114 Entwicklung und Funktion

M. Becker

Funktionelle Anatomie der Leber. Der durch die hepatische Mikrozirkulation definierte Leberazinus ist die funktionelle Einheit der Leber. Der Austausch von gelösten Bestandteilen zwischen dem Blut und den Hepatozyten folgt einem Gradienten zwischen dem Portalfeld und der Zentralvene (Abb. 114.1). Zone 1 stellt die Hepatozyten dar, die der Zentralachse am nächsten sind, Zone 2 die intermediäre Region des Azinus, und Zone 3 ist die Region, in der die Hepatozyten am weitesten von ihrer afferenten Blutversorgung entfernt sind. Die Differenzierung der Parenchymfunktionen in Zonen ist bei der Geburt nicht vollständig. So ist bei Neugeborenen die Gallensäurenaufnahme im Azinus vermindert, so daß der Konzentrationsgradient zwischen Zone 1 und 3 nicht erreicht wird. Auch die hepatische Zonierung für den Kohlenhydratstoffwechsel tritt erst nach der Geburt ein. Die Entwicklung einer funktionellen Heterogenität der Zonen nach der Geburt ist teilweise auf die veränderte Leberdurchblutung nach der Geburt zurückzuführen.

Vorbemerkungen zur Leberfunktion. Die Beurteilung der Leberfunktionen ist im Kindesalter noch weitaus komplexer als bei Erwachsenen. Folgende Faktoren sind für Unterschiede in der Leberfunktion bei Säuglingen, älteren Kindern bzw. Erwachsenen verantwortlich:

- Reifung von Enzymaktivitäten, Rezeptoren und Transportsystemen,
- unterschiedliche Stoffwechselwege,
- Abnahme der relativen Leberzellmasse (von etwa 3,5% bei Säuglingen auf etwa 2,5% bei Adoleszenten),
- höhere Leberdurchblutung im Säuglingsalter,
- Abhängigkeit von der Art und Häufigkeit der Nahrungsaufnahme.

Das Anfordern von Multitest- bzw. organ- oder krankheitsbezogenen Testprofilen erzeugt insbesondere bei Lebertests weltweit erhebliche Laborkosten. Diese Kosten, aber auch unmittelbare Folgen für den Patienten, entstehen durch das Anfordern der falschen Tests, aber auch durch Unkenntnis der großen Spanne des Normalbereichs, besonders während der Säuglingszeit. Häufig geben Labors auch ausschließlich Referenzwerte für Erwachsene an. Die Quellen für viele dieser Tests sind bis zu 30 Jahre alt. Während dieser Zeit wurden viele Testbedingungen geändert bzw. international standardisiert, ohne daß erneut Referenzwerte für Kinder erstellt wurden. Auch ethnische Unterschiede wurden meist nicht berücksichtigt.

Leberfunktionstests reflektieren Teilfunktionen eines komplexen Organsystems wie Synthese, Katabolismus, Biotransformation, Elimination von Substanzen aus dem Blut und Exkretion von Stoffwechselprodukten in das Blut bzw. die Galle. Erst bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung sind alle Teilfunktionen in meist unterschiedlichem Ausmaß vermindert. Die Auswahl eines Tests muß sich an seiner Eignung für spezielle Fragestellungen orientieren. Solche Fragestellungen sind:

- Ausmaß eines Leberzellschadens bzw. einer -nekrose,
- Cholestase,
- Syntheseleistung,
- Leberdurchblutung,
- Bestimmung der funktionellen Leberzellmasse,
- Fibrosegrad,
- Prognose,
- Therapieüberwachung.

Die Einteilung von Tests zur Evaluation von Leberkrankheiten bleibt willkürlich, da bei vielen Leberkrankheiten mehrere Teilfunktionen beeinträchtigt sind.

Klinisch-chemische oder statische Leberfunktionstests reflektieren über lange Zeit nicht den Schweregrad einer Leberkrankheit, da die Leber über eine hohe Kompensationskapazität verfügt (Tabelle 114.1). Außerdem sind viele dieser endogenen Parameter von extrahepatischen Einflüssen abhängig. Für die Kombination aus klinischen Befunden und statischen Labortests, die Scores (z. B. Child-Pugh-Klassifika-

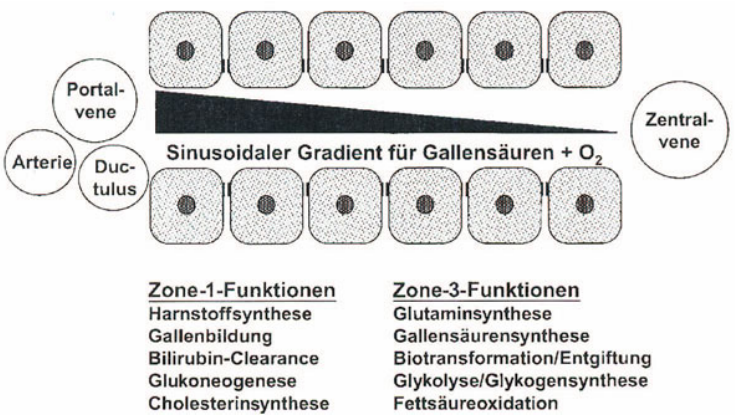

Abb. 114.1. Funktionelle Organisation des Leberazinus. (Mod. nach Rappaport et al. 1993)

M. J. Lentze et al. (eds.), *Pädiatrie*
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001

Tabelle 114.1. Biochemische (statische) Marker der Leberfunktion

Funktion bzw. Störung	Marker
Hepatozelluläre Zytolyse	Aminotransferasen, Glutathion-S-Transferase, Glutamatdehydrogenase etc.
Exkretion/Cholestase	Bilirubin, Gallensäuren, γ-Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase
Synthese	Albumin, Gerinnungsfaktoren, Pseudocholinesterase, Aminosäuren, Lipide und Lipoproteine
Fibrose	Kollagene und Prokollagene, Laminin, TIMP-1, Hyaluronat
Krankheitsspezifische Marker	Virusmarker, α-1-Antitrypsin, Zäruloplasmin, Ferritin, α-1-Fetoprotein, Autoantikörper etc.

tion; Malatack-Score), ist zwar ein prognostischer Wert nachgewiesen, die Raster sind jedoch weit gefaßt. Prognostische Aussagen können daher nur über einen kurzen Zeitraum gemacht werden. Ferner haben die gleichen Stadien in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Leberkrankheit sehr unterschiedliche prognostische Bedeutung. Seit vielen Jahrzehnten werden daher dynamische bzw. quantitative Funktionstests gesucht, die den Grad der aktuellen Leberfunktionsstörung reflektieren und gleichzeitig eine hohe prognostische Aussagekraft haben (Tabelle 114.2). Dynamische bzw. quantitative Funktionstests basieren auf der quantitativen Messung der hepatischen Elimination von Test- bzw. Fremdsubstanzen (Xenobiotika). Bei Substanzen, die eine hohe hepatische Clearance aufweisen, kann indirekt eine Aussage über den Blutfluß gemacht werden, solche mit einer niedrigen Clearance reflektieren die metabolische Kapazität (Tabelle 114.3). Mit diesen dynamischen Leberfunktionstests lassen sich einerseits Einzelfunktionen prüfen, z. B. Enzymaktivitäten (Cytochrom P450, Galaktokinase etc.), andererseits kann man bei einigen Xenobiotika davon ausgehen, daß eine Messung der Partialfunktion die integrierte Gesamtleberfunktion widerspiegelt. Die Abnahme der Netto-Enzymaktivität kann im Verlauf einer Leberkrankheit entweder durch eine Reduktion der Zellzahl (Hypothese der intakten Zelle) oder durch eine Verminderung der Enzymmenge pro Zelle (Hypothese der kranken Zelle) erfolgen. Die ideale Testsubstanz sollte ausschließlich in der Leber metabolisiert werden, sie muß sicher sein, wenigen genetischen oder Umwelteinflüssen unterliegen, eine einfache Kinetik aufweisen und leicht meßbar sein (Tabelle 114.4).

Tabelle 114.2. Dynamische Leberfunktionstests

Funktion	Test
Biotransformation/ Entgiftung	^{13}C-Aminopyrin-Atemtest, MEGX-Test, [^{15}N]-Methacetin-Urintest, ^{13}C-Coffein-Atemtest oder Coffein-Speicheltest
Funktionelle Leberzellmasse	Galaktoseeliminationskapazität bzw. ^{13}C-Galaktose-Atemtest
Leberdurchblutung	Indocyaningrün-Clearance

Obwohl die meisten dynamischen Leberfunktionstests schon lange angewendet werden, sind sie häufig nicht validiert oder standardisiert. Atemtests mit stabilen Isotopen stellen eine für Kinder sehr geeignete Methode dar, da sie nicht invasiv und daher häufig wiederholbar sind. Sie sind in ihrer Durchführung einfach, setzen aber eine aufwendige Analytik voraus. Für die Anwendung von dynamischen Leberfunktionstests gelten für Kinder folgende Einschränkungen:

- Für die meisten Tests gibt es keine alters- und geschlechtsbezogenen Referenzwerte.
- Wegen der großen interindividuellen Schwankungsbreite der Ergebnisse hat eine Einzelbestimmung häufig nur eine geringe Aussagekraft, während wiederholte Bestimmungen eine Dynamik der Leberfunktion erkennen lassen.

Leberfunktionstests mit stabilen Isotopen. $^{13}CO_2$-Atemtests werden bevorzugt bei Kindern angewendet, da sie mit nichtradioaktiven Testsubstanzen und einer nichtinvasiven Probengewinnung durchgeführt werden. Bei einem $^{13}CO_2$-Atem-

	Hepatozelluläre Aufnahme	Hepatozelluläre Biotransformation und Metabolismus	Exkretion
Beteiligte Faktoren	Leberdurchblutung Hepatozelluläre Aufnahme Leberzellmasse	Speicherkapazität Enzymaktivität Leberzellmasse	Exkretorische Kapazität Gallenfluß Hepatofugaler Blutfluß
Test	ICG, niedrig dosiert Galaktose, niedrig dosiert Lidocain (MEGX)	ICG, hoch dosiert Galaktose, hoch dosiert Lidocain (MEGX) Aminopyrin Methacetin Coffein	(Bromsulphthalein)

Tabelle 114.3. Schema für die hepatische Clearance von Xenobiotika, die zur dynamischen Leberfunktionsprüfung eingesetzt werden. (Nach Rabe u. Whitington 1994)

ICG Indocyaningrün

Substanz	Test	Kinetik	Interaktionen	Genetische Einflüsse	Sicherheit
Aminopyrin	^{13}C-AT	Komplex	+++	+	+
Methacetin	^{13}C-AT, ^{15}N-Urin	Komplex	+++	+	+
Coffein	^{13}C-AT, Speichel	Komplex	+++	–	+
Lidocain	i.v.	Komplex	+++	+	±
Galaktose	^{13}C-AT, i.v.	Einfach	+	–	+
Indocyaningrün	i.v.	Einfach	+	–	+

Tabelle 114.4. Merkmale der gebräuchlichsten dynamischen Leberfunktionstests

^{13}C-AT ^{13}C-Atemtest; *i.v.* intravenös

test wird eine ^{13}C-markierte Testsubstanz bevorzugt oral verabreicht, die schließlich zu $^{13}CO_2$ metabolisiert wird. Voraussetzung für diese Tests ist, daß die Biotransformation, die zur Abspaltung von $^{13}CO_2$ führt, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Stoffwechsel dieser Substanzen darstellt. Das dafür verantwortliche Enzym muß ausschließlich bzw. ganz überwiegend in der Leber lokalisiert sein. Das abgeatmete $^{13}CO_2$ wird in konsekutiven Atemproben gesammelt und mittels Isotopen-Ratio-Massenspektrometrie (IRMS) analysiert. Die Wiederfindungsrate in der Atemluft korreliert mit der verabreichten Dosis. Für die Auswertung wird meist die kumulative $^{13}CO_2$-Exhalation über den Meßzeitraum benutzt.

Bei anderen Tests, wie dem [^{15}N]-Methacetin-Urintest, wird die Ausscheidung der [^{15}N]-Metaboliten kumulativ im Harn bestimmt.

Wichtigste Marker für einen Leberzellschaden bzw. eine -nekrose

Aminotransferasen. Die Aminotransferasen (Alaninaminotransferase [ALT] und Aspartataminotransferase [AST]) sind die am häufigsten bestimmten Marker für einen Leberzellschaden. Sie sind sensitive, aber wenig spezifische Indikatoren einer akuten Leberzellnekrose. Diese Enzyme katalysieren den reversiblen Transfer von α-Aminogruppen von Alanin und Aspartat auf die α-Ketogruppe der α-Ketoglutarsäure unter Bildung von Brenztraubensäure (AST) und Oxalessigsäure (ALT):

- Alanin+α-Ketoglutarat $\xrightarrow{ALT}$ Brenztraubensäure + Glutamat,
- Aspartat+α-Ketoglutarat $\xrightarrow{ALT}$ Oxalsäure + Glutamat.

Während ALT vorwiegend im Zytosol der Leberzelle und nur in geringer Menge in der Muskulatur vorkommt, wird AST in den Mitochondrien vieler Organe gefunden. Erhöhte AST-Aktivitäten werden daher bei Hämolysen jedweder Genese (auch nach traumatischer Blutabnahme bei Säuglingen) und bei vielen entzündlichen oder degenerativen Muskelkrankheiten gefunden, die in der folgenden Übersicht zusammengefaßt sind.

Erhöhte Aktivität von ALT bzw. AST bei Krankheiten im Kindesalter, die nicht primär von der Leber ausgehen

- Nekrose, Entzündung oder Trauma der Skelett- oder Herzmuskulatur (auch Hochleistungssport, Verbrennung, Hitzschlag, i.m.-Injektionen, traumatische Blutabnahme, Medikamente)
- Hämolyse (in vivo und in vitro)
- Akute Hypoxie, Schock, Herzinsuffizienz
- Hypothyreose

Die Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH) bzw. der Kreatinphosphokinase (CK) ist daher bei isolierter Erhöhung der AST unerläßlich. Obschon AST und ALT bei fast allen Leberkrankheiten erhöht gefunden werden, sind die Aktivitätserhöhungen am ausgeprägtesten bei der viralen Hepatitis, beim Schock, bei der Ischämie, der Herzinsuffizienz und bei Intoxikationen, die zur Leberzellnekrose führen. Beide Enzyme haben jedoch keine prognostische Bedeutung, da sie das Ausmaß der Leberschädigung nicht reflektieren. Lediglich der akute Abfall der Aktivitäten, z. B. beim akuten Leberversagen, deutet zusammen mit einem Anstieg des Bilirubins und einem Abfall der Gerinnungsfaktoren auf eine schlechte Prognose hin. Quotienten wie der von DeRitis (AST/ALT) haben eine limitierte Bedeutung beim Erwachsenen (z. B. Alkohol), sind jedoch bei Kindern nicht evaluiert. Im Gegensatz zur ALT ist die AST Teil des Glukoneogenese-Systems und wird daher mit der Geburt induziert. Dies erklärt, warum es nach der Geburt zu einem raschen und ausgeprägten Anstieg der AST-Aktivität kommt. Bei Neugeborenen und Säuglingen etwa bis zum 6. Lebensmonat ist die ALT deutlich sensitiver als die AST; dies wird auch aus dem weiten Normalwertbereich deutlich (Tabelle 114.5).

Tabelle 114.5. Obere Grenzwerte für häufig eingesetzte Enzymaktivitäten

Enzym	Alter	Multiplikationsfaktor für den oberen Erwachsenenreferenzwert
AST	Frühgeborene	4
	0–10 Tage	4
	10 Tage–1 Jahr	2–3
	>1,5 Jahre	1,0–1,1
ALT	Frühgeborene	1
	0–5 Tage	1,7
	5 Tage–1 Jahr	1,0–1,9
	>1 Jahr	1,0–1,1
GGTP	Frühgeborene	10
	0–1 Monat	6
	1–2 Monat	4–5
	2–4 Monate	3,2
	4–7 Monate	1,4
AP	0–1 Monat	2,6–3,4
	1 Monat–1 Jahr	2,8–3,2
	1–3 Jahre	2,6–2,9
	4–6 Jahre	2,5–2,6
	7–12 Jahre	2,6–3,0
	13–15 Jahre	m 3,3 w 1,4
	16–18 Jahre	m 1,4 w 1,0

Mädchen weisen für alle Enzymaktivitäten etwa 10–15% niedrigere Enzymaktivitäten auf.

Wichtigste Marker für eine Cholestase. Cholestase kann als ein pathologischer Zustand mit Verminderung der Gallenbildung oder des Gallenflusses definiert werden. Klinisch handelt es sich um jeden Zustand, bei dem es zu einer Retention von Substanzen kommt, die normalerweise in die Galle ausgeschieden werden. Die wichtigsten Marker für eine Cholestase sind:

- konjugiertes Bilirubin,
- Serumgallensäuren,
- γ-Glutamyltransferase
- 5'-Nukleotidase,
- (alkalische Phosphatase).

Bilirubin. Die Serumkonzentration des Bilirubins ergibt sich aus dem Gleichgewicht zwischen Produktions- und Eliminationsrate. Untersuchungen über das komplexe System von Konjugation, intrazellulärem Transport und Exkretion liegen für Kinder nicht vor. Die Aufnahme von Bilirubin erfolgt aus den Sinusoiden über einen Carrier in den Hepatozyten. Die Glukuronidierung findet im retikuloendothelialen System durch die Bilirubin-Uridindiphosphatglukuronyltransferase (BUGT) statt. Sie ist Voraussetzung für die Exkretion über

die kanalikuläre Membran gegen ein Konzentrationsgefälle in die Galle. Die Aktivität der BUGT ist bei Frühgeborenen deutlich vermindert, steigt etwa ab der 30. Schwangerschaftswoche kontinuierlich an und erreicht etwa ab dem 14. Lebenstag Erwachsenenwerte. Bakterien und die β-Glukuronidase im Bürstensaum der Dünndarmepithelzelle sind für die Dekonjugation von Bilirubin im Dünndarm verantwortlich, eine Voraussetzung für die Reabsorption (enterohepatischer Kreislauf). Für die unkonjugierte Hyperbilirubinämie des Neugeborenen sind folgende Faktoren verantwortlich:

- vermehrte Produktion,
- Unreife des Konjugationssystems,
- verminderte Aufnahme aus den Sinusoiden in die Hepatozyten oder verminderte kanalikuläre Exkretion,
- vermehrte enterohepatische Zirkulation.

Obwohl die Konzentration von konjugiertem Bilirubin im Serum einer der wichtigsten und sensitivsten Marker einer hepatobiliären Krankheit darstellt, ist die Bestimmung desselben nicht verbreitet. Ferner kann man der Literatur eine lange, noch nicht abgeschlossene Geschichte über die Variabilität in der Bestimmung der einzelnen Bilirubinfraktionen entnehmen. Die beste, aber ungebräuchliche Methode ist die Bestimmung mittels HPLC, gefolgt von spektrophotometrischen Methoden. Während das in diesem Zusammenhang unbedeutende indirekte Bilirubin dem unkonjugierten entspricht, setzt sich das direkte aus dem konjugierten (Mono- und Diglukuronide) und dem δ-Bilirubin zusammen. δ-Bilirubin entsteht bei vielen pathologischen Zuständen, bei denen konjugiertes Bilirubin nicht schnell genug vom Hepatozyten abgegeben werden kann und es dann zu einer kovalenten Bindung an Albumin kommt. Es weist wegen seines hohen Albuminanteils eine lange Halbwertszeit auf (ca. 20 Tage) und kann daher noch erhöht sein, wenn die Leberschädigung bereits beendet ist. In den ersten 4 Lebenstagen steigt bei gesunden Neugeborenen das konjugierte und das unkonjugierte Bilirubin parallel an, aber nur etwa 20% davon stellen Dikonjugate dar (bei Erwachsenen 54–80%), d. h., eine erhöhte Bilirubinproduktion ist mit einer unvollständigen Glukuronidierung verbunden. Obwohl es viele Faktoren gibt, die Einfluß auf die Höhe des konjugierten Bilirubins beim Neugeborenen haben (Gestationsalter, Geschlecht, ethnische Herkunft etc.), sind die Unterschiede nicht bedeutsam. Von großer Bedeutung ist es aber, eine konjugierte Hyperbilirubinämie rechtzeitig zu erkennen, da sich dahinter schwerwiegende Cholestasen wie z. B. eine extrahepatische Gallengangsatresie verbergen können (Prävalenz: 1:14.000 Lebendgeborene). Hier korreliert der Zeitpunkt der Diagnose mit dem Erfolg einer Portoenterostomie. Aus einem großangelegten Populationsscreening geht folgender oberer Grenzwert hervor: *97,5 Perzentile für das konjugierte Bilirubin bei Neugeborenen (4. bis 28. Lebenstag): 18 µmol/l.*

Die Diagnose „physiologischer Neugeborenenikterus" muß unter folgenden Umständen in Frage gestellt werden:

- Auftreten vor dem Alter von 36 h,
- Persistenz über den 14. Lebenstag hinaus,
- Gesamtbilirubinkonzentration >300 µmol/l und
- konjugiertes Bilirubin >18 µmol/l (bzw. direktes Bilirubin >34 µmol/l).

Die Konzentration des konjugierten Bilirubins nimmt jenseits des Neugeborenenalters rasch ab und erreicht Erwachsenenwerte (3–5 µmol/l). Konjugiertes Bilirubin >20% auch bei normalem Gesamtbilirubin deutet im späteren Lebensalter auf eine Leberfunktionsstörung hin.

Gammaglutamyltransferase (γ-GT). Die γ-GT ist ein integrales Membranprotein des Canaliculus und der Mikrosomen des Hepatozyten, das Glutamylreste von Gluthation auf Peptide überträgt.

Die γ-GT ist ein mikrosomales Enzym, das in der Leber in den Epithelzellen der kleinen Gallengänge (Ductuli) und in den Hepatozyten vorkommt. Die höchste Aktivität wird allerdings in den renalen Tubuli gefunden, eine geringe Aktivität in Pankreas, Milz, Dünndarm und Gehirn. Trotz dieser weiten Verbreitung ist die γ-GT einer der sensitivsten Tests (ca. 90%) für die Diagnose einer hepatobiliären Krankheit, wenn die Gallengangsepithelien geschädigt sind. Nur in seltenen Fällen kommt es bei anderen Krankheiten zu einer signifikanten Erhöhung der Aktivität: akute Pankreatitis, akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom, Diabetes mellitus, Hirnblutung, chronische obstruktive Lungenkrankheit und Herzinfarkt. Wichtig ist hingegen, daß die γ-GT, wie andere mikrosomale Enzyme, durch verschiedene Medikamente oder Xenobiotika induzierbar ist, ohne daß dies einen Krankheitswert besitzt (u. a. Phenytoin, Phenobarbital, Warfarin). Die Aktivität der Aminotransferasen bleibt dabei normal. Diese Enzyminduktion ist von der lebertoxischen Wirkung vieler Medikamente und Xenobiotika abzugrenzen. Obwohl die höchste γ-GT-Aktivität im Plasma bei obstruktiven Cholestasen gefunden wurde, hat sich die ursprüngliche Annahme, daß die γ-GT zwischen extrahepatischer Gallengangatresie und intrahepatischer Cholestase zu diskriminieren hilft, nicht bestätigt. Die Werte korrelieren jedoch eng mit dem histologischen Nachweis einer Gallengangsepithelzellnekrose. Insbesondere bei Frühgeborenen, aber auch bei reifen Neugeborenen wurden γ-GT-Aktivitäten bis zum 10fachen des oberen Erwachsenenreferenzwertes ohne jeden Krankheitswert gefunden (s. Tabelle 114.5). Dafür gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten, von denen keine bewiesen ist. Histochemische Untersuchungen zeigten höhere γ-GT-Aktivitäten in der fetalen als in der Erwachsenenleber; ferner wurde eine positive Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der γ-GT-Aktivität in der Nabelschnur gefunden. Eine Vielzahl von Ereignissen in utero wie Streß, fetale Dezeleration, schwierige Entbindung, Einnahme von Medikamenten oder Xenobiotika durch die Mutter kann mit einer erhöhten γ-GT-Aktivität beim Neonaten einhergehen. Während die γ-GT beim Erwachsenen vorwiegend membrangebunden vorliegt, werden ca. 16% der γ-GT-Aktivität beim Feten in löslicher Form nachgewiesen. Abhängig vom Entwicklungsstadium werden in der Leber 2 Isoformen gefunden: die sialinsäurereiche Form vom fetalen Typ und die sialinsäurearme Form vom adulten Typ. Es gibt wenige, aber differentialdiagnostisch wichtige cholestatische Krankheiten im Kindesalter, die mit normaler oder nur gering erhöhter γ-Glutamyltransferase-Aktivität einhergehen:

- posthämolytische Cholestase,
- progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC 1 und PFIC 2),
- benigne rekurrierende intrahepatische Cholestase (BRIC),
- 3β-Hydroxy-C27-Steroiddehydrogenase-/Isomerase-Mangel,

- „Common-channel-Syndrom",
- kongenitale Leberfibrose.

Alkalische Phosphatasen. Alkalische Phosphatasen (AP) sind eine Gruppe von Enzymen, die in vielen Geweben vorkommen und die die Hydrolyse einer großen Anzahl von Phosphatestern bei einem alkalischen pH hydrolisieren. Isoenzyme der AP kommen in der Leber, in Osteoblasten, im Bürstensaum der Dünndarmenterozyten, in den Epithelzellen des Tubulus contortus proximalis der Niere, in Leukozyten und in der Plazenta vor. Die höchste AP-Aktivität wird in der Leber in der Canaliculusregion gefunden, geringere Aktivitäten auch in der übrigen Hepatozytenmembran, im Golgi-Apparat, im endoplasmatischen Retikulum und im Zellkern. Die AP aus verschiedenen Geweben unterscheiden sich in ihren physikochemischen Eigenschaften und können daher z. B. durch Polyacrylamidelektrophorese aufgetrennt werden. Sie sind daher wirkliche Isoenzyme, obwohl sie die gleiche Reaktion katalysieren. Die AP im Serum setzt sich fast ausschließlich aus den Enzymen aus der Leber, dem Knochen, der Plazenta und selten aus dem Darm zusammen. Beim Erwachsenen besteht die Serum-AP vorwiegend aus dem Leberisoenzym, während etwa 80% der Aktivität im Nabelschnurblut aus Knochen-AP bestehen. Die Halbwertszeit der AP beträgt etwa 7 Tage, und ihre Clearance ist abhängig von der funktionellen Kapazität der Leber, aber auch von der Durchgängigkeit der Gallenwege. Der Ort des Abbaus ist nicht bekannt. Es gibt Anhalt dafür, daß die Synthese der AP in den Hepatozyten bei biliärer Obstruktion erhöht ist. Dafür werden verschiedene Gallensäuren (z. B. Taurocholsäure, Taurochenodesoxycholsäure und Taurodesoxycholsäure) verantwortlich gemacht. Obwohl eine gute Korrelation zwischen den Aktivitäten der AP und der γ-GT besteht, ist die AP beim Erwachsenen mit biliärer Obstruktion ein weniger sensitiver Marker, da ihre Aktivität später und in einem geringeren Ausmaß ansteigt als die der γ-GT. Sie wird sowohl bei der hepatozellulären als auch bei der obstruktiven Cholestase erhöht gefunden, so daß nicht zwischen diesen Cholestaseformen differenziert werden kann. Bei Kindern, insbesondere bei Frühgeborenen und während der Pubertät, ist der Wert einer AP-Bestimmung im Serum durch das Vorhandensein hoher Aktivitäten des Knochenisoenzyms eingeschränkt (s. Tabelle 114.5). Während der Schwangerschaft kommt es beim Feten zu einem kontinuierlichen Anstieg des Knochenisoenzyms, während die maternale AP vorwiegend plazentaren Ursprungs ist. Bei Neugeborenen besteht keine Korrelation zwischen der AP und der γ-GT. Bei Kindern mit chronischer Cholestase lohnt es sich, gelegentlich eine elektrophoretische Auftrennung der Isoenzyme durchzuführen, da eine erhöhte Serum-AP häufig wegen eines Vitamin-D-Mangels durch eine erhöhte Knochen-AP bedingt ist.

Gallensäuren. Gallensäuren sind die wichtigsten Anionen, die von der Leber in die Galle ausgeschieden werden. Gallensäuren reflektieren spezifisch die Exkretionsfunktion der Leber, während die Bilirubinkonzentration im Serum von mehreren zusätzlichen Faktoren abhängig ist (u. a. Produktionsrate, Organperfusion). Die Mechanismen der Aufnahme und Ausscheidung durch den Hepatozyten sind für beide Substanzen unterschiedlich. Bei vielen Krankheiten werden daher bei normalem Serumbilirubin erhöhte Gallensäurenkonzentrationen gefunden. Die Spezifität der Gallensäuren im Serum ist allerdings gering. Sie eignen sich jedoch bei chronischen Krankheiten wie dem Morbus Byler, dem syndromatischen und nichtsyndromatischen Mangel an interlobulären Gallengängen oder der Cholestase bei parenteraler Ernährung zur Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle.

Tabelle 114.6. Obere Grenzwerte für Gesamtgallensäuren im Serum

Alter	Multiplikationsfaktor für den oberen Erwachsenenreferenzwert
0–7 Tage	10
1–2 Monate	9
3–4 Monate	7
5–6 Monate	6
7–9 Monate	4
10–11 Monate	3
12 Monate	1,0–2

Da die Gallensäuren-Clearance einem First-pass-effect unterliegt, sind erhöhte Serumgallensäuren ein sensitiver Hinweis auf bereits geringe Störungen der Leberdurchblutung oder auf eine verminderte hepatozelluläre Aufnahme.

Bei der Geburt sind alle Mechanismen des enterohepatischen Kreislaufs unreif: die Gallensäurensynthese (kleinerer Gallensäuren-Pool), die Konjugation (Glyzin bzw. Taurin), der Transport in der Leberzelle, die Exkretion und die Reabsorption im Ileum. Eine vollständige Reifung dieser Vorgänge wird wahrscheinlich erst am Ende des 1. Lebensjahres erreicht. Während der 1. Lebenswoche steigen die Konzentrationen der Konjugate der primären Gallensäuren Chenodesoxycholsäure und Cholsäure steil an und erreichen Werte, die bei älteren Kindern bzw. Erwachsenen eine Cholestase sichern würden (sog. physiologische Cholestase). Anschließend erfolgt ein stetiger Abfall der Serumkonzentrationen bis auf Erwachsenenwerte etwa bis zum 12. Lebensmonat (Tabelle 114.6). Wahrscheinlich aufgrund eines alternativen Stoffwechselweges dominiert bei Neugeborenen die Chenodesoxycholsäure, während bei älteren Kindern die Cholsäure überwiegt. Als weitere Endprodukte eines alternativen Stoffwechselweges werden in der fetalen Galle und im Mekonium Gallensäuren mit Hydroxylgruppen am Kohlenstoffatom 1 und 6 beobachtet, die bei Erwachsenen nur bei Vorliegen einer Cholestase gefunden werden.

