:

- *Patienten mit bekannten Frakturen*
- *postmenopausalen Frauen*
- *Patienten, die eine Langzeitsteroidtherapie (mehr als drei Monate) benötigen*
- *der Erstdiagnose einer primär biliären Zirrhose (PBC)*
- *anderen Zirrhotikern und*
- *vor einer Lebertransplantation.*

Der letzte Punkt ist deshalb wichtig, weil in einigen Studien gezeigt wurde, dass

nach einer Lebertransplantation mit einem erhöhten Frakturrisiko gerechnet werden muss. Spontanfrakturen werden bei bis zu 30 Prozent der Operierten beobachtet, meist im ersten Jahr nach dem Eingriff.

Therapeutisch genügen in der Frühphase der Osteoporose eine ausgewogene Ernährung sowie regelmässige Bewegung im Freien. Bei deutlich erniedrigter Knochendichte empfiehlt Leuschner die Kombination aus 25-OH-Vitamin-D₂ und D₃ und Kalzium. Bei älteren Frauen können Östrogene die Knochendichte positiv beeinflussen. Bisphosphonate eignen sich besonders für Patienten unter Steroidtherapie oder nach bereits eingetretenen Frakturen. Eine Therapie mit Raloxifen oder Parathormon sollte in Abstimmung mit einem Spezialisten erfolgen. ■

Vera Seifert

Dieser Bericht erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 11/2006. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.