Wichtigste Marker einer Synthesestörung

Albumin. Albumin wird ausschließlich im endoplasmatischen Retikulum des Hepatozyten synthetisiert und nach Abspaltung von Präalbumin in den Disse-Raum freigesetzt. Im Blut hat es eine Halbwertszeit von 17–20 Tagen und eignet sich daher nicht als Indikator für die hepatische Proteinsynthese bei akuten Leberkrankheiten. Die Serumkonzentration ist statisch, d. h., sie reflektiert nicht den Albuminumsatz. Durch Störungen der Synthese, des Katabolismus, der Verteilung und durch Verlust über die Nieren bzw. den Darm können die Serumspiegel beeinflußt werden. Ein Abfall der Serumkonzentration kann auftreten bei

- herabgesetzter Syntheserate und normalem Katabolismus,
- ausgeprägtem Katabolismus, der durch eine maximale Syntheserate nicht kompensiert werden kann und
- erhöhtem Katabolismus und reduzierter Syntheserate. Wichtigste Einflußgrößen bei chronischen Leberkrankhei-

ten sind eine Mangelernährung (reduzierte Syntheserate und erhöhter Katabolismus), ein Aszites (Verteilung) und der Verlust durch die Nieren. Die Albuminkonzentration im Serum nimmt erst bei fortgeschrittener Leberkrankheit signifikant ab. Insbesondere bei Komplikationen wie z. B. Infektionen kann die Serumkonzentration jedoch rasch abfallen. Viele andere Serumproteine wie Zäruloplasmin, Haptoglobin und Transferrin werden ausschließlich in der Leber synthetisiert und sind ebenfalls häufig bei chronischen Leberkrankheiten vermindert.

Die Halbwertszeit von Albumin im Serum beträgt bei reifen Neugeborenen 14–21 Tage, bei Frühgeborenen 5–7 Tage. Bei Frühgeborenen sind die Albuminkonzentrationen im Serum wegen des schnelleren Umsatzes des Pools und möglicherweise wegen einer geringeren Syntheserate der unreifen Leber niedriger als bei reifen Neugeborenen (Tabelle 114.7).

Gerinnungsfaktoren. In der Leber werden die Gerinnungsfaktoren I (Fibrinogen), II (Prothrombin), V, VII, IX, X, XII und XIII synthetisiert. Andererseits ist die Leber auch am Abbau einiger Gerinnungsfaktoren beteiligt. Die Bereitstellung von Vitamin K wird für die Bildung der Faktoren V, VII, IX und X benötigt. Veränderungen der Gerinnungsfaktoren können entweder durch Bestimmung der Einzelfaktoren oder durch Tests, die das Zusammenspiel mehrerer Faktoren beinhalten, gemessen werden. Bei der häufig gemessenen Prothrombinzeit (nach Quick) wird die Rate der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin durch Zusatz von Kalziumionen und eines Gewebsextraktes gemessen. Die Prothrombinzeit ist verlängert, wenn ein Mangel an Faktor I, II, VII und X vorliegt. Sie ist daher besonders geeignet, um eine verminderte Synthese dieser Faktoren in der Leber zu erfassen. Eine Verlängerung der Prothrombinzeit ist aber nicht spezifisch für eine Synthesestörung der Leber, da sie bei einem kongenitalen Mangel an Faktoren, einer Verbrauchskoagulopathie, einem Vitamin-K-Mangel und bei Medikamenten, die den Prothrombinkomplex antagonisieren, vorkommt. Da Faktor V nicht durch einen Vitamin-K-Mangel beeinflußt wird, kann seine Bestimmung für die Unterscheidung zwischen einer hepatozellulären Störung und einem Vitamin-K-Mangel, z. B. bei obstruktiver Cholestase, sinnvoll sein. Bei alleiniger Messung der Prothrombinzeit muß immer ein Vitamin-K-Mangel ausgeschlossen bzw. korrigiert werden. Da die meisten Gerinnungsfaktoren in großem Überschuß vorhanden sind, tritt eine klinisch relevante Einschränkung der Gerinnungsfunktion erst bei schwerer Leberschädigung ein. Bei akutem Leberversagen und bei progressiver Leberfibrose ist die Prothrombinzeit ein prognostischer Indikator. Beim akuten und chronischen Leberversagen deutet ein Abfall der Prothrombinzeit auf 10% auf eine schlechte Prognose hin. Da die Gerinnungsfaktoren eine deutlich kürzere Halbwertszeit als Albumin aufweisen, kann ihre Erniedrigung zeitlich vor einer Hypalbuminämie auftreten. Wenn eine Leberzirrhose mit Aszites vorliegt, kann eine refraktäre Koagulopathie durch den Verlust von Gerinnungsfaktoren in den Aszites eintreten.

Komponenten des Gerinnungssystems passieren die Plazenta nicht, sie werden durch den Feten bereits ab der 10. Gestationswoche synthetisiert. Die Plasmakonzentrationen der meisten in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren unterscheiden sich in der frühen Säuglingszeit von denen der Erwachsenen (Tabelle 114.8). Die Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X betragen bei der Geburt etwa 50% des Erwachsenenwertes, während die Faktoren I (Fibrinogen) und V sich nur geringfügig unterscheiden. Im Alter von etwa 6 Monaten liegen die meisten Konzentrationen der Gerinnungsproteine im unteren Erwachsenenbereich. Gründe für die erniedrigten Plasmakonzentrationen bei Säuglingen können eine verminderte Synthese, vermehrte Clearance oder Verbrauch, aber auch Faktoren mit geringerer Aktivität sein. Obwohl die Plasmakonzentrationen von Prothrombin, Faktor VII und X bei Neugeborenen deutlich vermindert sind, ist die Prothrombinzeit bei Neugeborenen nach der 32. Gestationswoche nur gering verlängert. Daher ist die Prothrombinzeit im Säuglingsalter ein stabiler Suchtest für Leberkrankheiten, disseminierte intravasale Gerinnung und einen Vitamin-K-Mangel. Allerdings ist Gewinnung der Blutproben im Säuglingsalter zur Bestimmung von Gerinnungsfaktoren problematisch und führt häufig zu fehlerhaften Resultaten. Die Einhaltung folgender Regeln ist daher unerlässlich:

- Die Angleichung des zur Probe zuzugebenden Antikoagulans ist abhängig vom Hämatokrit (HKT >55% bei Neugeborenen bzw. <20%).
- Probleme bei der Venenpunktion (wiederholte Punktionsversuche, kein unmittelbarer freier Blutfluß) können zur Kontamination der Probe mit Gewebsfaktoren und zu

Tabelle 114.7. Unterer Grenzwert für Albumin im Serum

Alter	Divisionsfaktor für den unteren Erwachsenenreferenzwert
Frühgeborene 1. Lebenstag	2,2
Reife Neugeborene	1,6
1.–3. Monat	1,3
4.–12. Monat	1,2
13.–36. Monat	1,1

Tabelle 114.8. Referenzwerte für leberabhängige Gerinnungstests. (Aus Andrew et al. 1990)

Test	Tag 1	Tag 5	Tag 30	Tag 90	Tag 180	Erwachsene
PT [s]	10,1–15,9	10,0–15,3	10,0–14,3	10,0–14,2	10,7–13,9	10,8–13,9
INR	0,53–1,62	0,53–1,48	0,53–1,26	0,53–1,26	0,61–1,17	0,64–1,17
I [g/l]	1,67–3,99	1,62–4,62	1,62–3,78	1,50–3,79	1,50–3,87	1,56–4,00
II [U/l]	0,26–0,70	0,33–0,93	0,34–1,02	0,45–1,05	0,6–1,16	0,7–1,46
V [U/l]	0,34–1,08	0,45–1,45	0,62–1,34	0,45–1,32	0,55–1,27	0,62–1,50
VII [U/l]	0,28–1,04	0,35–1,43	0,42–1,38	0,39–1,43	0,47–1,27	0,67–1,43
IX [U/l]	0,15–0,91	0,15–0,91	0,21–0,81	0,21–1,13	0,36–1,36	0,55–1,63
X [U/l]	0,12–0,68	0,19–0,79	0,31–0,87	0,35–1,07	0,38–1,18	0,70–1,52

einem partiellen Anstoßen der Gerinnungskaskade führen.
- Blut sollte nach Möglichkeit nicht aus einem heparinisierten Dauerkatheter entnommen werden.

Dynamische oder quantitative Leberfunktionstests

Indocyaningrün-Clearance. Indocyaningrün (ICG) ist ein anionischer Farbstoff, der metabolisch inert ist und ausschließlich über die Leber eliminiert wird. In niedriger Dosis (0,5 mg/kg KG) verabreicht, reflektiert seine Clearance den hepatischen Blutfluß, bei höherer Dosis den hepatozellulären Transport. Für die Verabreichung kommt eine intravenöse Bolusgabe oder eine Dauerinfusion mit oder ohne Bolus zur Anwendung. Die Bestimmung von ICG im Serum erfolgt mittels HPLC oder spektrophotometrisch. Zur Berechnung der Clearance sind häufige Blutabnahmen nötig. Für die Anwendung bei Kindern wurde eine indirekte Messung durch eine dichromatische Densitometrie am Ohr entwickelt. Mit dieser Methode können allerdings keine absoluten Konzentrationen gemessen werden, sondern lediglich hinsichtlich der initialen Konzentration auftretende Konzentrationsänderungen. Mit der ICG-Clearance können schon geringe Funktionseinschränkungen der Leber erfaßt werden. Bei Zirrhose kann eine Progression sensitiv erkannt werden. Mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion nimmt die Exkretion des Farbstoffes progredient ab, und die Clearance ist nicht mehr ausschließlich vom Blutfluß abhängig. Bei Kindern liegt keine Altersabhängigkeit der ICG-Clearance vor, so daß sie über längere Zeiträume als Verlaufsuntersuchung angewendet werden kann. Da Bilirubin in Konzentrationen >3 mg/dl um die Aufnahme in den Hepatozyten konkurriert, ist der Wert der ICG-Clearance bei vielen Kindern mit schwerer Cholestase eingeschränkt.

Galaktoseeliminationstest. Galaktose wird in die Leberzelle aufgenommen und im Zytosol durch die Galaktokinase zu Galaktose-1-Phosphat phosphoryliert. Diese Reaktion stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Elimination aus dem Blut dar (und verläuft nach einer Kinetik nullter Ordnung). Bei Substratsättigung (0,5 g/kg KG) hängt die Eliminationsrate von der Menge und Aktivität der Galaktokinase und damit von der funktionstüchtigen Leberzellmasse ab. Eine nichthepatische, vorwiegend renale Galaktoseelimination (ca. 2 mg/kg KG/min) spielt bei Kindern quantitativ keine Rolle. Bei der klassischen Methode werden 0,5 g/kg KG einer 20%igen Galaktoselösung über ca. 5 min i.v. injiziert, anschließend wird alle 10 min über 1 h Blut zur enzymatischen Galaktosebestimmung entnommen. Aus der Zeit-Konzentrations-Kurve läßt sich die Galaktoseeliminationskapazität (GEK) errechnen. In den letzten Jahren wurde ein ^{13}C-Galaktose-Atemtest entwickelt, dessen Ergebnisse gut mit der berechneten GEK aus dem Blut korrelieren. Dabei werden 5 mg/kg KG ^{13}C-Galaktose zusammen mit 0,5 g/kg KG nicht markierter Galaktose oral verabreicht und Atemproben alle 30 min über 2 h entnommen und mit Isotopen-Ratio-Massenspektrometrie (IRMS) analysiert. Der intravenöse Galaktoseeliminationstest wurde hinreichend validiert; die Ergebnisse korrelieren gut mit der Schwere der Leberkrankheit, und er hat prognostische Bedeutung. Bei seiner Anwendung bei Kindern muß berücksichtigt werden, daß die GEK mit zunehmendem Alter abnimmt. Die Veränderungen sind allerdings gering und spielen nur in größeren Zeiträumen eine Rolle.

^{13}C-Aminopyrin-Atemtest. Aminopyrin wird ausschließlich in der Leber durch die mikrosomale N-Demethylase, ein Enzym des Cytochrom-P450-Systems, demethyliert. Nach oraler Gabe von 2 mg/kg KG ^{13}C-Aminopyrin wird die kumulative $^{13}CO_2$-Exhalation der Atemproben über 2 h bestimmt. Mit dem ^{13}C-Aminopyrin-Atemtest kann sensitiv auch schon eine geringgradige Schädigung der Leber nachgewiesen werden. Er korreliert gut mit dem Grad der Leberfibrose bei chronischer Hepatitis und den Child-Pugh-Stadien bei Leberzirrhose. Prognostische Bedeutung soll er außerdem bei akuter Paracetamolvergiftung haben. Als nicht geeignet erwiesen hat er sich bei Erwachsenen mit Krankheiten, bei denen eine Cholestase im Vordergrund stand: Eine Cholestase führt zu einer Reduktion der Cytochrom-P450-Aktivität, die nicht parallel zu der Parenchymschädigung insgesamt steht. Nachteilig bzw. zu berücksichtigen ist ferner, daß Enzyminduktion (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin), aber auch Enzyminhibition (z. B. Cimetidin, Kontrazeptiva) das Ergebnis stark beeinflussen können.

Die N-Demethylase-Aktivität ist eine werdende Funktion, so daß Erwachsenenwerte erst zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr erreicht werden.

[^{15}N]-Methacetin-Urintest. Bei dem [^{15}N]-Methacetin-Urintest wird die O-Demethylierungsaktivität der Leber gemessen. Er beruht auf den gleichen biochemischen Grundlagen wie die $^{13}CO_2$-Atemtests, allerdings muß Urin über 9 h quantitativ gesammelt werden. Die Probengewinnung und die Analytik sind aufwendiger, so daß sich dieser Test in der Routine nicht durchgesetzt hat. Da gleichzeitig die Glukuronidierungskapazität gemessen werden kann, hat dieser Test aber wichtige Erkenntnisse über die Reifung des mikrosomalen Monooxygenasesystems und der Glukuronidierung bei früh- und reifgeborenen Säuglingen erbracht.

Coffein-Clearance. Coffein wird durch mikrosomale N-Demethylierung (CYP 1A2) ausschließlich in der Leber metabolisiert. Nach einer oralen Verabreichung von 2 mg/kg KG Coffein wird metabolisiertes Coffein entweder im Blut oder im Speichel nach 4, 16 und 24 h gemessen. Auch ein ^{13}C-Coffein-Atemtest ist verfügbar. Obwohl die Speichelkonzentrationen gut mit denen im Blut korrelieren, hat sich diese Methode, insbesondere bei Kleinkindern, nicht bewährt, da eine Speichelgewinnung oft nicht möglich ist. Es gibt Hinweise dafür, daß die Abnahme der Coffein-Clearance mit dem Schweregrad einer Leberzirrhose korreliert. Eine prognostische Bedeutung dieses Tests ist allerdings bisher nicht erwiesen. Frühgeborene und Säuglinge etwa bis zum 3. Lebensmonat zeigen eine reduzierte Coffein-Clearance.

Monoethylglycinxylidid-(MEGX-)Test. Monoethylglycinxylidid (MEGX) ist der erste und hauptsächliche Metabolit des Lidocains, der in den Mikrosomen des Hepatozyten durch Cytochrom-P450-(CYP 3A-)abhängige Deethylierung entsteht. Lidocain (1 mg/kg KG) wird langsam intravenös verabreicht; Bestimmungen des MEGX erfolgen vor sowie 15 und 30 min nach Injektion. Der Test hat prognostische Bedeutung bei fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh-C-Stadium), scheint aber in früheren Stadien nicht gut zu diskriminieren. Dies beruht möglicherweise darauf, daß Lidocain einer hohen First-pass-Extraktion unterliegt, so daß Änderungen der Leberdurchblutung die MEGX-Bildung beeinflussen. Bei

fortgeschrittener Leberkrankheit ist die Lidocain-Clearance jedoch unabhängig von der Leberdurchblutung, so daß je nach Schwere der Krankheit unterschiedliche Prozesse gemessen werden. Für Kinder liegen keine alters- bzw. geschlechtsbezogenen Referenzwerte vor, die wenigen vorhandenen Daten bei nicht leberkranken Kindern deuten auf eine höhere Metabolisierungsrate als bei Erwachsenen hin. Es bestand eine inverse Korrelation zwischen den MEGX-Serumkonzentrationen und einem klinischen Score für die Schwere der Leberkrankheit (Malatack-Score), allerdings mit vielen Überschneidungen. Eine signifikante Beziehung zwischen der Überlebensrate bei Kindern, die zur Evaluation vor Lebertransplantation vorgestellt wurden, wurde für die MEGX-Bildung und die Indocyaningrün-Clearance beschrieben. Es wurde ferner bei Kindern mit fortgeschrittener Leberkrankheit gezeigt, daß MEGX-Konzentrationen <10 µg/l 30 min nach Injektion auf eine schlechte Prognose hindeuten. Nicht eindeutig sind die Ergebnisse hinsichtlich der prognostischen Bedeutung des MEGX-Tests bei Leberspendern.

Literatur

Allen KJ, Whitington PF (1998) Biochemical assessment of neonatal liver function. In: Polin RA (ed) Fetal and neonatal physiology. Saunders, Philadelphia, pp 1530–1552

Andrew M, Paes B, Johnston M (1990) Development of hemostatic system in the neonate and young infant. J Pediatr Hematol Oncol 12: 95–104

Becker M (1998) 13C breath tests for measurement of liver function. GUT 43 (suppl 3): pp 25–27

Bezerra JA (1998) Liver development: a paradigma for hepatobiliary disease in later life. Semin Liver Dis 18: 203–216

Burdelski M, Schütz E, Nolte-Buchholtz S, Armstrong VW, Oellerich M (1996) Prognostic value of the monoethylenglycinexylidide test in pediatric liver transplant candidates. Ther Drug Monit 18: 378–382

Jäger-Roman E, Rating D, Platzek T, Helge H (1982) Development of N-methylase activity measured with the 13C-aminopyrine breath test. Eur J Pediatr 139: 129–134

Keffler S, Kelly DA, Powel J, Green A (1998) Population screening for neonatal liver disease: a feasibility study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 27: 306–311

Krumbiegel P, Domke S, Mörseburg B, Boehm G, Braun W (1997) Maturation of hepatosomal mono-oxygenation and glucuronidation activities in pre- and full-term infants as studied ising the [15N]methacetin urine test. Acta Paediatr 86: 1236–1240

Maller SM (1994) Laboratory assessment of liver function and injury in children. In: Suchy FJ (ed) Liver disease in children. Mosby, St. Louis, pp 269–282

Rabe C, Whitington PF (1994) Xenobiotic-based quantitative liver function tests. In: Suchy FJ (ed) Liver disease in children. Mosby, St. Louis, pp 283–293

Rappaport AM, Wanless IR (1993) Physioanatomic considerations. In: Schiff L, Schiff ER (eds) Diseases of the liver. Lippincott, Philadelphia, pp 1–41

Reichen J (1995) Assessment of hepatic function with xenobiotics. Semin Liver Dis 15: 189–201

115 Cholestase

M. Burdelski

Definition. Unter Cholestase versteht man einen verminderten Gallefluß zwischen Hepatozyt und Duodenum. Die Ursachen dieses Syndroms können auf verschiedenen Ebenen liegen: an der *Hepatozytenmembran,* mit Störungen des gallensäurenabhängigen und -unabhängigen Galleflusses sowie Störungen des parazellulären Galleflusses, in den *intrahepatischen Gallengängen* mit Störungen der duktulären Sekretion und in den *extrahepatischen Gallenwegen.* Das Spektrum der Cholestasesyndrome umfaßt ursächlich genetisch-metabolische und strukturelle, immunologische und sekundär entzündliche Ursachen mit unterschiedlichem Prädilektionsalter. Beim Neugeborenen müssen andere Ursachen berücksichtigt werden als beim Schulkind oder Erwachsenen.

Das neonatale Cholestasesyndrom stellt eine Gruppe von verschiedenen Krankheiten dar, deren kleinster gemeinsamer Nenner eine konjugierte Hyperbilirubinämie ist, meist in Verbindung mit einer Hepatosplenomegalie. Dieses Syndrom ist mit 1:5.000 bis zu 1:10.000 Lebendgeburten häufig. Es muß abgegrenzt werden von einer „physiologischen Cholestase" und darf nicht verwechselt werden mit dem physiologischen Ikterus.

Die „physiologische Cholestase" wird wahrscheinlich durch die Unreife des Natrium-Taurocholat-Cotransport-Polypeptid (NTCP) verursacht, das für die Aufnahme von Gallensäuren in den Hepatozyten verantwortlich ist. Dieses Transportprotein reift altersabhängig aus. Bei Frühgeborenen werden daher physiologischerweise weitaus höhere Gallensäurenkonzentrationen im Serum beobachtet als beim reif geborenen und älteren Säugling (Abb. 115.1).

Der „physiologische Ikterus" ist eine Antwort auf vermehrt anfallendes Bilirubin. Bei Patienten mit einer Störung

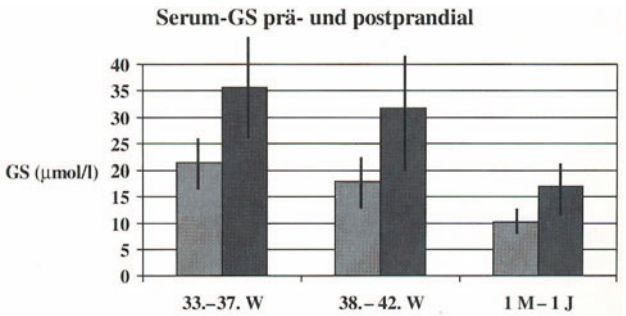

Abb. 115.1. „Physiologische" Cholestase des frühgeborenen und jungen Säuglings, dargestellt mit prä- und postprandialen Gallensäuren im Serum; Mittelwert und Standardabweichung, n=25/25/17

der Glukuronidierung ist dieser physiologische Ikterus verstärkt und verlängert. Bei vielen dieser Patienten ist diese Form des Ikterus ein erster Hinweis auf das Vorliegen eines Gilbert-Syndroms. Es handelt sich hierbei um eine Verminderung der Uridinglukuronyltransferase auf 30–40% des Normalen, die auf eine Störung des Promotors aufwärts vom UGT-Exon 1 zurückgeführt wird. Klinisch imponieren diese Kinder durch einen normal gefärbten Urin bei normal gefärbten Stühlen. Klinisch-chemisch zeichnet sich diese Form des Ikterus durch eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie aus, die abgesehen von der Phototherapie keiner Therapie bedarf (Abb. 115.2).

Beim Kind jenseits des Säuglingsalters sind die Leberkrankheiten nicht mehr überwiegend cholestatisch. Auch die Dynamik dieser Leberkrankheiten ist unterschiedlich. Sie zeichnen sich durch eine lange, symptomfreie oder -arme

Zeit aus, so daß Hepatosplenomegalie, zufällig erhobene klinisch-chemische oder Ultraschallbefunde wegweisend sind.

Praktisches Vorgehen

Neonatales Cholestasesyndrom. Das neonatale Cholestasesyndrom weist im Gegensatz zu den o. g. Entitäten als charakteristisches klinisches Zeichen einen dunkel gefärbten Urin bei hellen Stühlen in Verbindung mit einer Hepatosplenomegalie auf. Klinisch-chemisch findet sich eine konjugierte Hyperbilirubinämie. Dieser Befund bedarf unmittelbar der weiteren Diagnostik, wobei der Bestimmung der γ-GT im Serum besondere Bedeutung zukommt (s. Abb. 115.2).

Patienten mit einer katalytischen Serumkonzentration der γ-GT >180 U/l. Eine hohe γ-GT kann durch eine extrahepatische Gallengangatresie, durch ein Alagille-Syndrom oder durch eine nichtsyndromatische Gallenganghypoplasie verursacht sein (Abb. 115.3). Der wichtigste Schritt zur Differenzierung ist die Leberbiopsie. Weder Ultraschalldiagnostik noch Lebersequenzszintigraphie als Routinediagnostik können die diagnostische Information der Biopsie ersetzen. Berücksichtigen muß man aber, daß insbesondere die extrahepatische Gallengangatresie einer dynamischen Entwicklung unterliegt: Die vollständige Ausprägung der histologischen Kriterien – duktuläre Proliferationen, zelluläre und kanalikuläre Cholestase und periduktuläre Fibrose – kann im Einzelfall daher erst mit 4–6 Wochen vorliegen. Eine frühe und sichere Diagnose der extrahepatischen Gallengangatresie ist aber Voraussetzung für einen sinnvollen Einsatz der Hepatoportoenterostomie. Die differentialdiagnostisch zu erwägenden Krankheiten wie das Alagille-Syndrom und die nichtsyndromatische Gallenganghypoplasie sollten möglichst nicht erst durch die bei der extrahepatischen Gallengangatresie erforderliche Laparotomie diagnostiziert werden, um diesen Kindern eine Laparotomie zu ersparen.

Patienten mit einer katalytischen Serumkonzentration der γ-GT <180 U/l. Im Vordergrund der klinischen Symptome dieser Patienten steht die Hepatosplenomegalie, die Cholestase ist eher eine Begleiterscheinung. Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige differentialdiagnostische Aufarbeitung erforderlich, um zwischen infektiösen, metabolischen, toxischen, genetischen, endokrinen, strukturellen oder idiopathischen Ursachen zu unterscheiden (Abb. 115.4). Eine wesentliche Entscheidungshilfe bei der Differentialdiagnose gibt die Familienanamnese: Die genetisch oder metabolisch bedingten Krankheiten sind durch den Hinweis auf eine Familiarität gut von anderen Ursachen wie toxischen, strukturellen oder idiopathischen zu unterscheiden.

Bei den infektiösen Ursachen spielen die klassischen Hepatitiserreger in dieser Altersgruppe keine Rolle, da sie erst ab dem 4. bis 6. Lebensmonat manifest werden. Dagegen müssen alle durch hepatotrope Viren wie Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes-simplex-, Adeno-, Parvo-B19- und Rötelnviren ausgelösten Krankheiten berücksichtigt werden. Außerdem kommen Toxoplasmose, Listeriose und Syphilis in Betracht. Geeignete serologische und immunologische Tests bis hin zur spezifischen PCR stehen zur Verfügung.

Jede sepsisähnliche Episode ohne Nachweis einer bakteriellen Sepsis erfordert eine sorgfältige Stoffwechseldiagnostik. Säure-Basen-Haushalt mit Bestimmung des Anionen-Gaps, Laktat-Pyruvat, organische Säuren, besonders Succinylaceton im Urin, Aminosäuren in Urin und Plasma sowie Fettsäuren im Plasma sind bei diesen Patienten erforderlich. Die quantitative Bestimmung von α-1-Antitrypsin, der Schweißtest in Verbindung mit dem molekularbiologischen Nachweis der bekannten Mutationen und die Bestimmung von Ferritin und der Gallensäuren im Urin sollten gezielt eingesetzt werden.

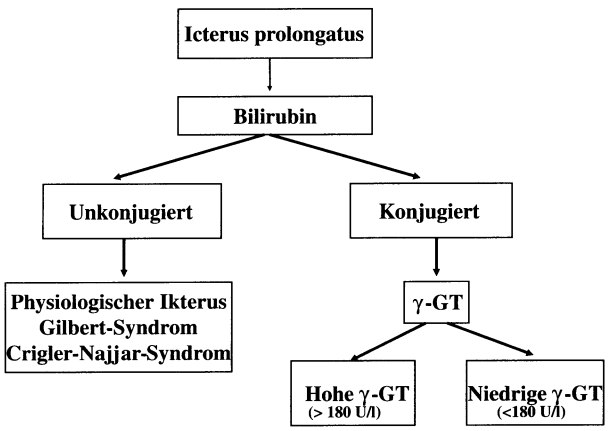

Abb. 115.2. Differenzierung des Icterus prolongatus. *γ-GT* Gammaglutamyltransferase

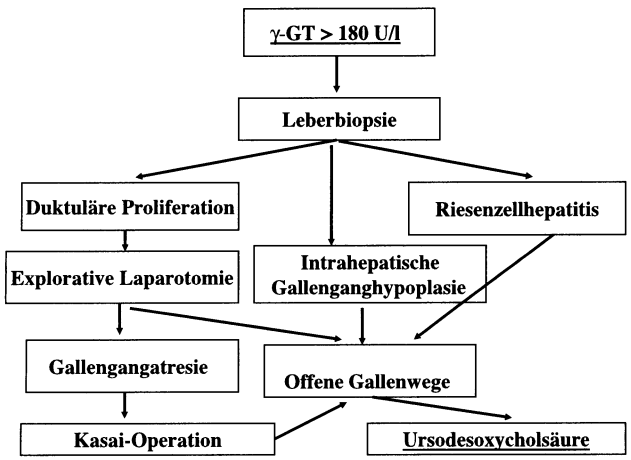

Abb. 115.3. Vorgehen bei Patienten mit Cholestase und katalytischer Serumkonzentration der γ-GT über 180 U/l

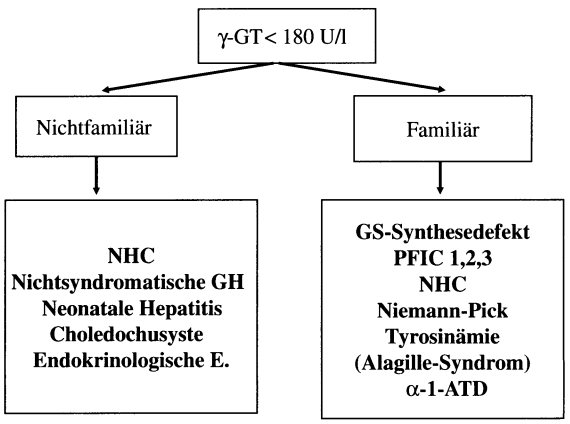

Abb. 115.4. Vorgehen bei Patienten mit katalytischer Serumkonzentration der g-GT unter 180 U/l. NHC neonatale Hämochromatose; GS Gallensäuren; PFIC progressive familiäre intrahepatische Cholestase; *α-1-ATD* α-1-Antitrypsinmangel. Das Alagille-Syndrom kann auch in dieser Gruppe auftreten, die neonatale Hämochromatose kommt sowohl familiär als auch nichtfamiliär vor

Bei Frühgeborenen wird nach Sepsis, Hämolyse und parenteraler Ernährung ein schweres Cholestasesyndrom beobachtet, dessen Ursache noch nicht eindeutig geklärt ist. Es spricht jedoch einiges dafür, daß eine Störung des osmotischen Gleichgewichts im Hepatozyten kausal mit der Entstehung der Cholestase bei diesen Patienten zu tun hat. Andere Ursachen eines Cholestasesyndroms sind medikamentös-toxischer Art.

Als endokrine Ursachen kommen neben der Hypothyreose auch seltene andere Endokrinopathien wie der Panhypopituitarismus in Frage.

Cholestasesyndrom beim älteren Kind. In dieser Altersgruppe nimmt der Anteil der primär cholestatischen Leberkrankheiten, gemessen an der Gesamtzahl der Leberkrankheiten, prozentual deutlich ab. Neben den meist ohne Cholestase ablaufenden Autoimmunkrankheiten, den Hepatitiden A–E und medikamentös-toxischen Leberschäden, z. B. durch Antikonvulsiva und Antibiotika, kommen auch klassische Cholestasesyndrome durch strukturelle Veränderungen wie das Caroli-Syndrom, Choledochuszysten, Leberfibrose mit oder ohne Nierenzysten sowie sekundäre Gallengangkrankheiten durch Immundefekte und Kolitiden in Frage. Dies bedeutet eine Erweiterung der diagnostischen Bemühungen durch immunologische, serologische und klinisch-chemische Diagnostik, v. a. aber durch den Einsatz bildgebender Verfahren. Hier kommen neben der Ultraschalldiagnostik auch andere Verfahren wie die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und die Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) zum Einsatz. Das klinische Leitsymptom dieser Leberkrankheiten ist v. a. die Hepatosplenomegalie. Juckreiz und Ikterus sind bei vielen dieser Patienten erst Spätsymptome.

Grundlagen. Die Pathophysiologie der wichtigsten cholestatischen Leberkrankheiten wird vor dem Hintergrund der neusten Erkenntnisse über Ätiologie und Molekularbiologie besprochen.

Neonatale Hepatitis. Die neonatale Hepatitis ist kein einheitliches Krankheitsbild. Sie ist mit 1:10.000 Lebendgeburten in etwa gleich häufig wie die extrahepatische Gallengangatresie und hat ohne Transplantation eine vergleichbar schlechte Prognose. Die deskriptive Beschreibung einer Riesenzellhepatitis muß eher auf die Reaktionsweise des Hepatozyten in dieser Altersgruppe als auf eine einheitliche Ursache bezogen werden. Der Nachweis einer CMV-, Röteln- Parvo-B19- oder EBV-Infektion kann nicht in jedem Fall als ursächlich gelten. Die meisten dieser Patienten zeigen eine charakteristische intrahepatische Gallenganghypoplasie mit einem rasch progredienten Verlauf.

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC). Bei dieser Gruppe von Krankheiten handelt es sich um die nach der extrahepatischen Gallengangatresie häufigste cholestatische Krankheit des Kindesalters, die in ein chronisches Leberversagen mündet. Derzeit nimmt man an, daß 3 verschiedene autosomal-rezessive Krankheiten mit unterschiedlich ansetzenden Transportdefekten vorliegen (Abb. 115.5).

Als PFIC 1 wird definiert die bei Abkömmlingen der Byler-Familie zu beobachtende, progressiv verlaufende intrahepatische Cholestase. Sie weist Parallelen zur benignen rekurrierenden intrahepatischen Cholestase (BRIC) auf. Der Defekt wird auf Chromosom 18q21 lokalisiert, das zu postulierende Protein wird als P-Typ ATPase genannt.

Nicht mit der Byler-Familie verwandt, klinisch und klinisch-chemisch aber vorerst von diesen nicht zu unterscheiden sind Patienten mit dem als PFIC 2 bezeichneten Krankheitsbild. Beiden Typen der PFIC gemeinsam ist das Phänomen der normalen γ-GT im Serum. Dieses Phänomen kann nur mit der Tatsache erklärt werden, daß kein Transport von Gallensäuren in das Lumen der Gallekanälchen erfolgt, da diese benötigt werden, um aus dem Bürstensaum des Gallekanals die dort lokalisierte γ-GT zu lösen (Abb. 115.6). Als Kandidat für dieses Transportprotein wird das Sister-P-Glykoprotein (SPGP) genannt, der Defekt wird auf Chromosom 2q24 lokalisiert.

Im Gegensatz zu diesen mit normalen oder niedrigen katalytischen Konzentrationen der γ-GT im Serum einhergehenden Formen der PFIC steht die Form PFIC 3, die charakteristischerweise eine erhöhte γ-GT im Serum aufweist. Pathophysiologisch liegt dieser Krankheit ein Defekt der Phosphoflippase zugrunde. Dieser Defekt bewirkt, daß keine Phospholipide in das kanalikuläre Lumen transportiert werden können. Infolgedessen zerstören die ohne den Schutz der Phospholipide in das Lumen sezernierten Gallensäuren die Gallengangstrukturen (Abb. 115.7). Der Defekt dieser au-

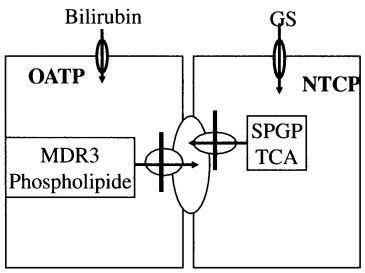

Abb. 115.5. Transportdefekte bei progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) Typ 1–3

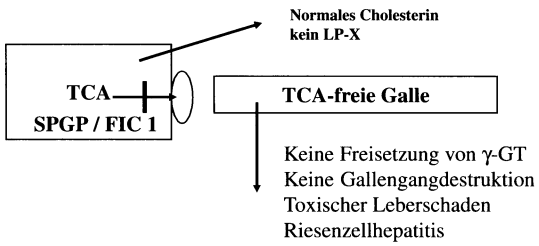

Abb. 115.6. Folgen des familiären intrahepatischen Cholestase-Gen- (FIC I) und des „Sister-P-Glykoprotein- (SPGP-)Defektes

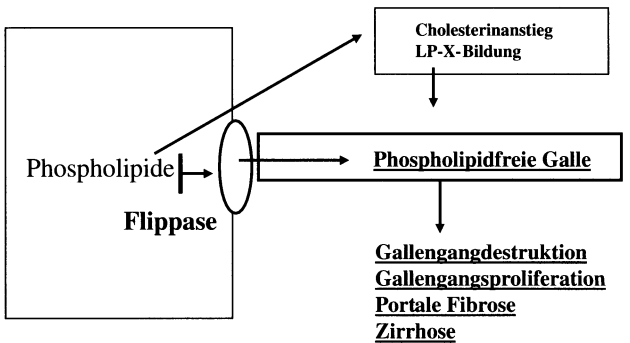

Abb. 115.7. Folgen des „Phosphoflippase-Defektes"

tosomal-rezessiven Krankheit wird auf Chromosom 7 lokalisiert. Es resultiert ein Defekt des Multidrug-Resistant-Protein 3 (MDR 3).

Eine kausale medikamentöse *Therapie* dieser Krankheiten ist nicht bekannt. Angesichts der Pathophysiologie der bisher bekannten Typen ist dies auch verständlich. Für Typ 1 und 2 ist aber mit der inzwischen seit etwa 10 Jahren eingesetzten chirurgischen Behandlung durch eine Cholezystoenterokutaneostomie eine Behandlungsmethode verfügbar. Über eine partielle externe Drainage der Galle in der Größenordnung von etwa 50% wird eine schnelle, klinisch und klinisch-chemisch eindrückliche Remission erreicht, wenn dieser Eingriff noch vor dem Erreichen eines zirrhotischen Umbaus erfolgt. Die beim nicht operierten Patienten zu beobachtende Verschlechterung in Zusammenhang mit Infektionen bleibt aus, die Galle erhält eine in bezug auf die Gallensäurenkonzentration normale Zusammensetzung. Unter der Voraussetzung, daß ein primärer Gallensäurentransportdefekt vorliegt, ist dieses Phänomen nur über einen durch die partielle externe Galleableitung induzierten Ersatztransportmechanismus zu erklären (s. Abb. 115.7). Diese chirurgische Behandlung erlaubt, die sonst unvermeidliche Lebertransplantation bei diesen Patienten in etwa 90% der Fälle zu umgehen.

Alagille-Syndrom. Diese autosomal-dominant vererbte Krankheit mit einer Prävalenz von 1:20.000 zeichnet sich durch eine Vielzahl von betroffenen Geweben aus. So sind bei dieser Krankheit u. a. die Knochen, das Gefäßsystem, das Herz, die Augen und das Gallengangsystem defekt (Tabelle 115.1). Der pathophysiologische Hintergrund dieser Krankheit wurde demnach durch den Nachweis eines Defektes eines Differenzierungsproteins zu erhellen versucht. Dies ist dann mit dem Nachweis eines defekten „Jagged-1-Proteins" aus der Familie der NOTCH-Proteine auch tatsächlich gelungen. Während die chromosomalen Defekte auf Chromosom 20 nur bei etwa 6% der Patienten nachweisbar sind, konnte das defekte Protein bei 78% der Patienten dokumentiert werden. Die Cholestase bei diesen Patienten ist ebenso wie die Beteiligung der verschiedenen anderen Organsysteme sehr variabel. Bei einer ausgeprägten Gallenganghypoplasie resultiert eine schwere, sekundäre Hypercholesterinämie, die bei einigen Patienten zu schweren Cholesterinablagerungen in Form von Xanthomen v. a. über gestreckten Hautarealen führt. Die Cholestase allein mit der sekundären Vitamin-K-Malabsorption erklärt nicht die Häufung von intrakraniellen Blutungen von bis zu 14%. Als Ursache dieser Komplikation werden in erster Linie Gefäßanomalien der zerebralen Gefäße anzunehmen sein.

Die konventionelle Diagnose dieser Krankheit beruht auf der charakteristischen Kombination von Veränderungen der verschiedenen Organsysteme. Hepatologisch zeichnet sich die Krankheit v. a. durch eine obstruktive Cholestase mit hohem Cholesterin, erhöhtem LP-X, hohen Gallensäurenkonzentrationen im Serum und der charakteristischen intrahepatischen Gallenganghypoplasie aus. Diese ist eine quantitative morphologische Diagnose, wobei in weniger als 4 von mindest 10 beurteilbaren Portalfeldern ein normal strukturierter Kanalikulus nachweisbar ist. Die Prognose der Krankheit ist in bezug auf die hepatologische Komponente weitaus günstiger als im Blick auf die kardiologische: Es sterben deutlich mehr Patienten an der pulmonalen Hypertension durch die peripheren Pulmonalstenosen als durch die Leberkrankheit. Die Cholestase bessert sich bei den meisten Patienten nach der Pubertät, die portale Hypertension und ihre Komplikationen sind im wesentlichen durch eine Leberfibrose, nur selten durch eine sekundäre biliäre Zirrhose bedingt.

Entsprechend schwierig ist die Indikation zur Lebertransplantation zu stellen. Sie kann bei diesen Patienten bei unstillbarem Juckreiz, schwerer Hypercholesterinämie mit durch Xanthome beeinträchtigter Gelenkfunktion bei noch nicht deutlich eingeschränkter Leberfunktion sinnvoll sein. Bis zu diesem Punkt kann man versuchen, die subjektiven Beschwerden der Kinder durch Cholestyramin oder Rifampicin bei gleichzeitiger Substitution der fettlöslichen Vitamine zu lindern.

Die häufigsten familiären Cholestasesyndrome und ihre Differenzierung sind in Abb. 115.8 dargestellt.

Seltene Krankheiten. Bei Frühgeborenen und Kindern mit Kurzdarmsyndrom kann unter einer totalen parenteralen Ernährung ein Cholestasesyndrom entstehen, das durch Sepsis oder Hämolyse begünstigt wird. Die Pathophysiologie dieser Cholestase ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Unreife der hepatozellulären Transportsysteme, verminderte intestinale endokrine Sekretion, bakterielle Überwucherung des Dünndarms oder quantitative Imbalanzen der Lösungen für die parenterale Ernährung und Störungen des hepatozellulären osmotischen Gleichgewichts werden kontrovers diskutiert.

Neonatale Hämochromatose, Niemann-Pick-Krankheit Typ C, peroxisomale Krankheiten, Atmungskettendefekte, kohlenhydratdefiziente Glykoproteine (CDG), Defekte der

Tabelle 115.1. Klinische Manifestationen des Alagille-Syndroms. (Nach Mc Bride 1998)

Beteiligung	Häufigkeit [%]
Leber	83
Herz	99
Lunge	Sekundär
Niere	35
Pankreas	
Auge	78
Wirbelkörper	49
Gesicht	96
Gefäße	14

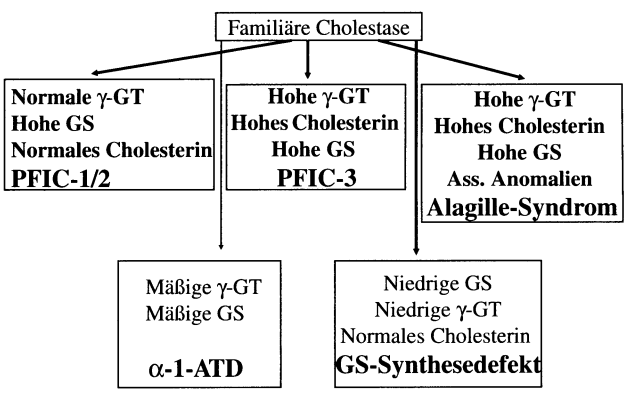

Abb. 115.8. Häufigste Ursachen von familiären Cholestasesyndromen und ihre Differenzierung

Tabelle 115.2. Pathomechanismen verschiedener metabolischer Cholestasesyndrome

Krankheit	Mechanismus
NHC	Freie Radikale
Niemann-Pick	Zeroidablagerung
A-S	Diffenzierungsstörung
PFIC 1,2	Transportstörung
ATD	Akkumulation +?
PFIC 3	Transportstörung
CF	Sekretionsstörung

NHC neonatale Hämochromatose; *A-S* Alagille-Syndrom; *PFIC* progressive familiäre intrahepatische Cholestase; *ATD* α-1-Antitrypsinmangel; *CF* zystische Fibrose

Gallensäurensynthese und andere müssen im Einzelfall bedacht werden. Eine Ferritinämie, Schaumzellen in der Leberbiopsie, Laktatacidose in Serum oder Liquor, erhöhte Konzentration von überlangen Fettsäuren, pathologisches Transferrin oder niedrige Gallensäurenkonzentrationen im Serum wären dann im Einzelfall richtungweisende Befunde. Die Mechanismen der Leberzellschädigung bei den verschiedenen familiären Cholestasesyndromen sind in Tabelle 115.2 zusammengefaßt.

Therapie. Die Behandlung der Cholestasesyndrome ist abhängig von der Ursache medikamentös oder chirurgisch. Bei langem Verlauf ist zusätzlich eine supportive Ernährungsbehandlung erforderlich.

Medikamentöse Therapie. Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen bei der Cholestase steht die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA). Die Wirkung dieser beim Menschen nur in sehr geringen Mengen vorkommenden Gallensäure setzt an verschiedenen Punkten an. Es werden die Konzentrationen von Cholsäure, Chenodesoxycholsäure, Desoxycholsäure und Lithocholsäure in Serum, Galle und Urin reduziert. Der zweite Wirkungsort der UDCA ist die Hepatozytenmembran. Hier werden die HLA-Klasse-I-Antigene reduziert und die Phospholipidmembran stabilisiert. Die Konzentrationsänderungen werden über eine bessere Affinität von UDCA an die Transportsysteme erreicht, so daß die konkurrierenden anderen Gallensäuren verdrängt und mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Der Gallefluß wird unter UDCA insgesamt erhöht (Tabelle 115.3).

Als Dosis werden 10 mg/kg KG/Tag empfohlen. Wenige Patienten tolerieren diese Behandlung wegen starker Zunahme des Juckreizes nicht. Bei ihnen kann Cholestyramin (2–6 g/Tag) versucht werden. Diese Behandlung kann zu einer Acidose über eine Bindung von Bicarbonat an Cholestyramin führen. Cholestyramin muß zeitversetzt mit anderen Medikamenten gegeben werden. Bei vielen Patienten ist der Juckreiz mit UDCA oder Cholestyramin nicht zu beeinflussen. Bei diesen Patienten ist unter strenger Kontrolle der Leberfunktion eine Behandlung mit Rifampicin (4 mg/kg KG/Tag) indiziert.

Die Malnutrition ist eine wesentliche Komplikation der Cholestasesyndrome. Bei chronischer Leberinsuffizienz wird sie durch die damit verbundene Katabolie zu einem die Prognose entscheidend beeinflussenden Faktor. In diesem Stadium kann eine Ernährungsbehandlung keine entscheidende Verbesserung mehr bewirken. Sie sollte daher bereits in früheren Stadien einsetzen. Die Kalorien sollen auf 125–200% der empfohlenen täglichen Zufuhr angehoben werden. Dabei sind MCT-Fette auf 50–70% der Fette zu setzen, die Kohlenhydrate sollten in Form von Oligosacchariden 50% der Gesamtkalorien ausmachen, die Eiweißmenge sollte 2–4 g/kg KG/Tag betragen. Bei Enzephalopathie müssen verzweigtkettige Aminosäuren eingesetzt werden. Hyperammoniämien werden bei dieser Eiweißzufuhr in Kauf genommen und durch Natriumbenzoat (200 mg /kg KG/Tag) ausgeglichen.

Tabelle 115.3. Wirkungsweise von Ursodeoxycholsäure. (Mod. nach Balistreri 1997)

Gallensäuren	Membran
Abnahme der Konzentration von CA, CDCA, DCA, LCA in Serum, Galle und Urin Erhöhung des Galleflusses	Stabilisieren der Membran Reduzieren der HLA-Klasse-I-Antigene

CA Cholsäure; *CDCA* Chenodeoxycholsäure; *DCA* Deoxycholsäure; *LCA* Lithocholsäure

Bei Cholangitiden und spontaner bakterieller Peritonitis sind Antibiotika erforderlich. Diese Antibiotika müssen aktiv in die Galle ausgeschieden werden und im pH der Galle wirksam sein. Empfohlen werden Cephalosporine der 3. Generation, bei Versagen Imipinem. Blutkulturen sind bei der Cholangitis meist steril, so daß der perkutan-transhepatischen Feinnadelpunktion mit Aspiration von Galle eine große Bedeutung bei der gezielten Antibiotikatherapie zukommt.

Virostatische Behandlungen mit Aciclovir oder Ganciclovir sind bisher nicht in Form einer prospektiven Studie durchgeführt worden. Es liegen nur Einzelfallberichte mit unterschiedlichem Erfolg vor. Diese Patienten bedürfen ebenso wie die mit einer extrahepatischen Gallengangatresie einer individuellen Beobachtung, um den optimalen Zeitpunkt für eine Transplantation nicht zu verpassen.

Chirurgische Therapie. Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten der Cholestasesyndrome sind, abhängig von der Grundkrankheit, die Hepatoportoenterostomie mit einer Roux-Y-Anastomose und die partielle biliäre Diversion mittels Cholezystoenterokutaneostomie als palliative Maßnahmen und die Lebertransplantation als möglichst kurative Behandlung bei nicht mehr reversibler cholestatischer Leberkrankheit.

Die Cholezystoenterokutaneostomie hat sich bei der Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase vom Typ 1 und 2 bewährt, wenn sie vor Manifestation einer Leberzirrhose durchgeführt wird. Nach dieser Operation normalisieren sich die Serumgallensäurenkonzentration, das Bilirubin und die übrigen Leberfunktionen. Der theoretische Hintergrund dieser operativen Maßnahme ist in Abb. 115.9 dargestellt. Die Sekretion von Taurocholsäure erfolgt auch tatsächlich, die Freisetzung von γ-GT allerdings nicht. Der genaue Mechanismus des Effektes der partiellen biliären Diversion bleibt vor dem Hintergrund des postulierten primären Transportdefektes bei der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase unklar.

Die Lebertransplantation (s. Kap. 121) ist inzwischen eine etablierte Behandlungsmethode bei cholestatischen Leberkrankheiten. Die 5-Jahresüberlebensraten erreichen bis zu 80%. Die innovativen chirurgischen Techniken wie Split-in-

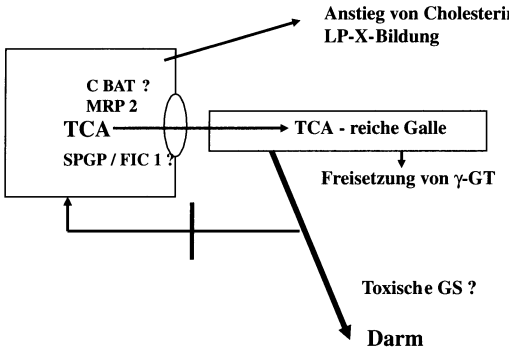

Abb. 115.9. Theoretische Folgen der partiellen biliären Diversion auf den Gallensäurentransport. Die Freisetzung von γ-GT erfolgt nicht! (Eigene Beobachtung)

situ und Lebendspende haben die Mortalität auf der Warteliste für Kinder praktisch auf 0% reduziert. Die Überlebenschance des einzelnen Kindes hängt jetzt entscheidend von der Optimierung des Transplantationszeitpunktes ab. Damit ist die rechtzeitige Vorstellung des Kindes in einem Transplantationszentrum die wesentliche Voraussetzung für das Gelingen dieser Operation.

Literatur

Balistreri WF (1997) Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. J Pediatr Gastroenterol Nutr 24: 573–589
Brölsch CE, Burdelski M, Rogiers X et al. (1994) Living donor for liver transplantation. Hepatology 20: S49–S55
Bull LN, Varlton VEH, Stricker NL et al. (1997) Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease [PFIC] and Byler syndrome). Evidence of heterogeneity. Hepatology 26: 155–164
Emond JC, Whitington PF (1995) Selective surgical management of progressive intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 30: 1635–1641
Helmke K (1996) Die Rolle der bildgebenden Verfahren in der hepatologischen Diagnostik im Kindesalter. Verdauungskrankheiten 14: 28–35
Keffler S, Kelly DA, Powel JE et al. (1998) Population screening for neonatal liver disease: a feasibility study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 27: 306–311
Kelly DA (1998) Current results and evolving indications for liver transplantation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 27: 214–221
Mc Bride KE (1998) Clinical features of the Alagille syndrome. Frequency and relation to prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 26 (A): 580
Muller M, Jansen PL (1997) Molecular aspects of hepatobiliary transport. Am J Physiol 272: 1285–1303
Oda T, Elkahloun AG, Pike BC et al. (1997) Mutations in the human jagged I gene are responsible for Alagille syndrome. Nat Genet 16: 235–242
Vree JM de, Jacquemin E, Sturm E et al. (1998) Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial cholestasis. Proc Natl Acad Sci USA 95: 282–287

116 Morbus Wilson und Reye-Syndrom

D. Feist

Morbus Wilson

Definition. Der M. Wilson, auch bekannt als *hepatozerebrale Degeneration* oder *Kupferspeicherkrankheit*, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung der Kupferausscheidung aus den Leberzellen in die Galle. Ursache ist der Defekt einer kupfertransportierenden ATPase in der Leberzellmembran. Die daraus resultierende Kupferspeicherung führt immer zu einer Leberzirrhose und bei längerem Überleben zu charakteristischen zerebralen Schäden. Ohne entkupfernde Therapie ist der Verlauf letal. Die Krankheit ist nach dem englischen Neurologen Wilson benannt, der sie 1912 beschrieben hat.

Epidemiologie. Die Krankheitshäufigkeit beträgt etwa 1:30.000, die Heterozygotenfrequenz ca. 1:100. Klinisch überwiegt bei Erwachsenen der neuropsychiatrische Verlauf (ca. 74%), während Kinder unter 10 Jahren in 83% und zwischen 10 und 18 Jahren in 52% der Fälle nur hepatische Symptome aufweisen.

Pathogenese. Der Enzymdefekt bewirkt, daß überschüssiges Nahrungskupfer nach Resorption und Aufnahme in die Leber zu einem großen Teil nicht in die Galle gelangt, sondern in den Leberzellen gespeichert wird. Zusätzlich ist die Übertragung von Kupfer auf das in den Leberzellen synthetisierte Transportprotein *Zäruloplasmin* gestört, und die Sekretion von Zäruloplasmin ins Blut ist meist vermindert. Da die frühkindliche Leber zunächst große Kupfermengen durch atoxische Bindung an Metallothionein speichern kann, treten Leberzellnekrosen und klinische Lebersymptome erst auf, wenn die Speicherkapazität überschritten ist. Das ist frühestens im 6. Lebensjahr der Fall. Im weiteren Verlauf wird aus nekrotischen Leberzellen freigesetztes Kupfer über das Blut in andere Organe transportiert. In diesem Stadium führt die Einlagerung von Kupfer in ZNS und Cornea zur typischen neurologischen Symptomatik und zum Kayser-Fleischer-Ring. Das zerebrale Stadium manifestiert sich frühestens im 12. Lebensjahr, meist aber später. Es kann auch bei erwachsenen Patienten fehlen. Zusätzliche Organschäden können durch Kupfereinlagerung in Nieren (Tubulopathie), Skelett, Endokrinium (Pubertas tarda, Amenorrhoe), Haut und Herz auftreten.

Bereits in frühen Krankheitsstadien werden kleine Kupfermengen aus den Speichern als sog. freies, d.h. locker an Albumin gebundenes Kupfer ins Blut abgegeben und rasch im Urin ausgeschieden. Da der größte Teil des Serumkupfers fest an Zäruloplasmin gebunden ist, findet man bei erniedrigtem Zäruloplasminspiegel dann auch ein erniedrigtes Gesamtkupfer im Serum, wenn die Ausscheidung des freien Kupfers über die Niere nicht eingeschränkt ist (Tabelle 116.1).

Tabelle 116.1. Parameter des Kupferstoffwechsels bei M. Wilson

	Normalbereich	M. Wilson
Gesamtes Serumkupfer	70–155 g/dl (11–24,5 mol/l)	<60 g/dl <9,4 mol/l)
„Freies Serumkupfer"	5–12 g/dl (0,8–1,9 mol/l)	>25 g/dl (>3,9 mol/l)
Zäruloplasmin im Serum	20–40 mg/dl	<20 mg/dl
Kupfer im Urin/Tag	<70 g/T ag <1,1 mol/T ag)	>115 g/T ag (>1,8 mol/T ag)
Leberkupfer/Trockengewicht	15–55 g/g (0,24–0,87 mol/g)	250–3000 g/g (3,9–47 mol/g)

Genetik. Das Gen, dessen Mutationen die Krankheit verursachen, ist auf Chromosom 13 in der Position q14-q21 lokalisiert. Seit seiner Entdeckung und Klonierung im Jahre 1993 wurden etwa 50 zum M. Wilson führende Mutationen nachgewiesen. Viele Patienten haben deshalb verschiedene Mutationen (sog. Compound-Heterozygotie). Es ist noch unklar, ob die genetische Heterogenität für die unterschiedlichen Verlaufsformen maßgebend ist.

Da die heute bekannten Mutationen weltweit nur in wenigen, spezialisierten Laboratorien nachgewiesen werden können, ist die direkte Genanalyse zur Sicherung der Diagnose nicht geeignet. Dagegen ist aber die sog. Genkoppelungsanalyse ein zuverlässiges Verfahren, um asymptomatische oder heterozygote Geschwister von gesicherten Patienten zu erkennen. Hierzu werden Mikrosatelliten des Wilson-Gens bei dem Patienten, seinen Eltern und den zu untersuchenden Geschwistern bestimmt.

Pathologie. Besonders im präsymptomatischen Stadium findet man eine Fettinfiltration der Leberzellen und Glykogenablagerungen in den Zellkernen (sog. Lochkerne). Dieser bei Erwachsenen häufig beobachtete und als unspezifisch geltende Befund ist bei Kindern fast Wilson-spezifisch. Der Übergang zur Zirrhose kann mit oder ohne histologische Entzündungszeichen erfolgen. Im ersten Fall entspricht der bioptische Befund einer chronischen Hepatitis oder Fettleberhepatitis. Die Wilson-Zirrhose kann makro- oder mikronodulär sein. Im inaktiven Endstadium ist sie morphologisch nicht von anderen postnekrotischen Zirrhosen zu unterscheiden. Histochemische Methoden zum Nachweis der Kupferspeicherung sind unzuverlässig. Zum Ausschluß des M. Wilson sollte man deshalb bei allen unklaren chronischen Leberkrankheiten ab dem Schulalter anläßlich einer Leberbiopsie aus einer unfixierten Gewebeprobe eine quantitative biochemische Kupferbestimmung durchführen lassen. Den höchsten Kupfergehalt der Leber findet man im präsymptomatischen Stadium. In diesem ist das Kupfer so fein verteilt im Zytoplasma der Hepatozyten abgelagert, daß es sich mit Färbemethoden nicht darstellen läßt. Nach dem zirrhotischen Umbau ist es dagegen meist histochemisch in den Lysosomen nachweisbar.

Klinische Symptome und Verlauf. Klinisch manifestiert sich der M. Wilson meist mit unspezifischen abdominalen Symptomen wie Hepatosplenomegalie, Bauchschmerzen und Erbrechen, die oft mit Müdigkeit und Leistungsabfall verbunden sind. In etwa 25% der Fälle tritt besonders nach Änderung der Lebensbedingungen, z. B. im Urlaub, ein flüchtiger Ikterus auf. Die meist schon im präsymptomatischen Stadium leicht erhöhten Transaminasen steigen dabei nur geringfügig an. Etwa ab dem 8. Lebensjahr können sich Aszites und Anasarka entwickeln, oder es fällt eine erhöhte Blutungsneigung nach kleinen Eingriffen auf. Meist letal verläuft die seltene Manifestation als Hämolyse mit fulminantem Leberversagen. Diese kann in jedem Stadium auftreten, wenn plötzlich so große Kupfermengen aus der Leber freigesetzt werden, daß die Erythrozytenmembranen zerstört werden. Oft führt die massive Hämolyse zum Nierenversagen. Da die zerebrale Symptomatik hauptsächlich durch Kupfereinlagerung in Stammganglien und Kleinhirn bedingt ist, betrifft sie v. a. den Bewegungsapparat, während sensorische und kognitive Funktionen meist nicht beeinträchtigt sind. Typisch sind verwaschene Sprache (Dysarthrie), Schriftverschlechterung bis zur Schreibunfähigkeit (Dysgraphie), Hypersalivation, extrapyramidaler Tremor, Choreoathetose und Schluckstörungen (Dysphagie). Obwohl Krampfanfälle häufiger vorkommen als in der Normalbevölkerung, gehören sie nicht zum typischen Krankheitsbild. Im zerebralen Stadium ist eine Leberzirrhose obligat vorhanden, oft aber klinisch inapparent.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist durch Bestimmung der in Tabelle 116.1 aufgeführten Parameter zu sichern. Bei erniedrigten Werten von Gesamtkupfer und Zäruloplasmin im Serum und erhöhter Kupferausscheidung im Urin ist die Diagnose so sicher, daß man auf die Leberbiopsie verzichten kann. Der Nachweis des Kayser-Fleischer-Rings sichert nur dann die Diagnose, wenn auch das Zäruloplasmin erniedrigt ist, weil der Cornealring auch bei Cholestasen mit Kupferspeicherung vorkommt. In diesen Fällen sind jedoch Zäruloplasmin und Serumkupfer meist erhöht.

Das hepatische Stadium des M. Wilson kann nicht nur jede andere akute oder chronische Leberkrankheit imitieren, sondern es weist oft folgende atypische Laborkonstellationen auf:

- Beim Verlauf als „chronische Hepatitis" sind Zäruloplasmin und Serumkupfer meist normal (Austritt aus Leberzellnekrosen?).
- Die bei Hämolyse mit Leberversagen zirkulierende Menge an freiem Kupfer ist so groß, daß trotz massiver Ausscheidung im Urin der Gesamtkupferserumspiegel meist über die Norm erhöht ist.
- Auch alle chronischen Cholestasen führen zu Kupferspeicherung in der Leber und erhöhter Kupferausscheidung im Urin. Zur Differentialdiagnose zwischen M. Wilson und Cholestasesyndromen sind deshalb immer charakteristische morphologische Befunde in der Leberbiopsie zu berücksichtigen. Wenn eine Leberbiopsie nicht möglich ist (Gerinnungsstörung!), kann die richtige Diagnose durch Messung der Zäruloplasminsyntheserate mittels Radiokupfertest gestellt werden.

Therapie. Seit Einführung der Therapie mit dem Kupfer-Chelatbildner D-Penicillamin (1956) ist die Krankheit zwar nicht heilbar, aber so gut behandlungsfähig geworden, daß bei rechtzeitigem Therapiebeginn die Lebenserwartung nicht eingeschränkt ist. Selbst Dekompensationszeichen der Leberzirrhose, wie Aszites, Anasarka und Gerinnungsstörung, können nach ca. 1 Jahr verschwinden. Deshalb ist die Wilson-Zirrhose per se meist keine Indikation zur Lebertransplantation. Lediglich bei progressiver Leberinsuffizienz oder bei fulminantem Leberversagen ist die Transplantation vital indiziert. Penicillamin (Metalcaptase, Trolovol, Artamine) muß zeitlebens in einer Dosierung von 900–1200 mg/Tag genommen werden. Durch Behandlungsbeginn im präsymptomatischen Stadium kann das Auftreten von Symptomen verhütet werden. Deshalb ist bei Geschwistern gesicherter Patienten die Frühdiagnose mit zuverlässigen Methoden zu stellen. Kinder benötigen eine Penicillamindosis von ca. 35 mg/kg KG/Tag. Die Dosis ist zu erhöhen, wenn die Cuprurie in den ersten 6 Monaten unter 1000 µg/Tag liegt. Penicillaminnebenwirkungen sind beim M. Wilson wesentlich seltener als bei anderen Indikationen. Am häufigsten kommt es zu einer Frühreaktion mit morbilliformem Exanthem, Fieber und Lymphknotenschwellung. Wenn nach Abbruch der The-

rapie die Symptome verschwunden sind, kann unter vorübergehendem Prednisonschutz ein erneuter Behandlungsversuch unternommen werden. Dieser verläuft in der Regel ohne Komplikationen. Wenn sich neurologische Symptome kurz nach Therapiebeginn verstärken, ist die Penicillamindosis nur zu reduzieren. Lediglich schwere Nebenwirkungen, wie nephrotisches Syndrom, Lupus erythematodes, aplastische Anämie, Goodpasture-Syndrom etc., erfordern Umstellung auf Trientine (Triäthylentetramindihydrochlorid) oder ein Zinksalz (z. B. Zinksulfat, -acetat, -aspartat). Im Gegensatz zu Penicillamin und Trientine steigert Zink nicht die Cuprurie, sondern es hemmt die Kupferabsorption und fördert die Bildung von Metallothioneinkomplexen. Die Primärtherapie des M. Wilson mit Zink wird von den meisten Experten abgelehnt. Eine streng kupferarme Diät wird nicht empfohlen, da sie praktisch nicht zu realisieren ist.

Literatur

Bull PC, Thomas GR, Rommens JM et al. (1993) The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-Type ATPase similar to the Menkes gene. Nat Genet 5: 327–337

Dening TR, Berrios GE, Walshe JM (1988) Wilson's disease and epilepsy. Brain 111: 1139–1155

Feist D, Wesch H (1998) Morbus Wilson und seine mannigfaltigen Erscheinungsformen bei Kindern. Pädiat Prax 54: 577–586

Maier-Dobersberger Th, Rack S, Datz Ch et al. (1995) Diagnosis of Wilson's disease in an asymptomatic sibling by DNA linkage analysis. Gastroenterology 109: 2015–2018

Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. (1993) The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nat Genet 5: 344–350

Wesch H, Przuntek H, Feist D (1980) Morbus Wilson. Rasche Diagnose und Differenzierung heterozygoter und homozygoter Anlageträger mit 64CuC12. Dtsch Med Wochenschr 105: 483–488

Reye-Syndrom

Definition. Das Reye-Syndrom (Enzephalopathie mit fettiger Degeneration der Viszera) bezeichnet eine akute, nicht entzündliche Enzephalopathie unklarer Ätiologie mit mikrovesikulärer Fettinfiltration der Leber im Verlauf eines viralen Infekts oder von Varizellen. Das häufiger vorkommende *Reye-like-Syndrom* ist dagegen Folge der Dekompensation einer meist noch unerkannten Stoffwechselkrankheit im Harnstoffzyklus oder, wahrscheinlich noch häufiger, in der mitochondrialen Fettsäureoxidation.

Epidemiologie. Obwohl das Syndrom weltweit vorkommt, bestehen erhebliche regionale Häufigkeitsunterschiede. Die Mehrzahl der Berichte stammt aus Australien (dort Erstbeschreibung 1963!), den USA, Südafrika, Thailand und England. Am häufigsten erkranken Kinder zwischen 6 Monaten und 15 Jahren. In einigen Staaten der USA wurde epidemisches Auftreten im Rahmen von Influenza-B-Infektionen beobachtet, besonders nach Antipyrese mit Acetylsalicylsäure. Mit einer Inzidenz von 3–10 Fällen pro 100.000 Einwohner ist das Syndrom dort eine der häufigsten Todesursachen von Kindern. In Deutschland ist es dagegen eine Rarität. Seit auf Empfehlung der Fachverbände in den USA Acetylsalicylsäure zur Antipyrese kaum mehr eingesetzt wird, ist das Reye-Syndrom auch in Endemiegebieten seltener geworden.

Pathologie. Pathognomonisch ist eine mikrovesikuläre Leberverfettung (sog. weiße Leber) mit vermindertem Glykogengehalt. Ektronenmikroskopisch findet man vergrößerte Mitochondrien mit reduzierter Matrix. Die Autopsie des ZNS zeigt eine Neuronendegeneration mit ausgeprägtem Hirnödem, aber keine zerebrale oder meningeale Entzündung.

Pathophysiologie. Das Syndrom resultiert aus der verminderten Aktivität zahlreicher mitochondrialer Enzyme in Leber und Gehirn. Blockiert sind v. a. die β-Oxidation freier Fettsäuren und die Glykogensynthese durch Glukoneogenese aus Aminosäuren. Somit sind Ganglienzellen und Hepatozyten von einer wichtigen endogenen Energiequelle abgeschnitten. Die krankheitsverstärkende Wirkung von Acetylsalicylsäure beruht wahrscheinlich auf der Acetylierung eines Proteins in der inneren Mitochondrienmembran.

Klinische Symptome und Verlauf. Bei typischem Verlauf kommt es wenige Tage nach dem Höhepunkt eines banalen Infekts zu unstillbarem Erbrechen und Bewußtseinsverlust. Abhängig vom Ausmaß des Hirnödems werden 5 Schweregrade unterschieden:

I Erbrechen, Lethargie, Somnolenz,
II Orientierungsstörung, delirant-agitiertes Verhalten, Hyperventilation, gesteigerte Reflexe, adäquate Reaktion auf Schmerzreize,
III Koma, Hyperventilation, Muskelrigidität, Pupillenreaktion erhalten,
IV tiefes Koma, Enthirnungsstarre, weite und lichtstarre Pupillen,
V tiefes Koma, Atemstillstände, Areflexie, Krämpfe, Kloni.

Die komplette neurologische Sequenz entwickelt sich meist innerhalb von 2 Tagen. Eine spätere Verschlechterung ist selten. In jedem Komastadium ist spontanes Erwachen und langsame Restitutio ad integrum möglich. In ca. 50% der Fälle entwickelt sich ein bleibender Hirnschaden, 20–60% der Patienten sterben, besonders bei Erkrankung im Säuglingsalter, an Hirnödem oder Leberversagen (Leberkoma ohne Ikterus!). Außer einer Hepatomegalie findet man meist keine klinischen Lebersymptome.

Diagnose und Differentialdiagnose. Im Gegensatz zu den klinischen Symptomen weisen die Laborbefunde stets auf ein Leberversagen hin: Die Transaminasen können wenig oder stark erhöht sein. Gleiches gilt für die Prothrombinzeit. Bei schwerem Verlauf findet man oft Hypoglykämie und Hyperammonämie, die manchmal nur sehr kurz nachweisbar sind. Eine Hyperbilirubinämie ist ausgesprochen selten. Im Liquor cerebrospinalis sind Zellzahl und Eiweißgehalt normal, lediglich der Glukosespiegel ist manchmal erniedrigt.

Die Bestätigung der Diagnose durch Leberbiopsie ist zwar wünschenswert, oft aber wegen schwerer Gerinnungsstörung nicht möglich. Auch die Lumbalpunktion zum Ausschluß einer Meningoenzephalitis ist nach Entwicklung des Hirnödems kontraindiziert.

Therapie. Wichtigstes Therapieziel ist die Verhütung oder Beseitigung des erhöhten Hirndrucks. Die Behandlung sollte grundsätzlich auf einer Intensivstation erfolgen. Entscheidende Maßnahmen sind Ruhigstellung mit aufgerichtetem Oberkörper, Sedierung und, in Abhängigkeit vom gemessenen Hirndruck, Mannitolinfusionen oder Überdruckbeatmung. Im Stadium I genügt oft die alleinige Korrektur der Stoffwechselentgleisung durch adäquate Infusionstherapie, z. B. 10%ige Glukose- und Ringer-Lösung im Verhältnis 1:1.

Literatur

Bellman MH, Hall SM (1983) Aetiology of Reye's syndrome. Arch Dis Child 58: 670–672

Bougnères PF, Rocchiccioli F, Kølvraa S et al. (1985) Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in two siblings with a Reye-like syndrome. J Pediatr 106: 918–921

Mortimer EA (1987) Reye's syndrome, salicylates, epidemiology and public health policy. JAMA 257: 1941–1942

Mowat AP (1993) Reye's syndrome. In: Liver disorders in childhood, 3rd edn. Butterworth-Heineman, Oxford London Boston, pp 167–179m

117 α-1-Antitrypsinmangel

K. Pittschieler

Definition. Der α-1-Antitrypsin- (α_1-AT-)Mangel ist besonders in der kaukasischen Rasse europäischer Abstammung verbreitet und wird auch als Proteaseinhibitor- (Pi-)Krankheit bezeichnet. Dieses Defizit ist die häufigste Ursache genetisch bedingter Leberkrankheiten im Kindesalter und bei Erwachsenen Ursache der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit, die durch ein panacinäres Emphysem gekennzeichnet ist. Das α_1-AT-Molekül ist ein ca. 55 kd schweres Glykoprotein, dessen Hauptaufgabe die Neutralisierung der destruktiven Proteasen der neutrophilen Zellen ist. Es ist ferner ein Akute-Phase-Protein, das im Serum bei Entzündungsprozessen und Gewebeschäden um das 3- bis 5fache ansteigen kann. Die hauptsächliche Bildungsstätte ist die Leberzelle, in geringer Menge wird α_1-AT zusätzlich in extrahepatischen Geweben und Zellinien, wie Makrophagen, gebildet. Zwischen 20 und 53 µm/l (150–350 mg/dl) liegen bei Gesunden die Serumspiegel, und mindestens 11 µm (ungefähr 80 mg/dl) sind notwendig, um die Lunge vor der Entwicklung eines Emphysems zu schützen. PiSS-Träger weisen ungefähr 60%, PiZZ-Träger 15% des normalen Serumspiegels auf. Über 70 Mutationen sind zwischenzeitlich bekannt, die durch die isoelektrische Fokussierung anhand ihrer Wanderungsgeschwindigkeit erkannt und durch alphabetische Bezeichnungen definiert werden.

Epidemiologie. Ein normaler Blutspiegel von α_1-AT ist typisch für den homozygoten PiMM-Phänotyp. Patienten, Träger des homozygoten PiZZ-Phenotyps, wurden durch Massenscreenings in Europa und Nordamerika mit einer Häufigkeit von 1:1000–2000 gefunden. Wesentlich häufiger sind heterozygote Phenotypen wie PiMS und PiMZ. Zwischenwerte sind für PiSZ und PiSS charakteristisch.

Ätiologie. Die Mangelkrankheit entsteht durch die Vererbung zweier abnormer Pi-Allele des α_1-AT-Moleküls mit dem Genlokus am Chromosom 14q31–32.3. Die klinisch wichtigste Mutation ist der Proteinaseinhibitor-Phenotyp PiZZ, der im ursächlichen Zusammenhang zu Lungen- und Leberkrankheiten wie Emphysem, Zirrhose und Hepatom steht. Seltene Manifestationen sind Pannikulitis, Vaskulitis und tödliche hämorrhagische Krankheitsbilder. Der PiZZ-Phenotyp ergibt sich durch den punktförmigen Ersatz eines einzigen Nukleotids am Codon 342, wobei Glutamin durch Lysin ersetzt wird. Der Defekt ist nicht auf die Leberzelle begrenzt, sondern in allen betroffenen Zellinien nachweisbar. PiZZ-Patienten zeigen Serumwerte unter 11 µm/l (80 mg/dl) und sind somit für Lungenschäden prädestiniert.

Pathogenese. Die Pathogenese der Lungenkrankheit beruht auf einer weitgehend ungehinderten proteolytischen Wirkung der neutrophilen Elastase auf das epitheliale Gewebe der Lunge. Dies ist bei den PiZZ- Patienten möglich, da durch den Antiproteasenmangel ein Ungleichgewicht zugunsten der proteolytischen Seite entsteht. Zigarettenkonsum und ausgeprägte Luftverschmutzung rufen bei diesen Patienten frühzeitig, und zwar bereits in der 3. Lebensdekade, die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit hervor. Die Lungenbeteiligung weist nicht bei allen Patienten den gleichen Schweregrad auf. Wahrscheinlich verantwortlich für den ungünstigen Verlauf sind bei den betroffenen Patienten gleichzeitig vorhandene Mängel weiterer lungenprotektiver Proteine wie des humanen Elastaseinhibitors (HEI) und des Elafins. Die Mechanismen der Pathogenese der Leberkrankheit sind trotz 20jähriger Studien immer noch nicht ganz geklärt. Unter vielen Aspekten scheint diese Stoffwechselkrankheit der Leber all jene Charakteristika zu erfüllen, die typisch für eine Speicherkrankheit sind. α_1AT findet sich nach den ersten Lebensmonaten als Akkumulation von Polymeren im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle. Diese entstehen durch die oben erwähnte punktförmige Mutation des α_1AT-Moleküls, die zu Strukturveränderungen an der reaktiven Schleife und an der Molekülebene führt, wodurch besonders unter erhöhter Temperatureinwirkung primär α_1AT-Dimere und folgend Polymere enstehen. Diese intrazellulären Proteinablagerungen sind anfänglich nur im Elektronenmikroskop sichtbar, später auch durch immunhistologische Färbetechniken im Lichtmikroskop nachweisbar. Nach der Synthese des Moleküls werden in der Leberzelle über 85% des abnormen PiZZ-Proteins akkumuliert, und nur ein kleiner Restbestand erreicht die Zellmembran und somit den Kreislauf. Diese körnigen intrahepatischen Ablagerungen von α_1AT behindern die exkretorische metabolische Tätigkeit der Leber, wodurch die frühkindlichen Leber- und Gallengangzellen geschädigt werden. Zusätzliche leberschädigende Faktoren wie Viren, Sauerstoffradikale oder weitgehend noch unbekannte zusätzliche metabolische Defekte dürften ausschlaggebende Multiplikatoren der Leberschädigung sein.

Pathologie. Das histologische Bild des α_1AT-Mangels ist in den verschiedenen Altersgruppen nicht uniform. Intrazelluläre α_1AT-Ablagerungen sind bereits in der fötalen Leber gefunden worden. Überdies findet man bei sporadisch beschriebenen Patienten schon in den ersten Lebenswochen histologische Zeichen einer ausgeprägten Leberschädigung, weshalb man einen intrauterinen Krankheitsbeginn annehmen kann. Die Histologie der frühkindlichen Leber zeigt in diesen Fällen das Bild einer ausgeprägten hepatozellulären Nekrose: Mehrkernige Riesenzellen, periportale lymphozytäre und neutrophile Infiltrate und geringgradige duktuläre Proliferation der Gallengänge runden das histologische Bild

ab. Bei einer zweiten Gruppe von Patienten ist die Cholestase das histologische Hauptmerkmal der frühkindlichen Leberkrankheit. Abnorme und zahlreiche Gallengangproliferationen und multiple Gallepfröpfe rufen das histologische Bild der extrahepatischen Gallengangatresie in Erinnerung, wodurch diagnostische Verwechslungen entstehen, die zu unnützen Laparatomien führen können. Eine dritte histologische Gruppe ist gekennzeichnet durch eine intrahepatische Gallenganghypoplasie. Intrahepatische Gallengänge sind nur schwer histologisch in der portalen Triade auszumachen, die extrahepatischen Gallengänge sind hingegen normal. Die schlechteste Prognose scheint die cholestatische Form zu haben, wobei der Verdacht aufkommt, daß gerade die feinsten frühkindlichen Gallengänge die besonders leidtragenden Leberstrukturen sind. Die histologischen Veränderungen der Leber sind bei älteren Kindern verschieden. Eine geringe portale Fibrose, Fibrosebrücken zwischen den Portalfeldern und Zirrhosezeichen sind bei diesen Patienten typisch und spiegeln die verschiedenen Schweregrade der Krankheit in dieser Altersgruppe wider. Eine kleine Gruppe heterozygoter Träger mit dem PiMZ- und PiSZ-Phenotyp kann ähnliche histologische Veränderungen der Leber wie PiZZ-Träger aufweisen.

Klinische Symptome. Erste klinische Krankheitszeichen können bei Trägern des PiZZ-Phenotyps bereits im Neugeborenenalter sichtbar sein. Geringe Cholestasezeichen, gekennzeichnet durch eine Hepatomegalie und eine Erhöhung des direkten Bilirubins und der Transaminasen, können zu einer klinischen Verwechslung mit dem neonatalen Hepatitisyndrom führen. Obwohl in den meisten Fällen die persistierende Leberkrankheit einen leichten Verlauf zeigt, bleibt die Leberenzymerhöhung über Jahre hinweg nachweisbar. Bei einer weiteren Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen ist die Cholestase ausgeprägter. Ikterus, Hypercholesterinämie, hypochole Stühle, Hepatosplenomegalie und zunehmender Juckreiz bestimmen das klinische Bild. Gastrointestinale, umbilikale oder zerebrale Blutungen sind besonders bei gestillten Säuglingen mit einem latenten Vitamin-K-Mangel beschrieben worden. Von den PiZZ-Patienten weisen 10% bereits im Säuglingsalter eine schwere Leberkrankheit auf, die durch eine beeinträchtigte Syntheseleistung, Aszites, Blutungen, Eßstörungen und schlechte Gewichtszunahme gekennzeichnet ist. Vereinzelt ist ein fulminantes Leberversagen im 1. Lebensjahr Grund für eine frühzeitige Lebertransplantation. Im späteren Kindes- und Adoleszentenalter sind die Symptome der Leberkrankheit nicht mehr spezifisch und gleichen denen anderer chronischer Hepatopathien. Hepatosplenomegalie und akute ösophageale Varizenblutungen sind die primären Krankheitszeichen. Im Kindes- und Jugendalter zeigten über 80% der eigenen 60 PiZZ-Patienten einen gutartigen Verlauf mit normalen Transaminasen oder nur geringen Normabweichungen. Eine gefürchtete Komplikation des erwachsenen PiZZ-Trägers ist das hepatozelluläre Karzinom. In der Literatur sind bislang keine pädiatrischen Fälle beschrieben worden. Die Prognose der Leberkrankheit der heterozygoten PiMZ-, MS-, SZ- und homozygoten SS-Träger scheint günstig zu sein, da sich bei fast allen von uns beobachteten Trägern die Leberenzymveränderungen innerhalb des 1. Lebensjahres biochemisch normalisiert hatten. Bei Erwachsenen sind häufigere Kombinationen zwischen Virushepatitis oder anderen chronischen Leberkrankheiten und dem α_1AT-Mangel beschrieben worden. Die Lungenkrankheit steht im Kindes- und Jugendalter klinisch im Hintergrund. Insbesondere wenn nicht geraucht wird, ist es unwahrscheinlich, daß PiZZ-Patienten innerhalb der ersten 2 Lebensdekaden pulmonale Krankheitsbilder aufweisen.

Diagnose. Die Diagnose wird durch die Bestimmung des Blutspiegels des α_1AT gestellt. Die Abweichungen vom Normalwert sind bei den einzelnen Phenotypen verschieden ausgeprägt: PiZZ-Träger zeigen durchschnittlich im Serum maximal 10% des Normalwertes, PiMZ-Träger vergleichsweise ca. 50%. Zur Abrundung und Sicherung der Diagnostik ist die Phenotypisierung durch die isoelektrische Fokussierung notwendig. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, anhand der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeiten die einzelnen Phenotypen zu unterscheiden, wodurch eine optimierte Diagnostik und genetische Beratung möglich wird. Eine pränatale Diagnostik ist möglich, in den meisten Fällen aber nicht nötig.

Therapie. Der Zigarettenrauch beschleunigt bei defizitären Trägern die Entwicklung des Lungenemphysems, welches die Lebensqualität und -erwartung dieser Patienten nachhaltig beeinträchtigt. Eine frühzeitige Sensibilisierung der Risikopatienten gegenüber der destruktiven Wirkung des Rauchens ist ein wesentlicher präventivmedizinischer Eingriff. Durch frühzeitige Aufklärung möchte man erreichen, daß Patienten und nahe Verwandte das Zigarettenrauchen unterlassen. Massenscreenings, im neonatalen oder präpuberalen Alter durchgeführt, ermöglichen eine frühzeitige Erfassung der Träger. Im Kindes- und Jugendalter bleibt die Lunge weitgehend vor den destruktiven Wirkungen der Proteasen verschont, und organspezifische therapeutische Eingriffe sind nicht notwendig. Beim erwachsenen PiZZ-Träger kommen α_1AT-Substitutionen immer häufiger zur Anwendung mit dem Ziel, den pulmonalen Gewebespiegel von α_1AT angemessen zu erhöhen. Humanes gereinigtes oder rekombiniertes α_1AT wird intravenös oder bronchial über Aerosol zugeführt. Vielversprechende gentherapeutische Ansätze wurden bereits im pulmonalen Bereich gemacht und könnten in den nächsten Jahren große Bedeutung auch für die Leberpathologie gewinnen. Zur Zeit ist eine bestehende Leberkrankheit eine Kontraindikation zur intravenösen α_1AT-Ersatztherapie, denn die Leberkrankheit scheint primär durch die hepatischen Akkumulationen ausgelöst zu sein und nicht so sehr durch einen niedrigen Blut- oder Gewebespiegel des α_1AT. Eine spezifische Behandlung ist für die Leberkrankheit nicht bekannt. Präventive therapeutische Ansätze zeigten, daß bei oraler Langzeitbehandlung mit Antioxidanzien wie Vitamin E bei heterozygoten Säuglingen eine signifikante Reduzierung der Leberpathologie erreicht werden konnte. Die medizinische Behandlung der ausgelösten hepatologischen Krankheitsbilder beschränkt sich auf supportive aspezifische Maßnahmen im Sinne der Behandlung der Cholestase und der Leberinsuffizienz. Die orthotope Lebertransplantation ist der einzige therapeutische Ansatz zur Lösung einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz. Der α_1AT-Mangel ist dafür z. Z. die häufigste Ursache aus dem Kreis der metabolischen Leberinsuffizienzen. Die Überlebensrate ist exzellent und grenzt für die ersten postoperativen Jahre an die 90%. Mit der Transplantation einer Leber, die einen normalen α_1AT-Metabolismus aufweist, wird überdies ein normaler Blutspiegel von α_1AT im Serum erreicht, und die Lunge wird vor

weiteren destruktiven Prozessen geschützt. Der Phenotypisierung des Proteinaseinhibitors der Spenderleber kommt eine besondere Bedeutung zu.

Literatur

Crystal RG (1990) α1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. J Clin Invest 85: 1343–1352

Mowat AP (1994) Alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ): features of liver involvement in childhood. Acta Paediatr Suppl 393: 13–17

Pierce JA (1997) Alpha1-antitrypsin augmentation therapy. Chest 112: 872–874

Pittschieler K (1991) Liver disease and heterozygous α1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr Scand 80: 323–327

Poley JR (1994) Malignant liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr Suppl 393: 27–32

Sveger T (1976) Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med 294: 1316–1321

Sveger T (1994) Screening for alpha1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr Suppl 393: 18–20

Sveger T, Eriksson S (1995) The liver in adolescents with α1-antitrypsin deficiency. Hepatology 22: 514–517

Teckman JH, Qu D, Perlmutter DH (1996) Molecular pathogenesis of liver disease in α1-antitrypsin deficiency. Hepatology 24: 1504–1516

118 Hepatitis

S. Wirth

118.1 Virushepatitis

Durch die raschen Fortschritte in der Entwicklung neuer molekularbiologischer Untersuchungstechniken gelang es über die letzten 15 Jahre, zahlreiche hepatotrope Viren zu charakterisieren und verschiedenen klinischen Leberkrankheiten zuzuordnen. Bis zum Beginn der 70er Jahre wurde lediglich zwischen der infektiösen Hepatitis mit kurzer Inkubationszeit und der Serumhepatitis mit langer Inkubationszeit differenziert. Mittlerweile sind nun 6 voneinander verschiedene primär hepatotrope Viren bekannt, die unterschiedliche klinische Verläufe hervorrufen. Mit der besseren Charakterisierung wuchsen die Kenntnisse über die Epidemiologie und den klinischen Verlauf. In der Folge entstand eine Fülle von Publikationen über die Therapiemöglichkeiten der Virushepatitiden. Trotz aller Bemühungen sind die Erfolge bescheiden geblieben.

In Tabelle 118.1 ist das aktuelle Hepatitisalphabet mit den wesentlichen Charakteristika der Krankheiten dargestellt.

Hepatitis A

Definition. Die Hepatitis A ist eine selbstlimitierende, akute Leberentzündung, die durch das Picornavirus „Hepatitis-A-Virus" hervorgerufen wird.

Ätiologie und Pathogenese. Das Hepatitis-A-Virus (HAV) ist ein RNS-Virus von etwa 27 nm Durchmesser und gehört zur Familie der Picornaviren. Die Strukturen des Virus sind definiert. Aus dem RNS-Genom entstehen 11 Virusproteine mit verschiedenen strukturellen und nichtstrukturellen Funktionen. Es gibt insgesamt mindestens 7 Genotypen, die jedoch keine klinische Relevanz zu haben scheinen. Antikörper gegen HAV (Anti-HAV) neutralisieren universell. Die Pathogenese der Hepatitis-A-Infektion ist bisher nicht geklärt. Es scheint wahrscheinlich, daß das HAV geringgradig direkt zytopatisch, die klinische Hepatitis jedoch durch die zytotoxische Aktivität der T-Zellen bedingt ist.

Klinische Symptome. Die Hepatitis A ist eine akute oder subakute Krankheit. Der klinische Verlauf ist abhängig vom Alter des Patienten, wobei bei Kindern die Infektion sehr häufig asymptomatisch oder nur mit geringen Krankheitszeichen verläuft. Die Inkubationszeit beträgt 15–49 Tage (Mittelwert 3–4 Wochen) und beginnt meist mit uncharakteristischen Krankheitszeichen. Fehlt die Cholestase, ist die Diagnose klinisch schwer zu stellen. In Tabelle 118.2 sind die häufigsten klinischen Symptome aufgeführt. Die klinischen Befunde gehen innerhalb von 2–4 Wochen deutlich zurück. Bemerkenswert ist, daß bei zahlreichen Kindern offenbar eine stille Feiung eintritt. Derzeit besteht bei Jugendlichen unter 18 Jahren eine Durchseuchung (Nachweis von Anti-HAV-IgG) von 5–10%.

Das Virus wird fäkal-oral übertragen und während der Inkubationsphase in großen Mengen im Stuhl ausgeschieden. Während der Inkubationszeit und der frühen Krankheits-

Diagnose	Chronizität [%]	Genom	Virusfamilie	Diagnostik	Therapie
Hepatitis A (HAV)	Nein	RNA	Picorna	Anti-HAV	Nein
Hepatitis B (HBV)	10–90 je nach Alter	DNA	Hepadna	HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA	α-Interferon
Hepatitis C (HCV)	60–80	RNA	Flavi	Anti-HCV, HCV-RNA	α-Interferon in Kombination mit Ribavirin
Hepatitis D (HDV)	>60	RNA	Viroid	Anti-HD, HDV-RNA	Nein
Hepatitis E (HEV)	Nein	RNA	Calici	Anti-HEV	Nein
Hepatitis G (HGV)	Ja	RNA	Flavi	HGV-RNA	Nein

Tabelle 118.1. Aktuelles Hepatitisalphabet

Tabelle 118.2. Klinische Symptomatik bei Kindern mit Hepatitis A

Symptome	Häufigkeit [%]
Übelkeit/Erbrechen	65
Ikterus	65
Durchfall	58
Bauchschmerzen	48
Abgeschlagenheit	48
Fieber	41
Appetitlosigkeit	41
Arthralgie	6

phase ist auch eine Virämie nachweisbar, wobei die Ansteckungsfähigkeit nur etwa 1 Woche nach Krankheitsbeginn anhält.

Chronische Krankheiten oder ein HAV-Trägerstatus ist nicht bekannt. Bei 4–20% der Patienten mit akuter Hepatitis A werden rezidivierende oder auch protrahierte Verläufe beobachtet, die 2–3 Monate nach klinischer Besserung durch erneuten Ikterus und Wiederanstieg der Transaminasen in Erscheinung treten. Aber auch diese protrahierten Verläufe heilen regelmäßig aus.

Fulminante Verläufe der Hepatitis A sind bekannt, jedoch im Kindesalter ausgesprochen selten und kommen nur in Einzelfällen vor.

Extrahepatische Krankheiten bei Hepatitis A wie Arthritis, hämolytische Anämie, Nierenversagen oder Meningoenzephalitis sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Diagnose. Mit dem Nachweis von Antikörpern gegen das HAV steht eine zuverlässige Diagnostik zur Verfügung. In der akuten Phase oder bei einer frisch ablaufenden HAV-Infektion läßt sich Anti-HAV-IgM nachweisen, während mit der Ausheilung der Hepatitis A HAV-IgM verschwindet und gleichzeitig Anti-HAV-IgG ansteigt. Anti-HAV-IgG persistiert in der Regel lebenslang und schützt vor einer Reinfektion. Bei cholestatischen Verläufen kann Anti-HAV-IgM wieder verstärkt auftreten und insgesamt über Monate persistieren. Bei einer akuten Hepatitis A sind die Serumtransaminasen stark erhöht. Je nach Ausmaß der Cholestase finden sich Hyperbilirubinämie und Anstieg der Cholestaseparameter.

Therapie. Eine kausale Therapie der Hepatitis A gibt es nicht. Es wird Bettruhe nach Selbstregulation des Kindes empfohlen. Leberschonkost, Steroide oder andere Medikamente sind nicht indiziert. Im seltenen Fall einer fulminanten Hepatitis ist eine Lebertransplantation nur bei etwa 40% der Patienten erforderlich.

Prophylaxe. Zur Prophylaxe steht eine passive und aktive Immunisierung zur Verfügung. Die Aktivimpfung wird ab dem 2. Lebensjahr empfohlen. Sie besteht aus 2 Injektionen im Abstand von 6 Monaten, kann aber auch innerhalb von 2 Monaten appliziert werden. Aufgrund der raschen Antikörperentstehung ist es durchaus gerechtfertigt, die aktive Immunisierung bei Kindern und Jugendlichen mit engem Kontakt zu Hepatitis-A-Erkrankten durchzuführen (Riegelungsimpfung). Die aktive Immunisierung gegen Hepatitis A ist darüber hinaus bei Auslandsreisenden in Endemiegebiete sowie medizinischem Personal in der Pädiatrie und Personal in Kindertagesstätten indiziert.

Zwischenzeitlich steht auch eine Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B zur Verfügung.

Die passive Immunprophylaxe wird bei direkter Exposition nach unmittelbarem Kontakt kaum noch empfohlen. Kinder können zu Gemeinschaftseinrichtungen spätestens 2 Wochen nach den ersten Symptomen wieder zugelassen werden.

Hepatitis B

Definition. Die Hepatitis B ist eine akute oder chronisch verlaufende Leberentzündung, die durch das Hepatitis-B-Virus, ein Hepadnavirus, hervorgerufen wird.

Ätiologie und Pathogenese. Das vollständige Hepatitis-B-Virus besteht aus einem Hüllprotein (HBsAg), einem Kernprotein (HBcAg) sowie der im Kern befindlichen Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA). Das Virusgenom hat eine Länge von etwa 3200 Nukleotiden und beinhaltet 4 offene Leserahmen (C-, S-, P- und X-Gen). Für die serologische Diagnostik ist der Nachweis von HBsAg, HBeAg, HBV-DNA sowie der korrespondierenden Antikörper Anti-HBs und Anti-HBe von Bedeutung. Das im Hepatozyten nachweisbare HBcAg wird nicht sezerniert. Daher finden sich in jeder Phase der Krankheit Antikörper gegen Anti-HBc. Als Zeichen der akuten Infektion bzw. der Reaktivierung einer chronischen Infektion läßt sich Anti-HBc-IgM nachweisen.

Das HBsAg repräsentiert im wesentlichen die Virushülle und trägt eine gemeinsame gruppenspezifische Determinante a, gegen die das Anti-HBs als neutralisierender Antikörper gerichtet ist. HBeAg wird wie HBcAg von der C-Region kodiert und nach Abspaltung einiger Aminosäuren aus den Hepatozyten ausgeschleust und ist im Serum nachweisbar.

Das Hepatitis-B-Virus infiziert menschliche Hepatozyten, ohne direkt zytopathogen zu sein. Die entzündliche Aktivität wird durch das Immunsystem des Wirts induziert. Die Hepadnaviren wurden allerdings auch in anderen Zellen und Geweben gefunden, insbesondere in Zellen des hämatopoetischen Systems, in der Milz, in Lymphknoten, im Thymus, in Endothelzellen und in der Niere.

Epidemiologie. Weltweit gibt es derzeit etwa 250 Mio. chronische HBsAg-Träger. Diese Menschen repräsentieren ein Virusreservoir und somit eine fortwährende Infektionsquelle. In Deutschland sind etwa 0,4% der Bürger Träger des HBsAg. In östlichen Ländern liegt die Prävalenz höher.

Die Übertragung des HBV erfolgt klassischerweise durch Kontakt mit Blut und Blutprodukten bzw. durch Intimkontakte. Im Kindesalter spielt v. a. auch die vertikale Transmission (Mutter-Kind-Infektion) sowie die horizontale Infektion eine wesentliche Rolle. Die Übertragung durch Bluttransfusionen oder Blutprodukte ist mit zunehmender Sicherheit der Kontrollverfahren auf eine Wahrscheinlichkeit von etwa 1:50.000 Transfusionen zurückgegangen. Das vertikale Transmissionsrisiko beträgt bei aktiver und passiver Immunisierung etwa 3–5%. Ohne Immunisierung liegt die Infektionsrate bei HBeAg-positiven Müttern bei über 90% und bei Anti-HBe-positiven Müttern zwischen 15 und 25%.

Klinische Symptome. Bei jüngeren Kindern verläuft die akute HBV-Infektion meist asymptomatisch. Bei klinisch auffälligen Patienten kommt es nach einer Inkubationszeit von 40–180 (Mittelwert: 75–90) Tagen zu einer klinisch-sympto-

matischen akuten Hepatitis mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Appetitlosigkeit, gelegentlich rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden und Temperaturerhöhung. Auch extrahepatische Begleiterscheinungen wie Arthritis, Glomerulonephritis und bei älteren Patienten auch Panarteriitis nodosa können selten beobachtet werden.

Als Korrelat zum klinisch nachweisbaren Ikterus findet sich laborchemisch eine Erhöhung des Bilirubins sowie der Transaminasen. Normalerweise ist die klinische Symptomatik innerhalb von 3–6 Wochen rückläufig. Bei den meisten Patienten heilt die akute Hepatitis B aus, die Chronizitätsrate beträgt im Erwachsenenalter 5–10%. Für Kinder besteht eine Altersabhängigkeit. Während die Chronizitätsrate im 1. Lebensjahr bei fast 90% liegt, reduziert sie sich im Kleinkindesalter auf 40–60%, im Vorschulalter auf 20–40% und nähert sich dann im Schulalter dem Risiko Erwachsener.

Die chronische Hepatitis B ist als HBsAg-Persistenz von mehr als 6 Monaten definiert. Ist im Rahmen einer akuten Hepatitis-B HBV-DNA länger als 2–3 Monate im Serum nachweisbar, muß von einem chronischen Verlauf ausgegangen werden.

Diagnose. Die akute Hepatitis B wird durch den Nachweis von HBsAg, HBeAg sowie Anti-HBc-IgM und -IgG serologisch gesichert. Etwa 8 Wochen nach Ausbruch der Krankheit wird HBsAg aus dem Serum eliminiert, kurz vorher kommt es bereits zu einer Serokonversion zu Anti-HBe. Nach einer frisch überstandenen Hepatitis B sind Anti-HBs, Anti-HBe sowie Anti-HBc nachweisbar. Anti-HBc-IgM kann bis zu 6 Monate persistieren. Bei der Interpretation der HBV-DNA-Befunde muß die Bestimmungsmethode mitberücksichtigt werden. Konventionelle Hybridisierungsverfahren (Dot blot, Flüssigphasenhybridisierungsassay) haben eine Nachweisgrenze von etwa 1 pg/ml (ca. 30.000–50.000 Viren/ml), während mit der Polymerasekettenreaktion noch wesentlich kleinere Virusmengen nachgewiesen werden können.

In den Phasen hoher Virusreplikation (akute Hepatitis B, HBeAg-positive Phase der chronischen Infektion) lassen sich zwischen 10^7 und 10^{10} Virionen/ml nachweisen. Nach Serokonversion zu Anti-HBe ist die Viruslast stark reduziert und liegt in einem Bereich von 10^2–10^4 Virionen/ml.

Fulminante Hepatitis B

Die akute Hepatitis B kann in seltenen Fällen fulminant verlaufen (im Kindesalter unter 1%). Während der Phase der fulminanten Hepatitis kommt es zu ausgedehnten Leberzellnekrosen mit initial sehr hohen Transaminasenwerten, die sich dann relativ rasch normalisieren. Besonders Neugeborene, die durch eine Anti-HBe-positive Mutter infiziert wurden, scheinen ein höheres Risiko zu haben, im Alter von 2–4 Monaten an einer fulminanten Hepatitis B zu erkranken. Die Letalität liegt bei bis zu 80%. Inwieweit bei Patienten mit einer fulminanten Hepatitis-B HBV-Mutanten eine Rolle spielen, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen.

Chronische Hepatitis B

Es werden 2 Phasen der chronischen Hepatitis B unterschieden. Die 1. Phase ist durch den Nachweis von HBsAg, HBeAg und hohen Konzentrationen der HBV-DNA charakterisiert, während in der 2. Phase der Krankheit HBsAg, Anti-HBe und niedere Konzentrationen von HBV-DNA vorliegen. Diese Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe tritt in einem variablen Zeitraum nach Infektion auf und kann im Einzelfall nicht vorhergesagt werden. Die Serokonversionsrate liegt etwa zwischen 10 und 15% pro Jahr. Die Viruselimination (Nachweis von Anti-HBs) ist ausgesprochen selten. Die jährliche Serokonversionsrate von HBeAg zu Anti-HBe wird vom Infektionsweg und von der entzündlichen Aktivität der Krankheit beeinflußt. So serokonvertieren Kinder mit vertikaler Transmission weniger häufig spontan als Kinder mit horizontaler Infektion. Kinder mit höherer entzündlicher Aktivität zeigen ebenfalls eine höhere Konversionsbereitschaft. Langfristig besteht das Risiko einer Leberzirrhose (5–20%); nach Jahrzehnten kann ein hepatozelluläres Karzinom entstehen.

Hepatitis-B-Virusvarianten

Durch molekularbiologische Untersuchungstechniken wurde es möglich, das Hepatitis-B-Virusgenom im Krankheitsverlauf näher zu untersuchen. Dabei wurde deutlich, daß eine hohe Variabilität in bestimmten Genabschnitten besteht. Wichtige Mutationen wurden im PräC-Bereich sowie im S-Bereich beobachtet. Durch einen Basenaustausch kann im PräC-Bereich ein Stopcodon entstehen, das die Transkription des HBeAg unmöglich macht. Diese Punktmutation an der Position 1896 des HBV-Genoms wurde auch mit fulminanten Hepatitiden in Zusammenhang gebracht.

Allerdings kann diese Präcore-Mutante auch bei einer Anzahl von HBeAg-positiven und asymptomatischen Anti-HBe-positiven HBsAg-Trägern nachgewiesen werden. Häufig tritt sie bei den Patienten auch gemeinsam mit dem Wildtyp auf. Bei Kindern scheint diese Mutante seltener als bei Erwachsenen vorzukommen, sie wurde allerdings bei Säuglingen mit fulminanter Hepatitis nach Infektion durch eine Anti-HBe-positive Mutter häufig nachgewiesen. Weitere Mutationen im S-Gen- und PräS-Gen-Bereich wurden beschrieben.

Neben Punktmutationen wurden Insertionen und Deletionen nachgewiesen. Von besonderem Interesse ist eine Punktmutation im Bereich der a-Determinante des HBsAg, die die Bindung des neutralisierenden Antikörpers Anti-HBs verhindert. Diese Escape-Mutanten können trotz einer aktiven und passiven Immunisierung zu einer chronischen Infektion führen. In Abb. 118.1 ist das HBV-Genom mit den offenen Leserahmen und den damit verbundenen wichtigen Mutationen dargestellt.

Therapie der chronischen Hepatitis B. In Analogie zur chronischen Hepatitis B im Erwachsenenalter wurde in zahlreichen Studien auch bei Kindern nachgewiesen, daß α-Interferon

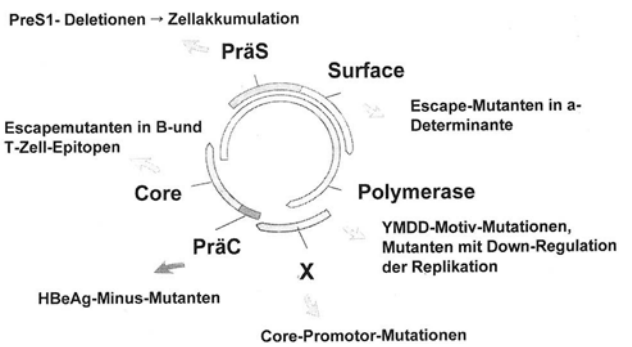

Abb. 118.1. Genom des Hepatitis-B-Virus mit den 4 offenen Leserahmen (ORF) und in den einzelnen Genabschnitten relevanten Mutationen. Klinisch bedeutsam sind v. a. die Mutationen im PräS- und PräC-Bereich

die Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe in etwa 30–40% der Fälle erreichen kann. Den Therapieerfolg begünstigende Faktoren sind eine histologisch nachgewiesene aktive Hepatitis, hohe SGPT-Werte und niedrige HBV-DNA-Konzentrationen im Serum. Der Infektionsweg spielt ebenfalls eine Rolle, vertikal infizierte Kinder sprechen schlechter an. Patienten mit normalen Serumtransaminasen, sehr hohen HBV-DNA-Konzentrationen und geringen histologischen Veränderungen im Lebergewebe sollten nicht behandelt werden.

Das Wirkungsmaximum von α-Interferon liegt zwischen der 8. und 16. Behandlungswoche. Gegenwärtig wird eine Dosis von etwa 6 MU α-Interferon/m² 3mal/Woche über maximal 6 Monate empfohlen. Die Behandlung wird im wesentlichen gut toleriert, es kommt allerdings regelmäßig zu Nebenwirkungen, die sich meistens auf Fieber, Appetitlosigkeit, geringe Leistungseinschränkung bei älteren Kindern und einen mäßigen Abfall von Leukozyten und Thrombozyten beschränken. Die Hauptargumente für eine α-Interferontherapie im Kindesalter liegen in der zeitlich vorgezogenen Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe im Erfolgsfall und der damit verbundenen deutlich niedrigeren Infektiosität. Man hofft, daß die Dauer der progredienten Krankheitsaktivität und damit das Leberzirrhoserisiko reduziert wird. Außerdem wurde eine Serokonversion von HBsAg zu Anti-HBs, die einer Viruselimination entspricht, bei 6–10% der behandelten Patienten beobachtet.

Hepatitis C

Definition. Die Hepatitis C ist eine akute oder chronisch verlaufende Leberentzündung, die durch das Hepatitis-C-Virus, ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren, hervorgerufen wird.

Ätiologie und Pathogenese. Das HCV-Genom ist einsträngig und hat eine Länge von etwa 10.000 Basenpaaren. Es werden ein Nukleokapsidprotein sowie mehrere Hüllproteine und Nichtstrukturproteine codiert (Abb. 118.2). Es besteht eine ausgeprägte genetische Heterogenität. Durch Sequenzanalysen werden derzeit 6 verschiedene HCV-Genotypen unterschieden. Innerhalb eines Genotyps werden Subtypen differenziert, die eine Sequenzhomologie zwischen 72 und 86% aufweisen. Aufgrund der hohen Anzahl von Mutationen, insbesondere in der hypervariablen E- und NS1-Region, erscheinen Immunantwort und Viruselimination erschwert. Insgesamt ist die Bedeutung der HCV-Varianten für unterschiedliche klinische Verläufe noch nicht ausreichend definiert.

Das Hepatitis-C-Virus infiziert nicht nur Hepatozyten, sondern wurde auch in anderen Geweben, z. B. des hämatopoetischen Systems, nachgewiesen. Der Mechanismus der HCV-Bindung an die Leberzelle und der Vorgang der Virusaufnahme ist bisher nicht geklärt. Die Virusreplikation ist, verglichen z. B. mit der Hepatitis B, wesentlich niedriger und liegt zwischen 10^5 und 10^7 Viruspartikeln/ml Serum.

Die Hepatitis-C-Infektion ist weltweit verbreitet und betrifft derzeit schätzungsweise 200 Mio. Menschen. In Deutschland sind 0,4% der Einwohner Anti-HCV-positiv. HCV wurde bisher überwiegend parenteral durch Blut- und Blutprodukte übertragen, weitere Risikogruppen sind i.v.-Drogenabhängige und Organtransplantatempfänger. Kontaktpersonen von HCV-Infizierten haben ebenfalls ein leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko. Die vertikale Transmission (Mutter-Kind-Infektion) ist nachgewiesen und kommt bei etwa 5–10% der Kinder von HCV-RNA-positiven Müttern vor. Bei einer zusätzlichen HIV-Infektion der Mutter ist das Risiko höher. Außerdem steigt die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Müttern mit der Zahl an Viruspartikeln/ml Serum.

Im Kindesalter spielt die vertikale Infektion eine zunehmend größere Rolle, da die Patienten, die durch Blut und Blutprodukte infiziert wurden (Hämophile, onkologische Patienten), zahlenmäßig abnehmen. Entsprechend werden sog. sporadische Fälle, bei denen eine Infektionsquelle nicht bekannt ist, ebenfalls häufiger.

Klinische Symptome. Nach einer Inkubationszeit von 2–26 Wochen (Mittelwert: 8 Wochen) kann es zu klinischen Erscheinungen kommen, die sich in der Anfangsphase nicht wesentlich von einer akuten Hepatitis A oder B unterscheiden. Eine fulminante Hepatitis ist selten. Vor allem im Kindesalter dürfte es ausgesprochen selten vorkommen, daß man eine akute Hepatitis C nachweisen kann, da die meisten Infektionen wenig symptomatisch verlaufen. Mindestens 60% der Infizierten entwickeln eine chronische Infektion.

Während der akuten Krankheitsphase stehen uncharakteristische Krankheitszeichen ganz im Vordergrund, und nur bei etwa 25% der Erkrankten kommt es zu einem Ikterus. Extrahepatische Manifestationen der HCV-Infektion können im Verlauf einer akuten, aber auch bei einer chronischen Hepatitis auftreten. Arthritis, Urtikaria, aber auch hämatologische Veränderungen und Zeichen einer Vaskulitis bzw. Glomerulonephritis wurden beschrieben.

Diagnose. Die HCV-Infektion wird durch den Nachweis von Anti-HCV in erster Instanz geführt. Es sind zahlreiche kommerzielle Nachweisverfahren im Einsatz, die Teile des Kernproteins (C22), NS2 (C33), NS3/NS4 (C100) und das NS5-Peptid nachweisen. Eine noch höhere Spezifität kann durch einen rekombinanten Immunoblotassay (RIBA) erreicht werden. Bei einem positiven Anti-HCV-Titer wird die HCV-RNA entweder qualitativ oder, wenn die Frage einer α-Interferonbehandlung diskutiert wird, quantitativ bestimmt. In diesen Fällen ist die Genotypisierung ebenfalls sinnvoll. Es sei darauf hingewiesen, daß die Höhe der Transaminasen bei der

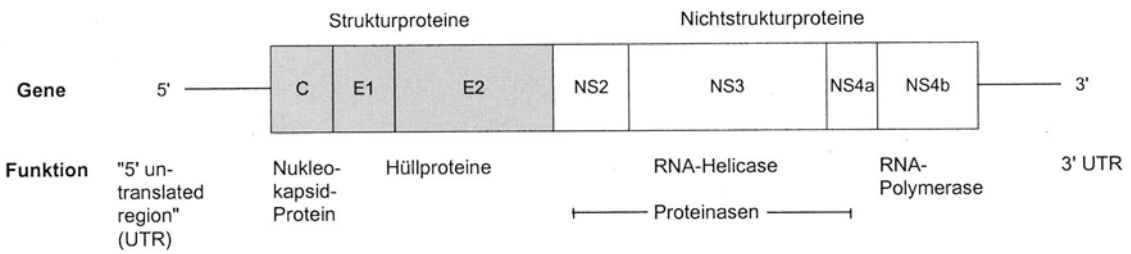

Abb. 118.2. Organisation des Hepatitis-C-Virusgenoms mit Struktur- und Nichtstrukturproteinen

chronischen Hepatitis C eine begrenzte Aussagekraft hat, da gerade bei dieser Krankheit ein undulierender Verlauf mit stark schwankenden Transaminasen innerhalb weniger Monate charakteristisch ist.

Therapie. Für an einer akuten Hepatitis C erkrankte Erwachsene liegen einige Studien mit α-Interferon vor. Sie zeigen, daß die Chronizitätsrate gegenüber dem Spontanverlauf herabgesetzt werden kann.

Eine Therapieempfehlung für die chronische Hepatitis C im Kindesalter ist ausgesprochen schwer zu geben. Als einzige Therapieoption hat sich bisher die α-Interferonbehandlung etabliert, wobei die anhaltende Erfolgsrate bei Erwachsenen von 15–25% bescheiden ist.

Es gibt allerdings Daten, daß sich die entzündliche Aktivität im Lebergewebe und das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms auch bei Patienten, die nicht vollständig auf die Therapie ansprachen, verringern. Für das Kindesalter liegen hierzu keine Informationen vor. Es wurde versucht, positive und negative prädiktive Faktoren zu erstellen. So haben sicherlich die Höhe der Virusreplikation und die Genotypen Einfluß auf den Therapieerfolg. Im Erwachsenenalter werden eine relativ kurz dauernde chronische Infektion und eine niedrige entzündliche Aktivität als positiv angesehen.

Für das Kindesalter scheint bezüglich der vertikal infizierten Patienten mit normalen Leberfunktionsproben ähnlich wie bei der Hepatitis B ein Therapieerfolg besonders wenig erfolgversprechend zu sein. Nicht vertikal infizierte Patienten zeigen in unterschiedlichen α-Interferonstudien Responseraten zwischen 15 und 40%, wobei die langfristige Erfolgsrate wahrscheinlich nicht wesentlich höher als 30% liegt. Bei Erwachsenen wird die Kombination von α-Interferon mit Ribavirin als Therapie der Wahl angesehen. Man wird sicherlich für das Kindesalter in absehbarer Zeit eine ähnliche Kombination empfehlen; Studien werden hierzu durchgeführt.

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist bei Kindern mit einer geringen histologisch nachgewiesenen entzündlichen Aktivität, Genotyp I und normalen Serumtransaminasen eine Therapie eher wenig aussichtsreich. Im Einzelfall kann sie durchaus durchgeführt werden. Grundsätzlich besteht das Risiko einer autoimmunen Aktivierung, so daß vor jeder Therapie die LKM-1-Antikörper (Liver-Kidney-Membran-Ak) sowie die Schilddrüsenfunktionsparameter untersucht werden müssen.

Prognose. Kinder nach möglicher vertikaler Transmission sollten im Alter von 15–18 Monaten obligatorisch eine Kontrolluntersuchung auf Anti-HCV-Antikörper bekommen. Sind diese negativ, kann davon ausgegangen werden, daß keine Infektion vorliegt. Bei früheren Untersuchungen muß die HCV-RNA als Infektionsmarker bestimmt werden. Während ältere Menschen offenbar schwerere Verläufe aufweisen, scheint der Verlauf der chronischen Hepatitis C bei Kindern weniger progredient zu sein. Bei 1/3 der Kinder besteht leberbioptisch eine chronisch-aggressive, bei 2/3 eine chronisch-persistierende Hepatitis. Die Inzidenz der Leberzirrhose bei längerem Verlauf über etwa 10 Jahre wird mit 2–5, max. 10% angegeben. Die spontane Eliminationsrate ist wahrscheinlich gering. Langfristig, d. h. nach Jahrzehnten, besteht das Risiko der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms.

Hepatitis D

Definition. Die Hepatitis D ist eine akute oder chronische Leberentzündung, die durch das Hepatitis-D-Virus, ein inkomplettes Virus (Viroid), das zur Replikation auf das Hepatitis-B-Virus angewiesen ist, hervorgerufen wird.

Ätiologie und Pathogenese. HDV ist ein RNA-Virus mit einer zirkulären Einzelstrang-RNA mit einer Länge von 1700 Basenpaaren. Die Übertragungsmechanismen entsprechen denen des Hepatitis-B-Virus und führen entweder zu einer gleichzeitigen („Ko"-)Infektion oder zu einer Superinfektion von chronischen HBsAg-Trägern. In HBV-endemischen Gebieten kommt auch das δ-Virus häufiger vor und kann eine Prävalenz von über 10% erreichen. In Deutschland ist bei Kindern mit einer Häufigkeit von etwa 3% zu rechnen. Bei Kindern erfolgt die Übertragung überwiegend horizontal; es sind auch perinatale Infektionen beschrieben.

Die Hepatitis D ist nicht an das HBeAg/Anti-HBe-System gebunden, sondern benötigt zur Virusreplikation das strukturelle Hepatitis-B-Virus und benutzt die Hülle des HBsAg zur Vervollständigung seiner Struktur. Die assoziierte Infektion ist immer mit einer Verstärkung der entzündlichen Aktivität der Hepatitis B verbunden.

Klinische Symptome. Eine akute Hepatitis D ist eine Rarität. Bei der Infektion eines chronischen HBsAg-Trägers werden nur in seltenen Fällen klinische Krankheitszeichen bemerkt. Es kann zum Auftreten eines Ikterus kommen oder zu einer grippalen Symptomatik. Im Langzeitverlauf ist etwa bei 1/3 der Patienten mit einer ernsthaften Verschlechterung der Krankheit zu rechnen. Auch die Serokonversion zu Anti-HBe hat keine entscheidende Verbesserung des histologischen Befundes zur Folge. Trotzdem liegen die Serumtransaminasen in der Regel in diesen Fällen niedriger als vorher, und die Aktivität der chronisch-aktiven Hepatitis kann sich etwas vermindern.

Diagnose. Die serologische Diagnostik wird durch die Bestimmung des Anti-HD geführt. Zusätzlich kann als Marker der Virusreplikation die HDV-RNA im Serum bestimmt werden. Im Lebergewebe und in der Initialphase der Infektion ist das HDV-Antigen (HDAg) nachweisbar. Aus Kostengründen wird meist auf die Bestimmung der HDV-RNA verzichtet. Bei chronischen HBsAg-Trägern, die eine Serokonversion zu Anti-HBe vollzogen haben und erhöhte Leberwerte aufweisen, muß immer auch an eine Hepatitis D gedacht werden.

Therapie. Eine wirksame Behandlung der chronischen Hepatitis D gibt es nicht. Studien mit α-Interferon ergaben bisher enttäuschende Ergebnisse. Praktisch alle Patienten hatten nach anfänglichem Ansprechen auf die Behandlung einen Rückfall. Die Behandlung der Hepatitis D mit Interferon kann also nicht empfohlen werden. Es ist allerdings trotzdem die Frage, ob man HBeAg und Anti-HD-positive Kinder behandeln sollte unter dem Aspekt, daß eine Serokonversion zu Anti-HBe von Vorteil zu sein scheint. Nach Serokonversion zu Anti-HBe besteht keine Indikation zur Interferontherapie mehr; insbesondere dürfen Kinder mit einer bereits bestehenden Leberzirrhose nicht behandelt werden.

Prognose. Langfristig muß mit einer unterschiedlich progredienten Lebererkankung gerechnet werden, die durchaus das

Risiko einer Leberzirrhose birgt. Auf dem Boden der Krankheit kann ein hepatozelluläres Karzinom entstehen. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose kann eine Lebertransplantation durchgeführt werden.

Eine aktive oder passive Immunisierung gegen Hepatitis D ist nicht möglich, allerdings kann der Krankheit mit der Prävention gegen eine Hepatitis B wirksam vorgebeugt werden.

Hepatitis E

Definition. Die Hepatitis E ist eine selbstlimitierende, akute Leberentzündung, die durch ein RNS-Virus aus der Familie der Caliciviren hervorgerufen wird.

Ätiologie und Pathogenese. Das Hepatitis-E-Virus hat einen Durchmesser von 32–24 nm. Die genetische Organisation der RNA ist bekannt. Das Genom hat eine Länge von 7500 Basenpaaren. Eine erhebliche genetische Heterogenität liegt vor, bisher sind 3 Genotypen identifiziert.

Das HEV infiziert natürlicherweise nur den Menschen. Nach einer Inkubationszeit von etwa 40 Tagen (Mittelwert: 10–56 Tage) kommt es zu einer klinisch symptomatischen akuten Hepatitis. Die Krankheit wird, wie die Hepatitis A, fäkal-oral übertragen und ist in Ländern mit einfachen hygienischen Verhältnissen verbreitet. Die Viruskonzentration im Stuhl ist mit 10^7 Partikeln/g niedriger als bei der HAV-Infektion.

In Deutschland wird die Krankheit selten und in der Regel nur im Zusammenhang mit Auslandsreisen beobachtet.

Klinische Symptome. Die häufigsten klinischen Zeichen sind Ikterus, Verfärbung des Stuhls sowie uncharakteristische Krankheitszeichen mit allgemeinen Symptomen. Nach 2–3 Wochen flaut die Symptomatik ab. Insbesondere bei schwangeren Frauen im 3. Trimenon kann allerdings eine Hepatitis E fulminant verlaufen und ist mit einer Mortalität von 10–20% verbunden. Die Ursache dafür ist bisher nicht geklärt. Zu einem Übergang in einen chronischen Verlauf kommt es nicht.

Diagnose. Die Diagnostik der Hepatitis E wird serologisch durch den Nachweis von Antikörpern gegen das HEV (Anti-HEV) geführt. Der Erreger kann außerdem durch die PCR-Amplifikation in Stuhl oder Serum nachgewiesen werden.

Therapie. Eine kausale Therapie der Hepatitis E gibt es nicht. Es wird Bettruhe nach Selbstregulation des Patienten empfohlen.

Prophylaxe. Eine passive oder aktive Immunisierung steht bisher nicht zur Verfügung.

Hepatitis G

Definition. Im Jahre 1995 wurde ein weiteres Hepatitisvirus aus der Flavigruppe identifiziert und als Hepatitis-G-Virus bezeichnet. Es handelt sich dabei um ein RNA-Virus mit einer Länge von 9300 Nukleotiden, mit einer Verwandtschaft zum Hepatitis-C-Virus.

Ätiologie und Pathogenese. HGV ist weltweit verbreitet und nach Infektion mit einer persistierenden Virämie verbunden. Sehr häufig findet sich gleichzeitig eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus. Die Diagnose erfolgt mittels Bestimmung der HGV-RNA mit PCR.

Bis heute ist nicht geklärt, ob HGV wirklich ein echtes Hepatitisvirus darstellt. In einigen Fällen konnte HGV bei akuten Nicht-A-E-Hepatitiden nachgewiesen werden. Neben der überwiegend transfusionsassoziierten Übertragung kann das Virus auch vertikal vermittelt werden. Der Nachweis von HGV im Serum ist nur in wenigen Fällen mit einer Erhöhung der Leberwerte verbunden.

In Zukunft sind wir auf weitere Erkenntnisse zur Pathogenese und klinischen Bedeutung dieses Virus angewiesen. Auch die Beurteilung der Notwendigkeit von immunprophylaktischen Maßnahmen wird davon abhängen, ob sich die bisher vagen Hinweise auf eine Leberpathogenität erhärten.

TT-Virus

Ende 1997 wurde ein weiteres parenteral übertragbares hepatotropes Virus, das TTV, charakterisiert. Es handelt sich dabei um ein DNA-Virus, das bei vielen Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C, aber auch bei einem Teil Gesunder nachgewiesen werden kann. Die Leberpathogenität ist daher äußerst fraglich, und die Bedeutung des Virus in bezug auf entzündliche Leberkrankheiten muß noch geklärt werden.

118.2 Autoimmunhepatitis

Definition. Die Krankheit stellt eine entzündliche Leberkrankheit unklarer Genese mit fortschreitender Zerstörung des Leberparenchyms dar. Autoimmunvorgänge spielen in der Pathogenese eine zentrale Rolle. Aufgrund einer gestörten Immunreaktivität kommt es zum Toleranzverlust gegen Eigenantigene von Zellstrukturen. Die Diagnose läßt sich durch die Bestimmung zirkulierender Autoantikörper nachweisen. Man unterscheidet im wesentlichen die ANA- und LKM-positive Autoimmunhepatitis. Die Krankheit verläuft chronisch und hat häufig eine Leberzirrhose zur Folge.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie der Autoimmunhepatitis ist bisher nicht geklärt. Als auslösende Faktoren werden Infektionserreger, u. a. hepatotrope Viren, aber auch exogene Einflüsse und v. a. genetische Faktoren diskutiert. In 70–80% der Fälle wird eine Assoziation mit den humanen Leukozytenantigenen B 8, DR 3 oder DR 4 beobachtet. Aufgrund von im Serum nachweisbaren Autoantikörpern werden 2 Haupttypen der Autoimmunhepatitis unterschieden. Gerade in jüngster Zeit wurde das Herpes-simplex-Virus Typ 1 als ätiologischer Faktor für die LKM-1-positive Autoimmunhepatitis diskutiert. Die Hypothese beruht auf dem Nachweis einer Aminosäurensequenzhomologie zwischen einem Protein des Herpes-simplex-Virus und dem B-Zellepitop des mit der Krankheit eng assoziierten Autoantigens, dem Cytochrom P450 2D6. Untersuchungen unterschiedlicher Lymphozytenpopulationen zeigten eine Überaktivität von B-Lymphozyten mit entsprechender polyklonaler Hypergammaglobulinämie. Im Lebergewebe werden als Lymphozyteninfiltrat T-Lymphozyten identifiziert.

Pathologie. Das morphologische Bild der Autoimmunhepatitis entspricht meist einer chronisch-aktiven Hepatitis. Das Ausmaß der entzündlichen Aktivität ist variabel. Meistens

finden sich erhebliche entzündliche Infiltrate mit periportalen oder periseptalen Mottenfraßnekrosen und beginnenden Umbauzeichen. Häufig besteht bei der Diagnosestellung bereits eine Leberzirrhose, in anderen Fällen entwickelt sie sich innerhalb von wenigen Jahren. Histologische Verlaufskontrollen unter immunsupressiver Therapie zeigten, daß das Fortschreiten des Leberumbaus bei normalen Leberfunktionsproben unter der Behandlung gestoppt oder zumindest reduziert werden kann.

Autoantikörper. In Tabelle 118.3 sind die diagnostisch relevanten Serumautoantikörper bei der Autoimmunhepatitis zusammengefaßt. Daraus ergab sich ein Klassifizierungsvorschlag (Tabelle 118.4). Zu beachten ist, daß bei einem Teil der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C ebenfalls LKM-1-Antikörper nachgewiesen werden können. Es muß daher zwischen diesen beiden Krankheiten unterschieden werden. Bei dem Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern und Anti-LKM-1 muß die HCV-RNA bestimmt werden, um eine Hepatitis-C-Infektion zu sichern.

Epidemiologie. Die Autoimmunhepatitis ist eine seltene Krankheit. Man rechnet mit einer Prävalenz von 1–10 Fällen auf 1 Mio. Einwohner. Mädchen sind 2- bis 3mal häufiger betroffen als Knaben. In Deutschland kommen LKM-1- und ANA-positive-Autoimmunhepatitiden im Kindesalter etwa gleich häufig vor. Kinder mit einer LKM-positiven Autoimmunhepatitis erkranken im Mittel etwa 3 Jahre früher als Patienten mit einer ANA- und SMA-positiven Autoimmunhepatitis. Manifestationen vor dem 2. Lebensjahr können vorkommen, sind aber sehr selten.

Klinische Symptome. Die Krankheit tritt akut oder mit schleichendem Beginn in Erscheinung, 15% der Patienten sind asymptomatisch. In einigen Fällen setzt die Krankheit unter dem Bild einer fulminanten Hepatitis ein. Die häufigsten uncharakteristischen Krankheitszeichen sind Anorexie, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen. Des weiteren können Fettintoleranz, Juckreiz, Bauch- und Kopfschmerzen, Nasenbluten, Diarrhöe und helle Stühle beobachtet werden. Nicht selten tritt in der Anfangsphase Fieber auf. Extrahepatische Begleitkrankheiten wie Arthritis, Kolitis, Glomerulonephritis, hämolytische Anämie, Polyendokrinopathie und Thrombozytopenie können beobachtet werden. Ein konstanterer klinischer Befund ist die Hepatosplenomegalie. Ein Ikterus und lebertypische Hautveränderungen wie Spider naevi und Palmaerythem treten bei bis zu 50% der Patienten in Erscheinung. Insbesondere bei schweren Verläufen muß die Diagnose schnell gestellt werden, da eine immunsuppressive Behandlung die Symptomatik rasch bessert.

Diagnose. Neben einer mäßig bis stark beschleunigten BSG findet sich meistens eine relative Lymphozytose. Die Serumtransaminasen sind variabel, aber meistens doch auf das 3- bis 40fache erhöht. Ein charakteristischer Befund ist die ausgeprägte Erhöhung der γ-Globuline (>20 g/l) und des IgG. Leider sind normale γ-Globuline und ein normales IgG kein Ausschlußkriterium. Insbesondere bei LKM-positiven Verläufen können normale Werte beobachtet werden. Die laborchemischen Zeichen der Cholestase sind unterschiedlich ausgeprägt, die Hyperbilirubinämie schwankt zwischen 3 und 12 mg/dl, die Gallensäuren sind erhöht.

Die Diagnose wird durch die Bestimmung der Autoantikörper und die histologische Untersuchung mittels Leberpunktion in Zusammenschau mit den klinischen Befunden gesichert. Bei den Autoantikörpern ANA, SMA und LKM gelten mit indirekter Immunfluoreszenz bestimmte Titer von mehr als 1:80 bei Erwachsenen als diagnostisch relevant, während bei Kindern bereits Titer von 1:20–1:40 als ausreichend angesehen werden. In Tabelle 118.5 wird ein Regime vorgeschlagen, das die wichtigsten diagnostischen Kriterien zusammenfaßt.

Tabelle 118.3. Diagnostisch relevante Serumautoantikörper bei Autoimmunhepatitis

Abkürzung	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur (Anti-Aktin)
Anti-LC1	Antikörper gegen Leberzytosol
Anti-LKM-1	Antikörper gegen mikrosomales Antigen aus Leber und Niere
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberantigen
Anti-LP	Leber-Pankreas-Antikörper
Anti-ASGPR	Antikörper gegen den Asialoglykoproteinrezeptor der Leber

Tabelle 118.4. Klassifizierungsvorschlag der Autoimmunhepatitis. (Nach Manns 1993)

Hepatitistyp	ANA	LKM-1	SLA	SMA	Anti-HCV/ HCV-RNA
Typ 1	+	–	–	+	–
Typ 2a	–	+	–	–	–
Typ 2b	–	+	–	–	+
Typ 3	–	–	+	+/–	–
Typ 4	–	–	–	+	–

Tabelle 118.5. Diagnostische Kriterien für eine Autoimmunhepatitis bei Kindern. (Mod. nach Johnson u. McFarlane 1993)

Parameter	Score
Weibliches Geschlecht	+2
Männliches Geschlecht	0
Hypergammaglobulinämie	
über 2fach über der oberen Norm	+3
1,5- bis 2fach über der oberen Norm	+2
1- bis 1,5fach über der oberen Norm	+1
Autoantikörper	
ANA, SMA, LKM-1	
>1:20	+3
>1:10	+2
SLA, ASGPR, LP, LC1	+2
AMA	–2
Hepatotrope Virusmarker (HBsAg, Anti-HAV-IgM, HCV-RNA u. a.)	–3
Negative Virusmarker	+3
HLA-B8, -DR3 oder -DR4	+1
Ansprechen auf immunsuppressive Therapie	+2
Kein Ansprechen	–2
Rezidiv bei Therapiestop nach Remission	+3

Bewertung: AIH gesichert: >15 Punkte; AIH wahrscheinlich: >10 Punkte.

Differentialdiagnostisch muß an eine primär sklerosierende Cholangitis gedacht werden. Manchmal kann es notwendig werden, zum sicheren Ausschluß eine endoskopische Darstellung der extra- und intrahepatischen Gallenwege (endoskopische retrograde Cholangiographie, ERC) durchzuführen.

Therapie. Die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Behandlung ist bei Erwachsenen und Kindern belegt. Es kommt für Kinder eine Monotherapie mit Glukokortikoiden oder eine Kombination der Steroide mit Azathioprin in Frage. Liegen die Transaminasen 3 Monate nach Therapiebeginn mit einem Steroid nicht im Normbereich, sollte zusätzlich in jedem Fall Azathioprin gegeben werden. Alternativ kann von Anfang an kombiniert behandelt werden. In der Regel wird Prednison oder Prednisolon mit 2 mg/kg KG/Tag (max. 60 mg/Tag) und Azathioprin mit 1,5–2 mg/kg KG/Tag dosiert. Es ist zu empfehlen, mit der Behandlung sofort nach Diagnosestellung zu beginnen und nicht einige Monate zur Bestätigung der Chronizität der Krankheit zuzuwarten. Eine Besserung der Serumtransaminasen bzw. Normalisierung sollte innerhalb von 3–8 Wochen erreicht werden. Über 2–3 Monate kann eine stufenweise Reduktion der Steroidmedikation auf eine Erhaltungsdosis von etwa 0,25–0,1 mg/kg KG/Tag durchgeführt werden. Die Erhaltungsdosis sollte so gewählt werden, daß die Serumtransaminasen- und γ-Globulinkonzentration normal bleibt. Die Azathioprindosis sollte unverändert belassen und im Laufe der Zeit dem zunehmenden Körpergewicht angepaßt werden.

Über 80% der pädiatrischen Patienten reagieren zufriedenstellend auf eine immunsuppressive Behandlung. Bei Nichtansprechen kann ein Versuch mit Cyclosporin unternommen werden. Da die Rezidivrate nach Absetzen der Therapie sehr hoch ist, wird ein Behandlungszeitraum von mindestens 5 Jahren empfohlen, bevor ein Auslaßversuch durchgeführt werden sollte. Vor Absetzen der Medikation empfiehlt sich eine Kontroll-Leberbiopsie, um die histologische Aktivität sicher zu beurteilen. Sehr viele Patienten müssen länger als 10 Jahre medikamentös behandelt werden.

Möglicherweise könnten sich in Zukunft durch alternative Steroide, die bei der ersten Passage durch die Leber weitgehend inaktiviert werden, Behandlungsalternativen ergeben (z. B. Budesonid).

Über die Hälfte der Kinder mit einer Autoimmunhepatitis haben bei Diagnosestellung Zeichen einer portalen Hypertension. Im Langzeitverlauf muß auf die Entstehung von Ösophagusvarizen geachtet werden.

Prognose. Unter suffizienter immunsuppressiver Therapie ist die Prognose zunächst gut. Trotz konsequenter Behandlung geht die Krankheit allerdings bei vielen Patienten in eine Leberzirrhose über. In Einzelfällen kann ein hepatozelluläres Karzinom auftreten. Langfristig wird sich bei vielen Kindern mit einer progredienten Krankheit eine Lebertransplantation im frühen Erwachsenenalter nicht vermeiden lassen.

118.3 Primär sklerosierende Cholangitis

Definition. Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronische Leberkrankheit mit Cholestasezeichen und einer Entzündung und zunehmenden Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Die Folge ist eine fortschreitende Stenosierung und Obliteration der betroffenen Gallengänge mit der Entwicklung einer Leberzirrhose. Die Krankheit ist häufig mit einer chronisch-entzündlichen Darmkrankheit (Colitis ulcerosa) assoziiert.

Ätiologie und Pathogenese. Wie bei der Autoimmunkrankheit ist die Ätiologie der Krankheit unklar. Auch hier werden Assoziationen mit HLA-B8, -DR2, -DR3 oder -DR4 beobachtet. Serologisch ist der Nachweis von Antikörpern gegen zytoplasmatische Antigene der neutrophilen Granulozyten (p-ANCA) häufig positiv.

Die Diagnose wird durch die Zusammenschau der klinischen Befunde, der biochemischen Befunde, der Autoantikörper und der Leberhistologie gestellt. Zusätzlich wird eine ERC durchgeführt, um Unregelmäßigkeiten des Wandprofils bzw. Stenosen der Gallengänge nachzuweisen. Ein charakteristischer Befund ist in Abb. 118.3 dargestellt. Die Krankheitszeichen sind uncharakteristisch und können der Autoimmunhepatitis ähneln. Bei einem Teil der Patienten ist eine Colitis ulcerosa vor der Erkrankung bekannt. Bei manchen Kindern wird die Colitis aber auch erst nach der primär sklerosierenden Cholangitis diagnostiziert. In seltenen Fällen kann die Krankheit bereits im 1. Lebensjahr auftreten.

Therapie. Eine spezifische Behandlung existiert nicht. Die lange Zeit empfohlene immunsuppressive Behandlung ist weitgehend verlassen worden. Hingegen wurde nachgewiesen, daß die Gabe von Ursodesoxycholsäure in einer Dosis von 10–20 mg/kg KG/Tag mit einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes verbunden ist. Die Leberwerte normalisieren sich, und die klinischen Allgemeinerscheinungen wie

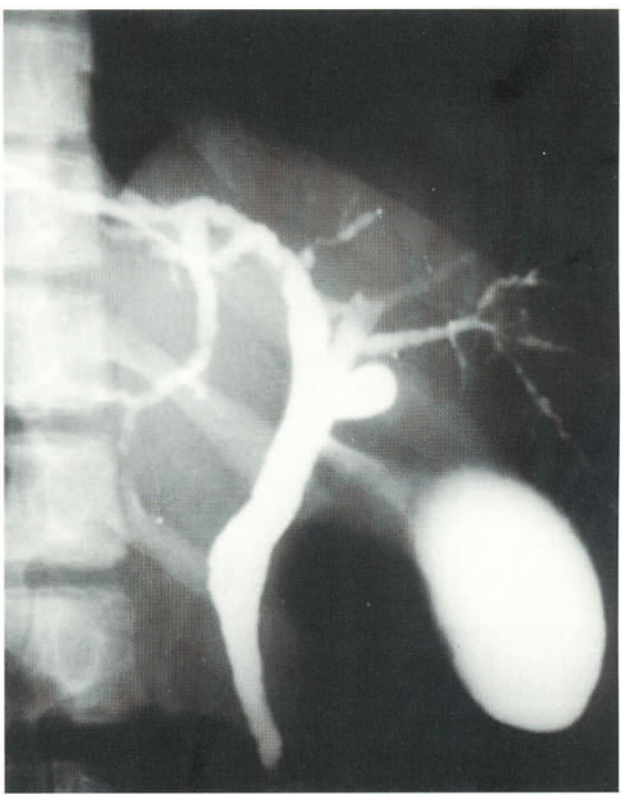

Abb. 118.3. Endoskopisch retrograde Cholangiographie bei einem Kind mit primär sklerosierender Cholangitis. Die Konturunregelmäßigkeiten betreffen auch die intrahepatischen Gallenwege

Juckreiz und Müdigkeit bessern sich. Die Behandlung muß über Jahre beibehalten werden.

Prognose. Langfristig muß mit Komplikationen wie Gallensteinen oder auch rezidivierenden Cholangitiden gerechnet werden. Die Krankheit ist progredient und geht oft in eine Leberzirrhose über. Die primär sklerosierende Cholangitis ist im Erwachsenenalter eine bedeutende Indikation für die Lebertransplantation.

Literatur

Beuers U, Wiedmann KH, Kleber G, Fleig W (1997) Therapie der autoimmunen Hepatitis, primär biliären Zirrhose und primär sklerosierenden Cholangitis. Z Gastroenterol 35: 1041–1049

Bisceglie AM (1998) Hepatitis C. Lancet 351: 351–355

Conjeevaram HS, Di Biseglie AM (1995) Management of chronic viral hepatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 20: 365–375

Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchonel M, Bernard O (1994) Sclerosing cholangitis in children. J Pediatr 128: 49–56

Gish RG, Lau JYN (1997) Hepatitis C virus: eight years old. Viral Hepatitis Rev 3: 17–37

Johnson PJ, McFarlane IG (1993) Meeting report: international autoimmune hepatitis group. Hepatology 18: 998–1005

Johnson PJ, McFarlane JG, Williams R (1995) Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med 333: 958–963

Koff ES (1998) Hepatitis A. Lancet 351: 1643–1649

Krawitt EL (1996) Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 332: 897–902

Lee YM, Kaplan MM (1995) Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 332: 924–933

Manns MP (1993) Viruses and autoimmune liver disease. Intervirology 35: 108–115

Panda SK, Jameel S (1997) Hepatitis E virus: from epidemiology to molecular biology. Viral Hepatitis Rev 3: 227–251

Wirth S (1996) Chronische Hepatitis B, D und C im Kindesalter. Verdauungskrankheiten 14: 22–27

Wirth S, Koletzko S (1994) Autoimmunhepatitis im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 142: 908–916

Zuckerman AJ, Thomas HC (1993)Viral hepatitis. Churchill Livingstone, Edinburgh

119 Krankheiten der extrahepatischen Gallenwege

T. Lang

Choledochuszysten

Definition. Choledochuszysten sind kongenitale, segmentale, zystische Erweiterungen des Gallengangsystems. Die Gruppe der Choledochuszysten wird entsprechend der Klassifikation von Todani in 5 Subtypen eingeteilt:

- Typ I zystische Dilatation des gemeinsamen extrahepatischen Gallengangs ohne Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge;
  - Typ Ia Erweiterung beschränkt auf Ductus choledochus auf Höhe des Ductus cysticus;
  - Typ Ib Erweiterung des Ductus choledochus distal des Zystikusabgangs;
  - Typ Ic Dilatation des Ductus choledochus und des Ductus hepaticus communis;
- Typ II Malformation des Ductus choledochus mit Divertikel;
- Typ III Choledochozele mit Obstruktion der Papilla Vateri;
- Typ IV multiple intrahepatische und/oder extrahepatische zytische Malformationen;
- Typ V einzelne oder multiple zystische Erweiterungen der intrahepatischen Gallengänge.

Epidemiologie. Die Häufigkeit der Choledochuszysten wird auf 1:13.000–1:2.000.000 geschätzt. Es bestehen erhebliche regionale Unterschiede. So werden die meisten Patienten aus dem asiatischen Raum berichtet (50% aus Japan). Etwa die Hälfte der Patienten wird in den ersten 2 Lebensjahren diagnostiziert. Am häufigsten werden die Typen I und IV beobachtet. Mädchen sind 4mal häufiger betroffen als Jungen.

Ätiologie. Die Ursache der Choledochuszysten ist unklar. Mehrere Faktoren scheinen in der Entstehung dieser Fehlbildungen eine Rolle zu spielen. Lokale Wandschwächen der Gallengangwand, isoliert verstärkte Proliferationen des Gallengangepithels, Common-channel-Syndrom und Reflux von Pankreassaft in das distale Gallengangsystem mit daraus resultierenden entzündlich bedingten Stenosierungen scheinen zur Entstehung beizutragen. Des Weiteren werden neuromuskuläre Dysfunktionen in der Innervation der glatten Muskulatur der Gallenwege diskutiert. Das Auftreten von Choledochuszysten bei Feten weist jedoch zumindest bei einer Untergruppe der Patienten auf eine pränatale Ursache hin. Choledochuszysten stellen meist eine isolierte Fehlbildung dar.

Pathologie. Die meisten Choledochuszysten präsentieren sich histologisch mit einer fibrotischen Verdickung der Zystenwand (2–10 mm), verbunden mit einem unterschiedlichen Ausmaß an entzündlichen Infiltraten. In vielen Fällen fehlt das charakteristische Gallengangepithel an der Zystenwand, einhergehend mit einer unregelmäßigen, säulenartigen Anordnung von Gallengangepithelzellen. Häufig finden sich oberflächliche Ulzerationen. Choledochuszysten gehen mit einem erhöhten Risiko von Gallengangkarzinomen einher. Am häufigsten werden Adenokarzinome berichtet. Die Resektion der Zysten senkt das Risiko eines Gallengangkarzinoms signifikant.

Klinische Symptome. Selten werden Choledochuszysten schon durch präpartale Ultraschalldiagnostik entdeckt. Die als charakteristisch beschriebene Symptomentrias Oberbauchschmerzen, abdominelle Raumforderung und Ikterus führt nur bei ca. 20% der Patienten zur Diagnose. Häufiger werden Choledochuszysten bei der Abklärung unspezifischer Oberbauchbeschwerden oder einer unklaren Cholestase diagnostiziert. Als häufigste Initialsymptome bei Kindern werden Ikterus (52–90%), Erbrechen (53%), Bauchschmerzen (42–68%), acholische Stühle (36%) und Hepatomegalie (36–63%) berichtet. Ein durch eine Choledochuszyste gestörter Abfluß der Gallenflüssigkeit kann aszendierende Cholangitiden, das vermehrte Auftreten von Gallenblasen- und Gallengangsteinen und rezidivierende Pankreatitiden begünstigen. Selten manifestiert sich eine Choledochuszyste als akutes Abdomen infolge einer Ruptur der Zyste. Eine chronische Cholestase

Tabelle 119.1. Klinische Symptome der Choledochuszyste und ihre Häufigkeit im Kindesalter

Klinisches Symptom	Häufigkeit im Kindesalter [%]
Ikterus	52–90
Erbrechen	53
Bauchschmerzen	42–68
Acholische Stühle	36
Hepatomegalie	36–63
Gallensteine	<10
Pankreatitis	<5

und eine daraus resultierende sekundäre biliäre Zirrhose wird bei 26–30% der Patienten beobachtet. In Tabelle 119.1 sind die klinischen Charakteristika einer Choledochuszyste zusammengefaßt.

Diagnose. Als relativ uncharakteristisch sind laborchemische Auffälligkeiten in der Diagnostik der Choledochuszysten zu werten. Neben erhöhten γ-GT-Werten und Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum sowie anderen Cholestaseparametern und erhöhten Transaminasen fallen gelegentlich laborchemische Zeichen einer akuten oder chronischen Pankreatitis in Form erhöhter Amylase- und Lipasespiegel im Serum auf. Die wichtigste und sensitivste diagnostische Möglichkeit eröffnet die Ultraschalluntersuchung des Abdomens. Gelegentlich können Choledochuszysten schon pränatal im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert werden. Die anatomischen Gegebenheiten, insbesondere Strikturen und Anomalien des Pankreasausführungsgangs, können durch eine ERCP dargestellt werden. Diese invasive diagnostische Maßnahme sollte jedoch nur mit strenger Indikationsstellung herangezogen werden, da die Auslösung einer akuten Pankreatitis sowie Rupturen durch Injektion des Kontrastmittels in die Zyste beschrieben sind. Durch neue bildgebende Verfahren, insbesondere die MRCP (Magnetresonanzcholangiopankreatikographie), ergeben sich weniger invasive diagnostische Möglichkeiten, deren Anwendung jedoch einzelnen Zentren vorbehalten bleibt und deren Wertigkeit in der Darstellung des kindlichen Gallengangsystems noch nicht ausreichend geklärt ist. In Einzelfällen erwies sich die ^{99m}Tc-DISIDA-Szintigraphie als hilfreich. Aufgrund der Strahlenexposition und ihrer geringen Spezifität sollte sie jedoch nur in Ausnahmefällen herangezogen werden. Die exakten anatomischen Verhältnisse können intraoperativ durch eine Cholangiographie visualisiert werden.

Therapie. Als therapeutische Maßnahme hat die komplette operative Entfernung der Zyste zu gelten. Versuche einer weniger aggressiven operativen Korrektur in Form einer Drainage der Zyste ohne totale Resektion waren mit einer erhöhten Inzidenz von Strikturen, Rezidiven und einem weiterbestehenden Risiko für die Entwicklung von Cholangiokarzinomen verbunden. Als operative Therapie der Wahl gilt nach wie vor die Hepatikoduodenostomie oder die Hepatikojejunostomie für Typ-I-Zysten. Selten kann eine Choledochohepatikostomie erwogen werden. Eine Entfernung der Gallenblase hat sich in allen Fällen bewährt, da durch diese Maßnahme das Risiko für die Entstehung von Gallensteinen und Cholangiokarzinomen signifikant gesenkt werden kann. Nur sehr beschränkte Erfahrungen existieren in der Therapie der seltenen Formen der Choledochuszysten. Besonders die Therapie der Typ-IV- und Typ-V-Zysten erweist sich aufgrund der intrahepatischen Dilatationen als sehr schwierig. Der postoperative Verlauf kann durch Strikturen, gestörten Galleabfluß, Entwicklung von intra- und extrahepatischen Konkrementen sowie durch rezidivierende Cholangitiden kompliziert werden. Der Einsatz von Ursodeoxycholsäure zur Vermeidung von Cholangitiden und zur Prävention der Konkrementbildung zeigte einen positiven Effekt, jedoch stützen sich diese Beobachtungen nicht auf Therapiestudien an größeren Patientenkollektiven.

Prognose. Insgesamt ist die Prognose einer Choledochuszyste, falls resektabel, günstig, die Mortalität der operativen Korrektur liegt weit unter 10%. Entscheidend beeinflußt wird die Prognose für den einzelnen Patienten durch postoperative Komplikationen wie Cholangitis, Konkrementbildung oder die Entwicklung von Malignomen in verbliebenen Zystenanteilen.

Literatur

Cetta F (1997) Recurrent hepatolithiasis after primary excision of choledochal cysts. J Am Coll Surg 185: 198–200

Ishibashi T, Kasahara K, Yasuda Y, Nagai H, Makino S, Kanazawa K (1997) Malignant change in biliary tract after excision of choledochal cyst. Br J Surg 84: 1687–1691

Miyano T, Yamataka A (1997) Choledochal cysts. Curr Opin Pediatr 9: 283–288

Okada A, Nakamura T, Higaki J, Okumura K, Kamata S, Oguchi Y (1990) Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction. Surg Gynecol Obstet 171: 291–298

Saing H, Han H, Chan KL, Lam W, Chan FL, Cheng W, Tam PK (1997) Early and late results of excision of choledochal cysts. J Pediatr Surg 32: 1563–1566

Sela-Herman S, Scharschmidt BF (1996) Choledochal cyst, a disease for all ages. Lancet 23: 779

Tanaka T (1995) Pathogenesis of choledochal cyst. Am J Gastroenterol 90: 685

Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K (1977): Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures and review of 37 cases including cancer arising from choledochal cysts. Am J Surg 134: 263–269

Todani T, Urushihara N, Morotomi Y et al. (1995) Characteristics of choledochal cysts in neonates and early infants. Eur J Pediatr Surg 5: 143–145

Yamaguchi M (1980) Congenital choledochal cyst: analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. Am J Surg 140: 653–657

Gallengangatresie

Definition. Die Gallengangatresie zeichnet sich durch eine progrediente Obliteration der extrahepatischen Gallengänge aus, charakterisiert durch eine partielle oder komplette Atresie des extrahepatischen Gallengangsystems. Aus der Atresie der extrahepatischen Gallengänge resultiert ein Stop des Galleflusses auf der Ebene der intrahepatischen Gallengänge. Patienten mit extrahepatischer Gallengangatresie werden je nach klinischer Präsentation, Mitbeteiligung anderer Organsysteme und histologischen Kriterien in verschiedene Subtypen eingeteilt. Entsprechend der Einteilung von Desmet können 2 klinische Typen der Gallengangatresie unterschieden werden:

- embryonaler oder fetaler Typ: frühe neonatale Cholestase, kontinuierlicher Übergang des physiologischen Neugeborenenikterus in eine Cholestase, keine Gallengangresiduen im Ligamentum hepatoduodenale, assoziierte Fehlbildungen in 10–20% der Fälle;

	Embryonaler, fetaler Typ	Perinataler Typ (Late-onset-Cholestase)
Häufigkeit [%]	35	65
Beginn der Cholestase	Unmittelbar postpartal	Nach 10–21 Tagen
Anatomie	Keine Gallengangresiduen im Ligamentum hepatoduodenale	Gallengangresiduen im Ligamentum hepatoduodenale
Assoziierte Fehlbildungen	In 10–20%	Keine
Prognose	Trotz früher Kasai-Operation rasche Zirrhosebildung	Bei früher Kasai-Operation suffiziente Galledrainage in 82%

Tabelle 119.2. Einteilung der extrahepatischen Gallengangatresien nach klinischen Kriterien gemäß der Klassifikation nach Desmet (1992)

- perinataler Typ: Late-onset-Cholestase, ikterusfreies Intervall nach Abklingen des Neugeborenenikterus, Gallengangresiduen im Ligamentum hepatoduodenale, keine assoziierten Fehlbildungen.

Der embryonale Typ wird bei ca. 35%, der perinatale Typ bei 65% der Patienten mit Gallengangatresie gefunden. Die Charakteristika der klinischen Einteilung sind in Tabelle 119.2 zusammengefaßt. Hinsichtlich der Beteiligung weiterer Organsysteme werden 2 Subtypen der extrahepatischen Gallengangatresie unterschieden: die isolierte Gallengangatresie und die Gallengangatresie in Kombination mit einem totalen oder partiellen Situs inversus und Atresien mit oder ohne Polyspleniesyndrom. Anatomisch werden die Gallengangatresien in 3 Subtypen unterteilt:

- atretischer Ductus choledochus, offenes proximales System;
- Atresie der Ductus hepatici, offenes proximales System;
- Atresie der rechten oder/und linken Ductus hepatici auf Höhe der Porta hepatis mit offenem proximalem System.

Vom Begriff der extrahepatischen Gallengangatresie ist die intrahepatische Atresie streng zu trennen, die per se als eigenständiges Krankheitsbild nicht existent ist, sondern eine Gallenganghypoplasie bei bestehender extrahepatischer Atresie darstellt oder die sekundäre Destruktion der intrahepatischen Gallengänge als Folge der Cholestase widerspiegelt. Dies kann Folge eines progredienten Untergangs intrahepatischer Gallengangepithelien durch persistierende Cholestase sein, aber auch Zeichen einer Progredienz und Ausdehnung der Krankheit auf das intrahepatische Gallengangsystem.

Epidemiologie. Die extrahepatische Gallengangatresie gilt als die häufigste Ursache einer neonatalen Cholestase. Die Häufigkeit beträgt 1:15.000 mit einem geringfügigen Überwiegen des weiblichen Geschlechts. In 10–20% der Erkrankungsfälle ist die Gallengangatresie mit weiteren Fehlbildungen assoziiert: Polysplenie, Malrotation, venöse Malformationen der V. cava inferior, präduodenaler Verlauf der V. portae, bilobäre rechte Lunge. Die extrahepatische Gallengangatresie stellt im pädiatrischen Krankengut die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar.

Ätiologie. Hinsichtlich der Entstehung der Gallengangatresie werden genetische Faktoren, immunologische Prozesse und Infektionen des Gallengangsystems diskutiert. Keiner dieser Entstehungsmechanismen kann jedoch bei allen Patienten die Krankheit befriedigend erklären. Eine Assoziation mit bestimmten HLA-Typen (HLA-B12), familiäre Häufung und Assoziationen mit anderen Fehlbildungen (Polysplenie, Portalvenenanomalien) deuten auf eine genetische Ursache hin. Jedoch wurde in Untersuchungen an eineiigen Zwillingen eine extrahepatische Gallengangatresie bei nur einem der Zwillinge diagnostiziert, eine Beobachtung, die die Gallengangatresie als eine hereditäre Krankheit eher in Frage stellt. Eine progrediente Destruktion der Gallengänge durch Autoimmunprozesse wurde aufgrund der vermehrten Expression von HLA-DR-Antigenen und ICAM-1 an Gallengangepithelzellen von betroffenen Patienten vermutet. Zahlreiche Untersuchungen wurden hinsichtlich möglicher infektiöser Ursachen der Gallengangatresie durchgeführt. So konnte in zwei Mausmodellen ein der Gallengangatresie ähnliches Bild durch Reoviren Typ 3 und Rotaviren der Gruppe A beobachtet werden. Ein Virusnachweis bei Patienten mit Gallengangatresie gelang jedoch bislang nur in Einzelfällen. Eine signifikant höhere Prävalenz von CMV und EBV wurde bei Kindern mit Gallengangatresie gefunden, ein Nachweis eines direkten Zusammenhangs mit der Entstehung der Gallengangatresie steht jedoch noch aus. Zusammenfassend ist die Ätiologie der Gallengangatresie nicht geklärt. Es wird vermutet, daß verschiedene Faktoren bei einzelnen Patienten zu einem ähnlichen Krankheitsbild führen.

Pathogenese und Pathologie. Zum Verständnis der Pathogenese der extrahepatischen Gallengangatresie ist die embryologische Entwicklung der Leber und des Gallengangsystems von Bedeutung. Das Gallengangsystem entwickelt sich aus 2 Komponenten. Der proximale Anteil geht aus dem kranialen Anteil des hepatischen Divertikulums hervor, welches in der 4. Gestationswoche aus dem Vordarm aussproßt und das proximale extrahepatische (bis an die Porta hepatis) und das intrahepatische Gallengangsystem ausbildet. Aus dem kaudalen Anteil des hepatischen Divertikulums entstehen Ductus choledochus, Gallenblase, Ductus cysticus und Ductus hepatici communes. Die Gallengangatresie ist eine progredient verlaufende Krankheit, die bei einem Teil der Patienten schon intrauterin (embryonaler Typ) oder um den Geburtstermin ihren Ausgang nimmt und mit einer progredienten Obstruktion des extrahepatischen und später auch des intrahepatischen Gallengangsystems einhergeht. Unbehandelt resultiert die Atresie in einer sekundär biliären Zirrhose, die durch eine rasche Progredienz gekennzeichnet ist. Die histologischen Veränderungen sind z. T. auf die progrediente Cholestase zurückzuführen. Daneben werden jedoch charakteristische Veränderungen am intrahepatischen Gallengangsystem beobachtet. Es besteht ein Mischbild aus Entzündung, Vernarbung und zunehmender Obliterierung der intrahepatischen Gallengänge. Typischerweise finden sich mononukleäre Infiltrate periduktulär und eine Proliferation der proximalen Gallengänge bis 200 Tage nach Geburt mit einer

raschen Degeneration der intrahepatischen Gallengänge, Fibrosierung und Zirrhose stellen die Residuen einer Gallengangatresie dar. Durch einen verhinderten Abfluß der aggressiven Galleflüssigkeit entsteht ein cholestatisches Bild mit Gallepfröpfen in den Canaliculi, Bilirubinostase mit Bilirubingranula in den periduktulären Hepatozyten, intrazellulären Gallepfröpfen und Riesenzelltransformationen von Hepatozyten. Weiter wird extramedulläre Blutbildung beobachtet. Im Verlauf kommt es zu einem Ödem der periportalen Zone, zu Gallengangproliferationen durch teilweise Transformation von Hepatozyten der azinären Zone I, zu periduktulärer Fibrose und Gallepfröpfen in den Canaliculi. Im Verlauf bildet sich eine zunehmende periportale Fibrose mit beginnender Brückenbildung zwischen benachbarten Portalfeldern aus. Durch Redifferenzierung von gallengangnahen Hepatozyten in der azinären Zone I zu Gallengangepithelzellen kommt es zur charakteristischen Gallengangproliferation. Neben den Veränderungen durch Cholestase kommt es auch zur Degeneration der intralobulären Gallengänge: Zu Beginn zeigen sich Irregularitäten des Gallengangepithels, Vakuolisierung, Zellkernpyknose, Atrophie und entzündliche Infiltration, im Verlauf Verdickung der Basalmembran, periduktuläre Fibrose, Atrophie und Epitheluntergang. Diese Veränderungen sind als Folge der extrahepatischen Atresie zu werten, stellen jedoch kein eigenständiges Krankheitsbild im Sinne einer intrahepatischen Atresie dar. Die bei der Gallengangatresie beobachtete intrahepatische sklerosierende Cholangiopathie bleibt auch nach Korrekturoperation und damit gewährleistetem Galleabfluß bestehen, der Prozess verlangsamt sich aber wesentlich. Hierdurch finden die histologischen Veränderungen, die trotz funktionierender Galledrainage durch Portoenterostomie beobachtet werden, eine Erklärung.

Diagnose. Kinder mit Gallengangatresie werden in der Regel zum Termin mit normalem Geburtsgewicht geboren. Mädchen sind 1,4mal häufiger betroffen als Jungen. Der postpartale Verlauf ist bei 65% der Patienten zunächst unauffällig (sog. perinatale Form). Zwischen der 2. und 4. Lebenswoche entwickeln die Patienten einen zunehmenden Ikterus mit einer pathologischen Erhöhung des konjugierten Anteils des Bilirubins, dunklen, bierbraunen Urin sowie entfärbte oder wechselnd gefärbte-entfärbte Stühle. Bei ca. 35% der Patienten liegt eine embryonale Form der Gallengangatresie vor. Bei dieser Gruppe kann sich schon wenige Tage nach der Geburt eine progrediente Cholestase entwickeln. Patienten mit Gallengangatresie entwickeln früh eine Hepatomegalie und Splenomegalie. Die Leber fühlt sich derb an. Neben den hepatischen Auffälligkeiten kann eine Mitbeteiligung des kardiovaskulären Systems in Form von Herzvitien (am häufigsten ASD oder VSD) oder einem präduodenalen Verlauf der Pfortader und Anomalien der V. cava bestehen, die Krankheit kann auch von einer Polysplenie begleitet sein. Postpartal zeigen sich im Gegensatz zur neonatalen Riesenzellhepatitis keine Anzeichen eines chronischen Leberversagens, diese manifestieren sich erst im 3. bis 4. Lebensmonat. Bei jedem Neugeborenen mit einem konjugierten Bilirubin über 2 mg/dl oder einem konjugierten Bilirubin von mehr als 15% des Gesamtbilirubins besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Gallengangatresie. Die Serumtransaminasen sind in der Regel nur mäßig erhöht (auf das 2- bis 3fache der Norm), jedoch bestehen auffallend hohe Werte der γ-GT, AP und LAP sowie der Serumgallensäuren als laborchemisches Korrelat der Galleabflußstörung. Die Synthesefunktion der Leber ist anfangs erhalten, allenfalls kommt es zu einer Einschränkung der intrinsischen Blutgerinnung durch verminderte Vitamin-K-Resorption infolge der Cholestase, die durch parenterale Vitamin-K-Substitution in der Regel behoben werden kann. Eine Kombination aus γ-GT-Erhöhung und signifikanter Erhöhung des konjugierten Bilirubins mit positivem Lipoprotein-X-Nachweis muß bis zum Beweis des Gegenteils als verdächtig für das Vorliegen einer Gallengangatresie gelten. Die Diagnose muß aufgrund der Progredienz der Krankheit und der Gefahr eines raschen zirrhotischen Umbaus rasch gestellt werden. Spät diagnostizierte Kinder (nach der 9. Lebenswoche) entwickeln eine progrediente Leberinsuffizienz, bedingt durch rapiden zirrhotischen Umbau mit laborchemischen Zeichen einer schweren Cholestase. Aufgrund der zirrhotischen Umbauvorgänge kommen komplizierend hinzu: die portale Hypertension mit Hypersplenismus und daraus resultierender Verminderung der Thrombozyten- und Leukozytenzahlen durch vermehrten Abbau in der Milz sowie die Ausbildung von Ösophagusvarizen. Zusätzlich wird der weitere Verlauf durch eine zunehmende Beeinträchtigung der Syntheseleistung der Leber mit Koagulopathie, Hypalbuminämie, Hypimmunglobulinämie und durch die Entstehung von Aszites und einer hepatischen Enzephalopathie kompliziert. Kachexie, Fettmalabsorption mit daraus resultierender schwerer Gedeihstörung, Mangel an fettlöslichen Vitaminen und der erhöhte Energieverbrauch der Patienten beeinträchtigen ihre körperliche und geistige Entwicklung.

Als Vorschlag soll das in Abb. 119.1 dargestellte Flußdiagramm der Diagnostik der Gallengangatresie dienen.

Neben den o. g. laborchemischen Veränderungen kommt den bildgebenden Verfahren in der Diagnostik der Gallengangatresie große Bedeutung zu. Die Sonographie des Abdomens erweist sich als hilfreich in der Diagnostik der Polysplenie, die Dopplersonographie in der Diagnostik der bei Gallengangatresie beschriebenen Gefäßvarianten (präduodenale V. portae, unterbrochene V. cava inferior). Die Gallengangatresie per se kann nur in Ausnahmefällen durch die Ultraschalluntersuchung diagnostiziert werden. Eine Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge schließt eine Gallengangatresie mit großer Wahrscheinlichkeit aus, die differentialdiagnostische Abgrenzung der Choledochuszyste durch die Sonographie ist in der Regel möglich. Schwierigkeiten bereitet die Darstellung des atretischen extrahepatischen Gallengangsystems. Läßt sich beim nüchternen Kind keine Gallenblase darstellen, kann dies als Hinweis auf das Vorliegen einer Gallengangatresie gewertet werden, umgekehrt macht der Nachweis einer gut gefüllten Gallenblase im Nüchternzustand mit Verkleinerung der Gallenblase nach Nahrungsaufnahme eine Gallengangatresie unwahrscheinlich, schließt diese jedoch nicht mit Sicherheit aus. Einen Bedeutungszuwachs in der Diagnostik der Gallengangatresie erfuhr die Sonographie durch den möglichen Nachweis des sog. „Triangular-cord-Zeichens": Kranial der Pfortaderbifurkation stellt sich bei Patienten mit Gallengangatresie eine echoreiche Struktur mit der Form einer Triangel oder eines Zylinders dar. Vergleichsuntersuchungen mit den bisher üblichen Verfahren (Szintigraphie, ERCP) wiesen dieser relativ einfachen Methode einen hohen Stellenwert in der Abgrenzung anderer cholestatischer Leberkrankheiten zu. Jedoch fehlt bislang die

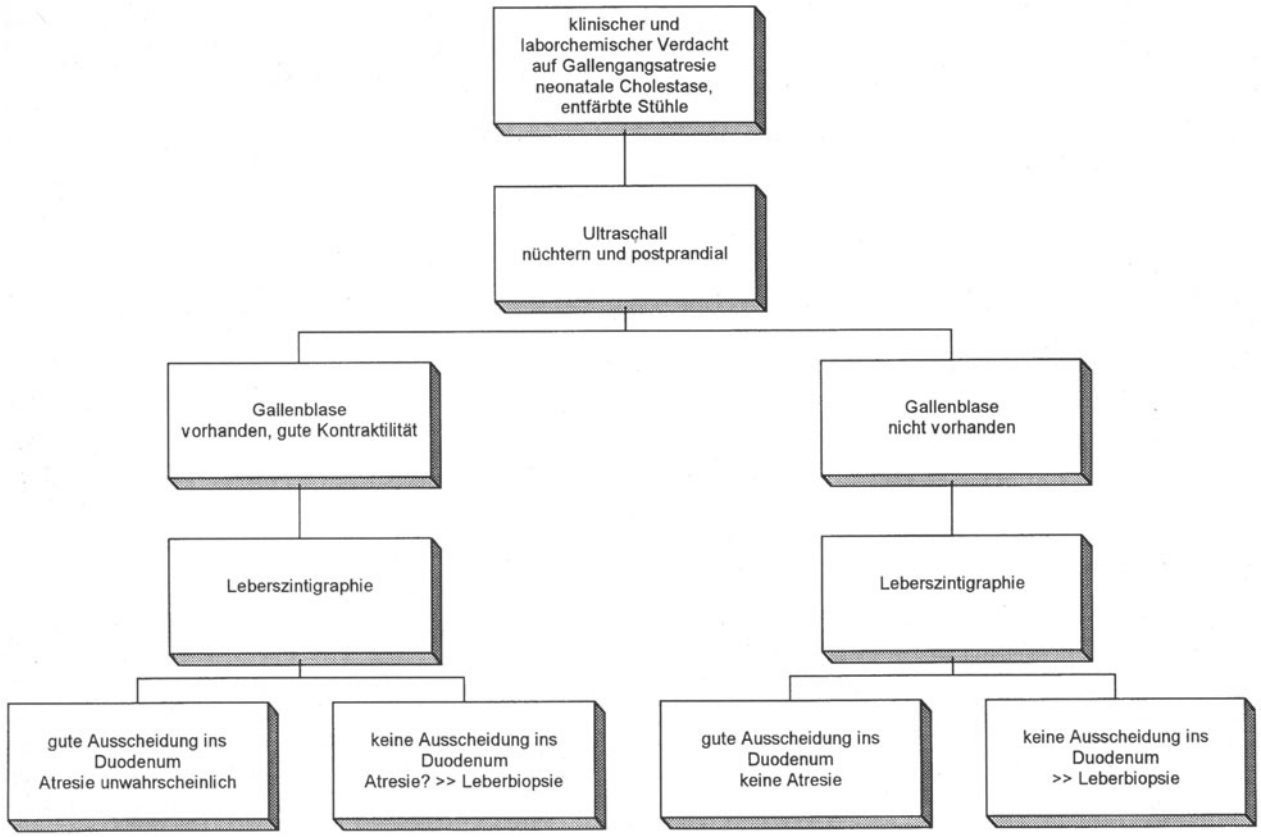

Abb. 119.1. Diagnostische Schritte in der Diagnostik der extrahepatischen Gallengangatresie

Erprobung an größeren Patientengruppen. Einen zentralen Stellenwert in der bildgebenden Diagnostik der Gallengangatresie nimmt nach wie vor die Leberfunktionsszintigraphie ein. Das gut gallegängige Radionuklid ^{99m}TcDISIDA wird nach intravenöser Applikation ins Leberparenchym aufgenommen, in die Gallecanaliculi sezerniert und über die extrahepatischen Gallengänge ins Duodenum ausgeschieden. Die Leberfunktionsszintigraphie erreicht in der Diagnostik der Gallengangatresie eine Sensitivität von 97–100%, jedoch nur eine Spezifität von 43–97%. Die bei der Gallengangatresie fehlende Ausscheidung ins Duodenum gilt als charakteristisch. Jedoch kann auch bei anderen cholestatischen Leberkrankheiten wie der neonatalen Riesenzellhepatitis, der zystischen Fibrose und dem α-1-Antitrypsinmangel eine fehlende Ausscheidung des Radionuklids das Vorhandensein einer Atresie vortäuschen. Zur Erhöhung der Spezifität wird eine Enzyminduktion mit Phenobarbital in einer Dosierung von 5 mg/kg KG 3–5 Tage vor der Szintigraphie empfohlen. Diese Induktionstherapie erhöht die Ausscheidung des Radionuklids bei Hepatitiden signifikant, so daß die Abgrenzung von der Gallengangatresie eher möglich ist.

Routinemäßig noch nicht zum Einsatz kommt die Identifizierung von Gallensäuren und Bilirubin durch Infrarotspektroskopie im Stuhl der Patienten. Diese sehr elegante, aber aufwendige Methode erreicht eine 100%ige Sensitivität und eine 92%ige Spezifität. Der Leberbiopsie kommt eine entscheidende Rolle in der Diagnostik der Atresie zu. Die charakteristischen histologischen Veränderungen Cholestase, Gallengangproliferation und Fibrose weisen auf das Vorliegen einer Atresie hin, jedoch werden auch die bei der neonatalen Riesenzellhepatitis charakteristischen Riesenzellformationen beobachtet. In der Diagnostik der Gallengangatresie erreicht die Kombination aus Leberbiopsie und Szintigraphie die höchste Spezifität und Sensitivität (95% bzw. 98%). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Leberbiopsaten von Patienten mit Gallengangatresie und neonataler Riesenzellhepatitis zeigten deutliche Unterschiede im Bereich der Portalfelder: degeneriertes Gallengangepithel und periduktuläre Fibrose bei Patienten mit Gallengangatresie, vergröbertes endoplasmatisches Retikulum, zytoplasmatische Hepatozytenfragmente und zytoplasmatische Nekrosen bei Patienten mit neonataler Riesenzellhepatitis. So ließen sich elektronenoptisch bei der Gallengangatresie Veränderungen v. a. im Bereich des Portalfeldes nachweisen, bei der neonatalen Riesenzellhepatitis hingegen mehr an den Hepatozyten.

Die Rolle der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) in der Diagnostik der Gallengangatresie ist noch nicht völlig geklärt. Es wird von einer Sensitivität der ERCP in der differentialdiagnostischen Abklärung der Gallengangatresie von 88% berichtet. Diese Methode ist jedoch bei Säuglingen technisch sehr schwierig. Ihr Resultat ist mehr als die vorher genannten Methoden von der optimalen Durchführung und der Erfahrung des Untersuchers abhängig und sicherlich nur sehr spezialisierten Untersuchern vorbehalten. Ferner kann in der ERCP auch bei Hepatitiden eine fehlende Kontrastierung des intrahepatischen Gallengangsystems beobachtet werden, so daß eine Abgrenzung zur Gallengangatresie nicht immer sicher möglich ist. Vor einer operativen Korrektur der Gallengangatresie sind eine direkte Visualisierung des extrahepatischen Gallengangsystems und der Versuch einer intraoperativen Cholangiographie in jedem Fall indiziert, da nur so eine zufriedenstellende Darstellung der anatomischen Gegebenheiten möglich

ist und u. U. unnötige Operationen bei intrahepatischen Hypoplasien und erhaltenem extrahepatischem System vermieden werden können. Eine perkutane Cholangiographie gestaltet sich aufgrund der fehlenden Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge als äußerst schwierig und sollte in der Diagnostik der Gallengangatresie keine Anwendung finden.

Differentialdiagnose. Die extrahepatische Gallengangatresie ist als häufigste Ursache einer neonatalen Cholestase zu sehen. Ein ähnliches klinisches Bild kann aber auch durch eine Vielzahl anderer Krankheiten hervorgerufen werden. Die wichtigsten Krankheiten, die zu einer neonatalen Cholestase führen, und ihre mögliche Abgrenzung von der Gallengangatresie sind in Tabelle 119.3 zusammengefaßt.

Operative Therapie. Ziel der operativen Therapie einer extrahepatischen Gallengangatresie ist eine suffiziente Gallendrainage. Im Jahre 1959 wurde erstmals die nach Kasai benannte operative Korrektur der Gallengangatresie beschrieben, die modifiziert auch heute noch als Standard gilt. Am Prinzip des operativen Vorgehens hat sich bis heute nichts Wesentliches geändert: Über einen Oberbauchquerschnitt wird die Porta hepatis freigelegt und das extrahepatische Gallengangsystem inspiziert. In den meisten Fällen finden sich nur rudimentäre, strangförmige extrahepatische Gallengänge. Nach Mobilisation der Leber und Freilegung der Porta hepatis werden die Gallenblase und die Residuen der extrahepatischen Gallengänge entfernt, notfalls wird die Resektion bis zur Bifurkation der V. portae ausgedehnt. Eine Jejunumschlinge wird an die Portalplatte der Porta hepatis als galledrainierendes Konduit angelegt (Roux-en-Y-Schlinge). Ist der Ductus hepaticus communis oder die Gallenblase vorhanden und nur der distale Choledochusanteil atretisch, kann eine Portocholezystostomie erfolgversprechend sein.

Neben der ursprünglich von Kasai beschriebenen Methode finden zahlreiche Modifikationen Anwendung. Sie wurden v. a. zur Minimierung des Risikos einer aszendierenden Cholangitis eingeführt. Neben Modifikationen in der Länge des Jejunumkonduit wurden v. a. Antirefluxplastiken hinsichtlich ihrer Effektivität untersucht: Jejunalklappen, muskuläre Klappen, ileokolische Intussizeption. Vom Prinzip änderte sich das operative Vorgehen jedoch nicht. Eine deutliche Besserung der Prognose der extrahepatischen Gallengangatresie erbrachten die Fortschritte der Lebertransplantation, insbesondere die Einführung der Split-Technik und der Living-related-Transplantation.

Prognostische Faktoren. Zahlreiche Untersuchungen setzten ihren Schwerpunkt auf die Bedeutung prognostischer Faktoren der operativen Korrektur einer extrahepatischen Gallengangatresie. Die wichtigsten seien hier genannt.

Alter bei Diagnose und operativer Therapie. Entscheidend ist das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Portoenterostomie. Somit ist eine rasche Klärung der Diagnose für die Therapie und Gesamtprognose essentiell. Eine operative Korrektur vor dem 60. Lebenstag geht mit einer Erfolgsrate von

Tabelle 119.3. Differentialdiagnose der extrahepatischen Gallengangatresie. Krankheiten, die zu einer neonatalen Cholestase führen können und ihre mögliche Abgrenzung von der Atresie (zu Einzelheiten s. jeweiliges Kapitel)

Krankheit	Methode zur Abgrenzung von der Atresie
Neonatale Hepatitis (idiopathisch)	Histologie, Leberszintigraphie
Neonatale Hepatitis (viral): CMV, Röteln, ECHO, Reo Typ 3; HSV, VZV, EBV, HHV-6, Parvo B19, Enteroviren, HBV, HAV; HCV	Serologien, Virusnachweis mittels PCR, Histologie, klinischer Verlauf
Bakterielle Krankheiten	Serologien, Bakteriennachweis, Klinik
Cholangiopathien: nichtsyndromatische Gallenganghypoplasie, Alagille-Syndrom, Morbus Byler, MDR-3-Defekt, MDR-2-Defekt, Choledochuszyste, sklerosierende Cholangitis, Gallengangstenose, Caroli-Syndrom, Inspissated-bile-Syndrom, Gallengangsteine	Sonographie, Histologie, klinischer Verlauf, Dysmorphiestigmata
Tyrosinämie	Aminosäuren und Succinylaceton im Urin
Niemann-Pick-Krankheit	Histologie, Schaumzellen im Knochenmark
Morbus Gaucher	Schaumzellen im Knochenmark, Histologie
Morbus Wolman	Cholesterinester, Histologie
Arginasemangel	Hyperammonämie, Klinik
Galaktosämie	Nachweis der Gal-1-Phosphat-Uridyltransferase
Fruktosämie	Klinik, Enzymnachweis, Genetik
Glykogenose Typ IV	Enzymnachweis in der Leber, Histologie
α-1-Antitrypsinvariante	Bestimmung von α-1-Antitrypsin, Phänotypisierung der α_1AT
Zystische Fibrose	Schweißtest, Genetik, Klinik
Hypopituitarismus	Hormondiagnostik, Klinik
Hypothyreose	Bestimmung von TSH, T_3, T_4, Klinik
Neonatale Hämochromatose	Klinik, Histologie, Ferritin im Serum, Fein der Leber
Histiozytose	Histologie, Klinik
Leukämie	Klinik, Histologie
Toxischer Leberzellschaden	Klinik, Histologie

bis zu 75% für die Kasai-Operation einher. Verzögerungen in der Diagnostik und eine operative Therapie nach dem 60. Lebenstag lassen die Chance einer erfolgreichen biliären Drainage auf 20–30% sinken.

Histologie. Entscheidend ist das Ausmaß der Fibrose und der Degeneration der intrahepatischen Gallengänge. Bei einer bereits vorliegenden Zirrhose wird die primäre Lebertransplantation empfohlen.

Initialer Gallefluß. Eine suffiziente Galledrainage zeigt sich in einem signifikanten Abfall der Serumgallensäuren, der γ-GT- und der Bilirubinwerte im Serum bereits 5 Wochen nach Kasai-Operation. Eine signifikant höhere Gallensäurenausscheidung wurde bei Patienten beobachtet, die 3 Monate nach Kasai-Operation ikterusfrei wurden, im Vergleich zu solchen, bei denen die Operation keinen Erfolg erbrachte. Eine deutlich höhere Bilirubin-Clearance zeigt sich zwischen der 4. und 24. postoperativen Woche bei Survivern im Vergleich zu Nicht-Survivern. Eigene Untersuchungen an 36 Patienten mit Gallengangatresie zeigten, daß Patienten mit einer γ-GT über 100 U/l und einem konjugierten Bilirubin über 5 mg/dl 5 Wochen nach Kasai-Operation mit einer ungünstigen Prognose einhergingen.

Komplikationen

Cholangitis. Bakterielle Cholangitiden durch aszendierende Keime gelten als die häufigste Komplikation nach Kasai-Operation, begünstigt durch die ausgeschaltete Dünndarmschlinge (Roux-en-Y-Anastomose) und einen verminderten Gallefluß. Die Inzidenz schwankt in verschiedenen klinischen Untersuchungen zwischen 0 und 100%. Eine niedrigere Inzidenz dieser gefürchteten Komplikation wurde nach modifizierten Kasai-Operationen (Portocholezystostomie und Jejunalklappe) beobachtet. Des Weiteren geht ein ausreichender Gallefluß mit einem niedrigeren Cholangitisrisiko einher. Der Effekt prophylaktischer Antibiotikagaben wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Eine perioperative antibiotische Therapie ist essentiell in der Vermeidung einer Frühcholangitis. Empfohlen wird in der Literatur eine Sulphametoxazoltherapie über 1 Jahr. Klinisch präsentiert sich die bakterielle Cholangitis relativ uncharakteristisch: Fieber, Leukozytose, Bilirubinanstieg in 75% der Fälle, erneuter γ-GT-Anstieg in 80–100% bis hin zum schwer septischen Krankheitsbild. Nicht selten wird die Cholangitis durch eine plötzliche Entwicklung von Aszites klinisch apparent. Ein Keimnachweis gelingt nur in Ausnahmefällen bei schwer septischem Krankheitsbild in der Blutkultur oder im Aszitespunktat. Stuhlkulturen erbringen keine zusätzliche Information hinsichtlich des Erregerspektrums. Eine diagnostische Leberpunktion zum Erregernachweis hat sich nicht bewährt, zumal diese sehr invasive diagnostische Maßnahme mit einem erheblichen Risiko der Keimverschleppung und mit einer Abszedierung einhergeht. Therapie der Wahl sind intravenös verabreichte Antibiotika: Ampicillin, Gentamycin, Cephalosporine der 3. Generation, Imipenem. Aufgrund der Häufung von Enterokokken als infektiösem Agens der bakteriellen Cholangitis hat sich eine Kombinationstherapie bestehend aus Mezlocillin und Cetotaxim besonders bewährt. Als supportive Maßnahme wird nach wie vor der Einsatz von Steroidboli über 4 Tage bei therapierefraktärer Cholangitis empfohlen: Die antiinflammatorische Wirkung der Steroide führt zu einer Steigerung des Galleflusses durch Herabsetzung entzündlicher Veränderungen und ödematöser Prozesse an den verbliebenen Gallengängen.

Verminderter Gallefluß. Ein verminderter Gallefluß wird in der Regel bei Patienten beobachtet, bei denen Diagnose und Therapie relativ spät erfolgen (nach der 9. Lebenswoche), ebenso bei Patienten mit chirurgischen Komplikationen oder nicht regelrecht durchgeführter Kasai-Operation. Sehr kontrovers wird die Indikation zur Reoperation bei nicht funktionierendem Kasai diskutiert. Vor allem in Hinblick auf eine bevorstehende Lebertransplantation sollte die Indikation zur Revision eines Kasais sehr streng gestellt werden. Zunehmende Verwachsungen mit Vaskularisierung von Narbengewebe und damit verbunden ein erhöhtes Blutungsrisiko bei der Transplantation sollten mit ins Kalkül aufgenommen werden. Die Rolle von Choleretika bei Patienten mit Gallengangatresie nach Kasai-Operation ist noch nicht ausreichend geklärt, größere Untersuchungen hierzu stehen noch aus. Sinnvoll erscheint jedoch die medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 15–25 mg/kg KG bei Patienten mit initialem Gallefluß postoperativ. Diesem Medikament kommt eine choleretische Wirkung zu, und es scheint aufgrund einer Herabsetzung von MHC-II-Oberflächenantigenen die lokale immunologische Situation des Gallengangepithels günstig zu beeinflussen.

Portale Hypertension. Eine portale Hypertension wird bereits bei 68% der Patienten mit Gallengangatresie zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat beschrieben. Eine erhebliche Progredienz erfährt die portale Hypertension durch Cholangitiden, es besteht ferner ein direkter Zusammenhang mit dem Erfolg der Kasai-Operation. Eine ausreichende Drainage der Gallenflüssigkeit und die sich daraus ergebende Besserung der Cholestase verzögert die Entwicklung einer portalen Hypertension erheblich, verhindert diese jedoch nicht. So entwickeln 67% der Patienten nach Kasai-Operation Ösophagusvarizen, davon manifestieren sich 28% mit Blutungen. Umstritten ist nach wie vor der Einsatz portosystemischer Shunts, die präventive Sklerotherapie bleibt trotz des Risikos von Strikturen das Mittel der Wahl. Eine Reduktion des Risikos wiederholter Blutungen kann so auf 10% gesenkt werden.

Gewichtsverlauf und Ernährung. Persistierende Cholestase bei extrahepatischer Gallengangatresie geht mit einer verminderten Resorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen einher. Zusätzlich vermindert eine portale Hypertension die Resorption aus dem Darm. Mangel an Vitamin D kann zu rachitischen Veränderungen führen, Vitamin-E-Mangel resultiert in peripheren Neuropathien, der häufig beobachtete Mangel an Vitamin K spiegelt sich in einer Störung der humoralen Gerinnung wider. Störungen der Prostaglandinsynthese werden durch verminderte Aufnahme essentieller Fettsäuren beobachtet. Häufig findet sich ein erheblicher Zinkmangel, vermutlich aufgrund verminderter Zinkmobilisation aus der Leber, trophische Hautveränderungen können die Folge sein. Eine verminderte Nahrungsaufnahme steht einem erhöhten Ruhegrundumsatz gegenüber. Kinder mit chronischer Cholestase benötigen 150–200% des altersentsprechenden Energiebedarfs. Eine suffiziente hochkalorische Ernährung ist v. a. entscheidend in Hinblick auf eine bevorste-

hende Transplantation. Gewichtszunahme und Ernährungssituation spielen eine zentrale Rolle in der Therapie der Gallengangatresie. Neben hochkalorischer enteraler Ernährung gewinnt die parenterale Teilernährung besonders bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose an Bedeutung. Die ausreichende Substitution von fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A, D, E, K) und Spurenelementen sollte bei jedem Patienten immer wieder aufs neue überprüft werden.

Ergebnisse und Prognose. Daten zum 10-Jahresüberleben von Patienten mit korrigierter Gallengangatresie spiegeln die Notwendigkeit einer frühen Diagnose wider: Die 10-Jahresüberlebensrate beträgt 73% bei Patienten, die vor dem 60. Lebenstag operiert wurden, und nur 20% bei Patienten mit Diagnose nach dem 60. Lebenstag. Insgesamt kann jedoch nur bei 50% der Patienten von einem Langzeitüberleben berichtet werden. Diese relativ niedrige Überlebensrate ist vermutlich auf die Progredienz der Krankheit zurückzuführen, die zwar durch eine frühe operative Therapie verzögert, jedoch nicht verhindert werden kann. Nach Kasai-Operation können die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt werden:

- Patienten, bei denen durch die Operation kein suffizienter Gallefluß erreicht werden kann und bei denen sich eine rasch progrediente Leberzirrhose ausbildet;
- Patienten, bei denen ein guter Gallefluß erreicht werden kann, bei denen jedoch trotz suffizienter Galledrainage eine progressive Sklerosierung der intrahepatischen Gallengänge den weiteren Verlauf kompliziert;
- Patienten nach erfolgreicher Kasai-Operation, bei denen im fortgeschrittenen Kindesalter v. a. Probleme durch die dennoch entstehende portale Hypertension auftreten.

Nur in Ausnahmefällen kann ein Patient mit Gallengangatresie durch eine Kasai-Operation dauerhaft geheilt werden, die Kasai-Operation und ihre Modifikationen sind vielmehr als passagere und palliative Maßnahme zu sehen. Als einzige kurative Maßnahme steht somit die Lebertransplantation zur Verfügung. Die Gallengangatresie stellt die häufigste Indikation zur Lebertransplantation im Kindesalter dar. Die Ergebnisse sind mit Posttransplantationsüberlebensraten zwischen 80 und 91% ausgezeichnet. Bei Patienten, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Zirrhose vorliegt, sollte die primäre Lebertransplantation erwogen werden.

Literatur

A-Kader HH, Heubi JE, Setchell KDR, Ryckman FC, Balistreri WF (1990) The effect of ursodeoxycholic adic therapy in patients with extrahepatic biliary atresia. Gastroenterology 98: A564

Broelsch CE, Whitington PF, Edmond JC (1991) Liver transplantation in children from living related donors. Ann Surg 214: 428–439

Choi SO, Park WH, Lee HJ (1998) Ultrasonographic triangular cord: the most definitive finding for noninvasive diagnosis of extrahepatic biliary atresia. Eur J Pediatr Surg 8: 12–16

Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER (1997) Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974–1995). J Pediatr Surg 32: 479–485

Desmet FJ (1992) Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variation on the theme "ductal plate malformation". Hepatology 16: 1069–1083

Desmet FJ, Callea F (1990) Cholestatic syndromes in infancy and childhood. In: Zakim D, Boyer TD (eds) Hepatology. A textbook of liver disease, 2nd edn, vol 2. Saunders, Philadelphia, pp 1355–1395

Karrer FM, Lilly JR, Steward BA, Hall RJ (1990) Biliary atresia registry, 1976–1989. J Pediatr Surg 25: 1076–1081

Karrer FM, Price M, Bensard D, Sokol R, Narkewicz M, Smith D, Lilly JR (1996) Long term results with the Kasai operation for biliary atresia. Arch Surg 131: 493–496

Kasai M, Suzuki S (1959) A new operation for non-correctable biliary atresia: hepatic portoenterostomy. Shujitsu 13: 733–739

Landing BH (1974) Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst – the concept of infantile obstructive cholangiopathy. Prog Pediatr Surg 6: 113–139

Lin WY, Lin CC, Changlai SP, Shen YY, Wang SJ (1997) Comparison of Tc-99 m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. Pediatr Surg Int 12: 30–33

Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP (1989) Late referral for biliary atresia – missed opportunities for effective surgery. Lancet 1: 421–423

Otte JB, Vries-Hospens HG de, Sokal E (1990) Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size matched organs in pediatric liver transplantation. Ann Surg 211: 146–157

Stein JE, Vacanti JP (1994) Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic biliary tree. In: Suchy FJ (ed) Liver diseases in children. Mosby Year Book, St. Louis, Missouri

Gallensteine im Kindesalter

Epidemiologie. Über die Prävalenz des Gallensteinleidens im Kindesalter gibt es nur sehr wenige Informationen. Screeninguntersuchungen in Schweden und Italien mittels Ultraschall an Schulkindern ergaben eine Prävalenz von Gallensteinen zwischen 0,1 und 0,14% für das Gesamtkollektiv an untersuchten Kindern, bei Mädchen über 13 Jahren lag die Prävalenz bei 0,26%.

Klassifikation der Gallensteine und ihre Verteilung bei Kindern und Jugendlichen. Es werden hinsichtlich ihrer Ätiologie und Beschaffenheit 3 Typen von Gallensteinen unterschieden: Cholesterinsteine, Bilirubinsteine und gemischte Cholesterin-Bilirubin-Steine. Ihre Charakteristika sind in Tabelle 119.4 zusammengefaßt. Während bei Erwachsenen die Cholesterinsteine und die gemischten Steine überwiegen, finden sich bei Kindern v. a. die Bilirubinsteine (70%; Cholesterinsteine 25%, gemischte Steine 5%).

Pathogenese und Ätiologie der Pigmentsteine. Hämolytische Prozesse führen zu einer signifikanten Erhöhung von Bilirubin in der Galle, welches sich mit Kalzium zum schwer löslichen Kalziumbilirubinat verbindet. Diese Verbindung lagert sich aufgrund bislang unbekannter Faktoren zu Polymeren zusammen. Durch Anlagerung von Kalziumphosphat und Kalziumkarbonatverbindungen, welche im wässrigen Milieu der Galle schwer lösliche Salze darstellen, sowie durch den Einbau von Gallenbasenmuzin entstehen die Bilirubinsteine. Im Kindesalter stellen diese Steine den häufigsten Steintyp dar. Besonders hämolytische Krankheiten (Sichelzellanämie, Thalassämie, Sphärozytose, Eliptozytose, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, Pyruvatkinasemangel, künstliche Herzklappen, Autoimmunhämolyse) begünstigen infol-

Tabelle 119.4. Charakteristika der 3 bei Kindern vorkommenden Gallensteintypen

	Cholesterinstein	Bilirubinstein	Gemischter Stein
Cholesteringehalt [%]	>60	<5	10–50
Vorkommen	Multipel	Multipel	Solitär
Röntgendichte [%]	In <10	Ja	In ca. 50
Konsistenz	Hart, geformt	Hart, bröckelig	Weich
Farbe	Weiß-beige	Schwarz	Braun

Ätiologische Faktoren	Häufigkeit [%]		
	Kinder <3 Jahre	Vorschulalter	Schulalter
Hämolytische Krankheiten	19	64	68
Parenterale Ernährung	47	7	8
Ceftriaxontherapie	15	0	0
Idiopathisch	17	18	18
Cholestase/Zirrhose	2	11	6

Tabelle 119.5. Ätiologie der Bilirubinsteine im Kindes- und Jugendalter

Tabelle 119.6. Ätiologie der Cholesterinsteine im Kindes- und Jugendalter

Ätiologische Faktoren	Häufigkeit [%]
Familiäre Belastung	40
Adipositas	16
Zystische Fibrose	15
Malabsorptionssyndrome, Morbus Crohn	5
Idiopathisch	16
Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva	8

ge des vermehrten Anfallens von unkonjugiertem Bilirubin die Entstehung von Pigmentsteinen. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung der Bilirubinsteine haben die Hyperkalzämie, die Hyperphosphatämie, die parenterale Ernährung, die Ceftriaxontherapie, eine cholestatische Leberkrankheit, Leberzirrhose und endokrinologische Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels zu gelten. In Tabelle 119.5 sind die ätiologischen Faktoren zusammengefaßt.

Pathogenese und Ätiologie der Cholesterinsteine. Cholesterinsteine finden sich bei Kindern in ca. 25% der Fälle. Sie treten v. a. nach der Pubertät gehäuft auf, vor dem 5. Lebensjahr werden sie sehr selten beobachtet. Grundbaustein der Cholesterinsteine ist der Cholesterinmonohydratkristall. Bei Kindern unter 5 Jahren wurde nur in Ausnahmefällen eine Übersättigung der Galle mit Cholesterin beobachtet – ein Grund, warum in dieser Altersgruppe Cholesterinsteine sehr selten auftreten. Bei Patienten mit Mukoviszidose wurde hingegen eine Cholesterinübersättigung der Galle schon vor dem 10. Lebensjahr beobachtet, ein Umstand, der bei dieser Patientengruppe das deutlich erhöhte Risiko der Cholesterinsteinentstehung erklärt. Neben der Mukoviszidose spielen v. a. familiäre Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Cholesterinsteinen. Das Risiko der Bildung von Cholesterinsteinen ist auf das 10- bis 15fache erhöht bei Kindern, deren Eltern an Cholezystolithiasis leiden. Neunzig Prozent der Patienten mit Adipositas haben eine cholesterinübersättigte Galle. Hormonelle Faktoren wie orale Antikonzeptiva, Schwangerschaft und Hypothyreose können zu einer Cholesterinübersättigung in der Galle führen und stellen weitere Risikofaktoren für die Entstehung der Cholesterinsteine dar. Malabsorptionssyndrome, entzündliche Darmkrankheiten und Ileumresektion führen zu einer Verminderung des Gallensäurenpools und so zu einer Verminderung der gemischten Mizellen. Die ätiologischen Faktoren, die zur Cholesterinsteinentstehung bei Kindern beitragen, sind in Tabelle 119.6 zusammengefaßt.

Pathogenese und Ätiologie der gemischten Steine. Diese Gallensteinart tritt im Kindesalter sehr selten auf. Nicht mehr als 5% der bei Kindern gefundenen Gallensteine zeigen die Charakteristika der gemischten Steine. Meist führt ein Abflußhindernis in den abführenden Gallenwegen zu einem erhöhten Cholangitisrisiko. Durch Stase der Gallenflüssigkeit, vermehrten Zelldetritus und neutrophile Ganulozyten kommt es zur Entstehung der gemischten Steine.

Klinische Symptome. Die klinischen Zeichen einer Gallensteinkrankheit können im Kindesalter sehr unspezifisch sein. Die charakteristischen kolikartigen Oberbauchschmerzen, die v. a. postprandial nach fettreicher Mahlzeit auftreten, werden nur bei größeren Kindern beobachtet. Bei Kindern unter 3 Jahren können motorische Unruhe, Erbrechen, Diarrhoe und eine pathologische Erhöhung der γ-GT auf das Vorliegen von Gallensteinen hinweisen. Das laborchemische Korrelat einer Cholestase findet sich bei Kindern über 3 Jahren nur sehr selten in Zusammenhang mit Gallensteinen. Lediglich Gallengangsteine und Begleitcholezystitiden zeigen laborchemische Auffälligkeiten. Insgesamt verhalten sich Gallensteine im Kindesalter häufig stumm.

Diagnose. In der Labordiagnostik geben Cholestaseparameter und Leberenzyme nur sehr selten einen Hinweis auf das Vorliegen von isolierten Gallensteinen. Lediglich Steine infolge einer Choledochuszyste oder stenosierender Prozesse in den abführenden Gallenwegen und intrahepatische Steine manifestieren sich mit den Zeichen einer Cholestase (Erhöhung von Bilirubin, γ-GT, AP, LAP, GLDH). So steht die Labordiagnostik der Gallensteinkrankheit eher an zweiter Stelle hinter den bildgebenden Verfahren, kann jedoch wichtige Aufschlüsse hinsichtlich der Ätiologie der Gallensteine liefern.

Die Ultraschalluntersuchung ist als bildgebendes Verfahren die Methode der Wahl zur Diagnostik von Gallensteinen. Mit einer Spezifität von 96% und einer Sensitivität von 98% kann ein Großteil der Steine allein durch die Sonographie diagnostiziert werden. In der Oberbauchsonographie stellen sich Gallensteine charakteristisch als echoreiche Konkremente in der flüssigkeitsgefüllten Gallenblase mit dorsaler Schallauslöschung dar. Abbildung 119.2 zeigt ein charakteristisches Oberbauchsonogramm eines solitären Gallenblasenkonkrements.

Vorstufen der Gallensteine präsentieren sich im Ultraschall als Sludge oder Sludgeball. Es fehlt die dorsale Schallauslöschung. Intrahepatische Gallensteine oder Steine im Ductus choledochus entgehen häufig dem Ultraschall, hier können bei einer Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege Gallensteine nur vermutet werden. Besteht der Verdacht einer intrahepatischen Konkrementansammlung, kann dieser nur durch direkte Darstellung des Gallengangsystems bestätigt werden. Hierzu bietet sich die ERCP als invasives Verfahren oder die MR-Cholangiographie als nichtinvasives,

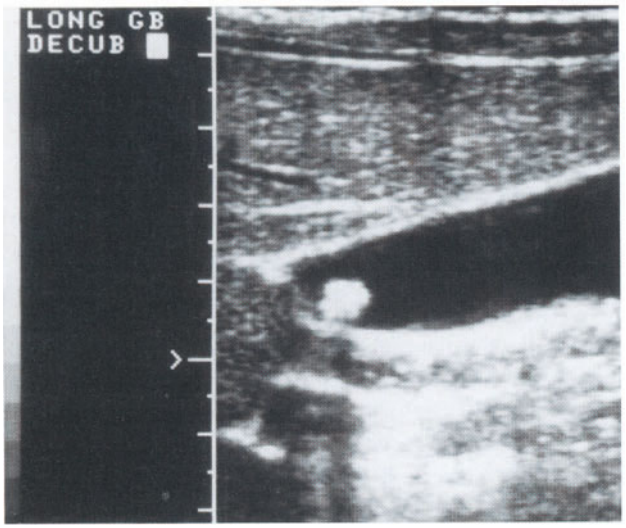

Abb. 119.2. Oberbauchsonogramm einer 13jährigen Patientin mit symptomatischem Gallenstein: intraluminales Konkrement in der Gallenblase mit dorsaler Schallauslöschung. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. K. Schneider, Radiologie, Universitätskinderklinik München)

bildgebendes Verfahren an. Die ERCP galt bislang als Standardmethode zum Nachweis von intrahepatischen Steinen, da sie den Vorteil der möglichen therapeutisch-endoskopischen Intervention (endoskopische Steinextraktion) bietet. Jedoch ist die Anwendung dieser Methode nicht ohne Risiken für den Patienten. Pankreatitiden und Choledochusperforationen stellen die schwerwiegendsten Komplikationen dieser Methode dar. Im Gegensatz dazu ist die MRCP nicht mit Komplikationen verbunden, ermöglicht aber auch keine direkte therapeutische Intervention und gilt aufgrund mangelnder Erfahrungen bei Kindern noch nicht als Standardverfahren. Wie in der ERCP stellen sich auch in der MRCP intraluminale Konkremente als Kontrastmittelaussparung dar.

Therapie symptomatischer Gallensteine. Die operative Entfernung der Gallenblase stellt nach wie vor die therapeutische Methode der Wahl dar. In den letzten Jahren hat hierbei die laparoskopische Choleszystektomie aufgrund geringerer Traumatisation, kürzerer Verweildauer in der Klinik und guter Ergebnisse hinsichtlich Komplikationen die konventionelle Cholezystektomie als operatives Verfahren der Wahl verdrängt. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz an Cholangiokarzinomen nach Choleszystektomie im Erwachsenenalter wurde die Diskussion um die Cholezystotomie als Alternativverfahren wiederaufgenommen. Daten bei Kindern existieren hierzu jedoch nicht. Solitäre, nicht röntgendichte Konkremente können auch im Kindesalter durch die extrakorporale Stoßwellenlithotrypsie entfernt werden. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse bei kleinen Kindern (geringer Gallengangdurchmesser) bleibt dieses Verfahren jedoch nur größeren Kindern vorbehalten, da bei kleinen Kindern Koliken durch abgehende Steinpartikel in einem höheren Maße zu befürchten sind. Steinrezidive nach erfolgreicher Lithotrypsie stellen die häufigste Komplikation dieser Methode dar. Eine medikamentöse Therapie der Gallensteine gelingt auch im Kindesalter nur in seltenen Fällen. Eine choleretische Therapie mit Ursodeoxycholsäure ist eine sinnvolle therapeutische Option bei Gallenblasensludge und kleinen Konkrementen bei Kindern unter 3 Jahren. Steinauflösung bei Kindern über 3 Jahren gelang nur in Einzelfällen. Zudem erstreckt sich diese Therapie über mehrere Wochen, was ihre Anwendung bei symptomatischen Gallensteinen verbietet. Ursodeoxycholsäure findet v. a. Anwendung in der Prävention von Steinrezidiven nach extrakorporaler Stoßwellenlithotrypsie und in der Vermeidung intrahepatischer Steinrezidive. Da aber im pädiatrischen Krankengut die Bilirubinsteine überwiegen, kommt dieser Therapieansatz bei Kindern nur selten zum Einsatz. Eine Besonderheit hinsichtlich der Therapie stellen Gallensteine dar, deren Entdeckung nicht auf klinischen Symptomen beruht, sondern mehr dem medizinischen Zufall zu verdanken ist. Patienten mit asymptomatischen Gallensteinen sollten klinisch regelmäßig untersucht werden, von einer operativen Therapie ist jedoch Abstand zu nehmen.

Literatur

Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC (1988) Physical chemical pathogenesis of pigment stones. Semin Liver Dis 8: 317–328

Heubi JE, Lewis LG (1994) Diseases of the gallbladder in infancy, childhood and adolescence. In Suchy FJ (ed) Liver disease in children. Mosby Year Book, St. Louis, pp 605–621

Kim P, Wesson D, Superina R, Filler R (1995) Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in children. Which is better? J Pediatr Surg 30: 971–973

Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V et al. (1989) Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. Am J Gastroenterol 84: 1378–1382

Reif S, Sloven DG, Lebenthal E (1991) Gallstones in children. AJDC 145: 105–108

120 Caroli-Krankheit

J. Deutsch

Definition. Caroli beschrieb multiple Ektasien der intrahepatischen Gallengänge ohne weitere histologische Auffälligkeiten (Caroli-Krankheit) bzw. eine Kombination der intrahepatischen Gallengangerweiterungen mit einer periportalen Fibrose (Caroli-Syndrom), die einer kongenitalen Leberfibrose entspricht.

Epidemiologie. Beide Formen sind sehr selten; das Caroli-Syndrom ist häufiger als die Caroli-Krankheit. Bisher wurden auch Kombinationen mit Choledochuszysten oder polyzystischen Nierenkrankheiten (adulte Form) beschrieben. Anatomische Formen (diffuse oder lokalisierte Erweiterungen der Gallengänge) und klinische Präsentationen (im Neugeborenenalter, später auftretende Symptome, latente Formen und Kombinationen) sind variabel, auch bei gleichen Mitgliedern einer Familie.

Ätiologie. Die Ätiologie der Krankheit ist noch nicht eindeutig geklärt.

Genetik. Es wird eine überwiegend autosomal-rezessive Vererbung angenommen. Eine erste Mutation wurde in der Region des die polyzystische Nierenkrankheit kodierenden Gens (PKD 1) gefunden.

Pathogenese. Bei der Krankheit kommt es zu einem völligen oder teilweisen Stillstand der Duktalplattenmodellierung größerer bzw. auch kleinerer peripherer intrahepatischer Gallengänge. Durch den unterschiedlichen Zeitpunkt der Störung erklären sich auch die Übergänge zur kongenitalen Leberfibrose und die Assoziation mit der adulten Form der polyzystischen Nierenkrankheit.

Klinische Symptome. Zu nennen sind Bauchschmerzen, Fieber und Gelbsucht aufgrund einer Cholangitis sowie Gallenkoliken bei Cholezystolithiasis oder Cholelithiasis.

Diagnose. Die Diagnose beruht auf dem Nachweis multipler Erweiterungen der Gallengänge (Ultraschall, Magnetresonanz- oder Spiral-CT-Cholangiographie, Choleszintigraphie). Manchmal ist ein „central dot sign" (Portalvenenäste, die von erweiterten Gallengängen umgeben sind) im Ultraschall zu beobachten. Invasive Techniken wie z. B. ERCP sollten zur Diagnosestellung nicht verwendet werden, da sie oft von Cholangitisschüben gefolgt sind.

Die Histologie der Leber ist abhängig von vorangegangenen Cholangitisschüben bzw. etwaigen Kombinationen mit kongenitaler Leberfibrose.

Differentialdiagnose. Von der Krankheit abzugrenzen sind nicht mit dem Gallengangsystem zusammenhängende Zyste.

Therapie. Folgende Möglichkeiten stehen zur Verfügung: Antibiotika zur Behandlung der Cholangitis, endoskopische Gallengangdrainage, ERCP mit extrakorporaler Stoßwellenlithotrypsie, interne Gallengangdrainage, Hemihepatektomie oder Lebertransplantation in ausgewählten Fällen.

Prognose. Im Verlauf der Krankheit kann es zu rezidivierenden Cholangitiden kommen, zu Cholezysto- bzw. Cholelithiasis, zu Leberzirrhose mit portaler Hypertension und in 7% der Fälle zu Cholangiokarzinomen.

Literatur

Asselah T, Ernst O, Sergent G, L'Hermine C, Paris JC (1998) A magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. Am J Gastroenterol 93: 109–110

Caroli J, Corcos V (1964) La dilatation congenitale de voies biliaires intrahepatiques. Rev Med Chir Mal du Foie 39: 1–70

Dagli U, Atalay F, Sasmaz N, Bostanoglu S, Temucin G, Sahin B (1998) Caroli's disease: 1977–1995 experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 10: 109–112

Gold DM, Stark B, Pettei MJ, Levine JJ (1995) Successful use of an internal biliary stent in Caroli's disease. Gastrointest Endosc 42: 589–592

Keane F, Hadzic N, Wilkinson ML, Qureshi S, Reid C, Baker AJ, Mieli-Vergani G (1997) Neonatal presentation of Caroli's disease. Arch Dis Child 77: F145–F146

Pinto RB, Lima JP, Silveira TR da, Scholl JG, Mello ED de, Silva G (1998) Caroli's disease: report of 10 cases in children and adolescents in Southern Brazil. J Pediatr Surg 33: 1531–1535

Sans M, Rimola A, Navasa M et al. (1997) Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. Transpl Int 10: 241–244

Taylor ACF, Palmer KR (1998) Caroli's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 10: 105–108

Torra R, Badenas C, Darnell A, Bru C, Escorsell A, Estivill X (1997) Autosomal dominant polycystic kidney disease with anticipation and Caroli's disease associated with a PKD1 mutation: rapid communication. Kidney Int 52: 33–38

121 Fulminantes Leberversagen und Lebertransplantation

B. Rodeck, M. Melter

Fulminantes Leberversagen

B. Rodeck, M. Melter

Definition. Ein fulminantes (oder: akutes) Leberversagen liegt vor, wenn eine akute Leberkrankheit bei einem vorher Lebergesunden innerhalb von 8 Wochen zu einer hepatischen Enzephalopathie führt. Für das Kindesalter ist diese Definition nur bedingt anzuwenden. Eine gering- bis mäßiggradige Enzephalopathie ist im Neugeborenen- und Säuglingsalter kaum zu diagnostizieren. Das Ausmaß der Leberfunktionseinschränkung ist daher im Kindesalter mit zu berücksichtigen (Quicktest <40%, Cholinesteraseaktivität <2,5 kU/l vor Substitution von Gerinnungsfaktoren bzw. FFP (fresh frozen plasma). Für die Pädiatrie sollte daher der Begriff „fulminantes Leberversagen" wie folgt definiert werden: Anamnese nicht länger als 6 Monate, vorher lebergesund (Ausnahme Neugeborene), Einschränkung der Lebersyntheseleistung (s. oben) mit und ohne hepatische Enzephalopathie.

Epidemiologie. Genaue Angaben über die Häufigkeit des fulminanten Leberversagens (FLV) im Kindesalter existieren nicht. In den USA wird insgesamt eine Inzidenz von 1:115.000 Einwohner pro Jahr angegeben mit einer Letalität von annähernd 80%.

Ätiologie. Die häufigsten Ursachen eines FLV im Kindesalter sind Infektionen und Intoxikationen. In verschiedenen Altersstufen überwiegen bestimmte Ursachen. In Tabelle 121.1 sind die wesentlichen Ursachen für die Neonatalzeit, für Säuglinge und Kleinkinder bis zu einem Alter von 3 Jahren und für ältere Kinder aufgeführt.

Pathogenese und Pathologie. Das auslösende Agens schädigt primär die Hepatozyten. Die Faktoren, die das Ausmaß der Leberzellschädigung bedingen, sind nicht genau bekannt. Bei bestimmten Infektionen spielt das Alter, bei der Bewältigung der Infektionen der Immunstatus, bei Intoxikationen ein genetisch-biochemischer Polymorphismus eine wesentliche Rolle. Bei den meisten Fällen mit FLV liegt histologisch eine Leberzellnekrose vor. Bei Virusinfektionen wirkt entweder das Virus selbst zytotoxisch, oder es induziert eine zytopathogene Immunantwort. Das toxische Agens bei Intoxikationen oder Stoffwechselkrankheiten kann meist identifiziert werden. Als Ausdruck der hohen Regenerationskapazität der Leber werden beim FLV erhöhte Spiegel des huma-

	Krankheit	Vorkommen
1. Neonatalzeit		
Infektion	Herpes-, Echo-, Adenoviren, CMV, EBV, Hepatitis B, andere	Häufig
Stoffwechselkrankheit	Fruktoseintoleranz, Galaktosämie, Tyrosinämie, neonatale Hämochromatose, Morbus Niemann-Pick Typ C, Atmungskettendefekte, Mitochondriopathien	Selten
Ischämie	Angeborene Herzfehler, Herzchirurgie, Myokarditis, schwere Asphyxie	Selten
2. 4 Wochen bis 3 Jahre		
Infektion	HAV, HBV, NonA-NonB (NonC-NonD), Herpesviren, Sepsis, andere	Häufig
Intoxikation	Paracetamol, Amanitatoxin (Knollenblätterpilz), Valproat, Isoniazid, Halothan	Selten
Stoffwechselkrankheit	Wie 1., α-1-Antitrypsinmangel	Selten
Ischämie	Wie 1.	Selten
Andere	Maligne Krankheiten	Selten
3. >3 Jahre		
Infektion	NonA-NonB (NonC-NonD), wie 2.	Häufig
Intoxikation	Wie 2.	Selten
Ischämie, Perfusionsschaden	Budd-Chiari-Syndrom, (veno occlusive disease), wie 2.	Selten
Stoffwechselkrankheit	Morbus Wilson, α-1-Antitrypsinmangel	Selten
Andere	Maligne Krankheiten, Autoimmunhepatitis, Hyperthermie	Selten

Tabelle 121.1. Ursachen des akuten Leberversagens. (Nach Mowat 1994)

nen Hepatozytenwachstumsfaktors (hHGF) gemessen. Auf der anderen Seite werden auch Inhibitoren der Zellregeneration aus den nekrotischen Hepatozyten freigesetzt. Der Ausgang eines FLV nach der Elimination des auslösenden Agens wird deshalb durch das Überwiegen der regenerativen oder der inhibierenden Faktoren bestimmt. Überwiegen die regenerativen Faktoren, kommt es zu einer Restitutio ad integrum; überwiegen die inhibierenden Faktoren, kommt es zum kompletten Leberausfall.

Klinische Symptome. Nach unspezifischen Krankheitssymptomen entwickelt sich ein Ikterus. Selten zeigt sich eine Enzephalopathie schon vor dem Auftreten des Ikterus. Der Ikterus sowie Anorexie, Erbrechen, Blutungen, später Foetor hepaticus, Aszites und die Zeichen der hepatischen Enzephalopathie ermöglichen die klinische Diagnose des FLV. Laborchemisch finden sich eine Hyperbilirubinämie und eine Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT, GLDH). Fallende oder niedrige Transaminasen sind insbesondere bei abnehmender Lebergröße (Sonographie) ein Zeichen der bereits abgelaufenen massiven Leberzellnekrosen und daher prognostisch ungünstig. Die schlechte Lebersyntheseleistung läßt sich an der niedrigen Synthese der Cholinesterase und der Gerinnungsfaktoren erkennen. Die Hyperammonämie ist Ausdruck der beeinträchtigten Entgiftungsfunktion der Leber, korreliert aber nicht immer mit den klinischen Zeichen der Enzephalopathie. Die Blutgasanalyse zeigt ein breites Spektrum von einer metabolischen Acidose bis zur respiratorischen Alkalose. Elektrolytimbalancen sind häufig, ebenfalls Hypoglykämien.

Nierenfunktionsstörung und hepatorenales Syndrom. In den späteren Stadien entwickelt sich häufig eine Niereninsuffizienz, die prognostisch ungünstig zu werten ist. Wegen der verminderten Harnstoffsynthese in der Leber ist der Serumharnstoff nur bedingt als Nierenfunktionsparameter geeignet. Die häufigste Ursache der Niereninsuffizienz ist ein funktionelles Nierenversagen: das hepatorenale Syndrom. Seine Genese ist unklar, charakteristisch ist eine Natriumausscheidung im Urin <20 mmol/l. Bei der selteneren akuten Tubulusnekrose liegt die Na-Ausscheidung meist >20 mmol/l. Neben einer sorgfältigen Flüssigkeitsbilanzierung, dem Einsatz von Diuretika unter Überwachung des Elektrolythaushaltes und Dopamin ist die Niereninsuffizienz mit einer kontinuierlichen Hämofiltration effektiv zu behandeln.

Hepatische Enzephalopathie und Hirnödem. Die genaue Pathogenese der Enzephalopathie ist nicht bekannt, es werden verschiedene Hypothesen diskutiert: Veränderung der Blut-Hirn-Schranke, Akkumulation und/oder Synergismus von Neurotoxinen (Ammoniakhypothese), Beeinträchtigung der Neurotransmission (GABA-Hypothese, falsche Neurotransmitter) und mögliche Verschlechterung des Energiestoffwechsels des Gehirns durch unzureichende Bereitstellung von Substraten (z. B. Glukose). Klinisch wird die Enzephalopathie in 5 Stadien eingeteilt, beginnend mit leichten neuropsychiatrischen Auffälligkeiten (I) über Somnolenz (II), Stupor (III), Koma (IV) bis zum schweren, tiefen Koma (V). Die hohe Letalität des FLV wird maßgeblich durch die Entwicklung eines Hirnödems bestimmt. Als Ursache gelten zum einen ein vasogenes Ödem, bei dem die geschädigte Blut-Hirn-Schranke proteinreiche Flüssigkeit in den Extrazellulärraum entweichen läßt, zum anderen ein intrazelluläres zytotoxisches Ödem. Iatrogene Faktoren können zur raschen Entwicklung eines Hirnödems beitragen (Flüssigkeitsüberladung, anaerober Gehirnstoffwechsel durch nicht korrigierte Hypoglykämie, zerebrale Ischämie durch Hypotension).

Koagulopathie und Blutung. Im Vordergrund steht die verminderte Syntheseleistung von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren (Faktor I, II, V, VII, IX, X, AT III) in der Leber. Neben einer Thrombopenie sind auch Veränderungen der Thrombozytenmorphologie und -funktion beschrieben. Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor II und Faktor V sollten auch nach parenteraler Substitution von Vitamin K regelmäßig kontrolliert werden. Der Nachweis von Fibrinspaltprodukten ohne Plasminogenaktivator ist Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Der Ersatz von Gerinnungs-/Fibrinolysefaktoren sollte in Form von Frischplasma (FFP) nur bei klinischen Blutungszeichen oder bevorstehenden invasiven Maßnahmen (z. B. Legen eines zentralvenösen Katheters) durchgeführt werden. Nach FFP-Gabe muß beachtet werden, daß auch Cholinesterase (CHE) mittransfundiert wird und somit als Lebersyntheseparameter nicht mehr interpretiert werden darf.

Diagnose und Differentialdiagnose

Infektion. Die häufigste Ursache eines fulminanten Leberversagens im Kindesalter ist mit bis zu 80% eine Virushepatitis. Bei der Hepatitis A ist das Risiko eines FLV mit 0,1–0,4% sehr niedrig. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Anti-HAV-IgM im Patientenserum gesichert. Die Hepatitis B ist in unseren Breiten nicht endemisch, somit ist auch ein durch sie induziertes akutes Leberversagen selten. Die Krankheit wird durch den Nachweis von HBsAg oder Anti-HBc-IgM im Serum diagnostiziert. Bei einer foudroyant ablaufenden Leberzellnekrose kann es aber zu einer raschen Viruselimination kommen, so daß die Diagnose mit konventionellen Hepatitismarkern nicht mehr gesichert werden kann. Mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) läßt sich meist auch dann noch der Nachweis von Virus-DNA führen. Neugeborene HBsAg-positiver Mütter, die Anti-HBe-positiv oder weder Anti-HBe- noch Hbe-positiv sind, tragen ein besonders hohes Risiko einer schweren Hepatitis-B-Infektion bis zum akuten Leberversagen. Die Hepatitis C wird durch den Nachweis von Anti-HCV und HCV-RNA-PCR gesichert, die Hepatitis D durch den Nachweis von Anti-HDV. Beide spielen – wie auch die Hepatitis E – in der Ätiologie des FLV im Kindesalter nur eine untergeordnete Rolle. Die NonA-NonB-(NonC-NonD)Hepatitis kann nur diagnostiziert werden, wenn die bekannten hepatotropen Viruskrankheiten und andere Hepatopathien ausgeschlossen worden sind. Diese Form der Hepatitis ist die häufigste Ursache eines FLV im Kindesalter in westlichen Ländern. Die spontane Prognose im Kindesalter ist im Vergleich mit anderen Ursachen eines FLV eher ungünstig. Auch nach einer erfolgreichen Lebertransplantation tragen die Patienten ein erhöhtes Risiko, an einer offensichtlich durch die Virusinfektion induzierten aplastischen Anämie zu erkranken. Infektionen mit anderen hepatotropen Viren betreffen vorwiegend das Neugeborenenalter (Herpesviren, Epstein-Barr-Viren, Zytomagalieviren, Adenoviren, Echoviren, Paramyxoviren) und sind mit entsprechenden Antikörperuntersuchungen zu diagnostizieren. Eine Sepsis mit unterschiedlichen Keimen kann auch zu einem FLV führen.

Intoxikation. Die zweithäufigste Ursache eines FLV sind Intoxikationen mit Medikamenten oder Toxinen. Man unterscheidet obligate von fakultativen Hepatotoxinen. Die obligaten Hepatotoxine führen vorhersagbar und dosisabhängig immer zum Leberzellschaden und sind auch im Tierversuch reproduzierbar (z. B. Tetrachlorkohlenstoffvergiftung). Die fakultativen Hepatotoxine induzieren nicht bei jedem Menschen einen Leberzellschaden, die Toxizität ist nicht vorhersagbar, tritt nur sporadisch auf und ist dosisunabhängig. Häufig werden systemische Symptome wie Fieber, Exanthem und eine Eosinophilie beobachtet. Eine mögliche Erklärung dafür ist eine genetisch determinierte atypische Metabolisierung von potentiellen Toxinen, die metabolische Idiosynkrasie. Die bei der Detoxifikation entstehenden reaktiven Metaboliten werden durch einen Stoffwechseldefekt nicht zeitgerecht abgebaut, so daß sie ihre toxische Wirkung frei entfalten können. Bei Halothanintoxikationen konnten in einigen Fällen IgG-Antikörper gegen die Hepatozytenmembran gefunden werden, so daß dieser Mechanismus zur Halothan-induzierten Hepatotoxizität beitragen kann. In Tabelle 121.2 sind die wesentlichsten Medikamente und Toxine aufgeführt, die zu einem FLV führen können.

Eine seltene Ursache der frühkindlichen Leberzirrhose, die sich auch als FLV präsentieren kann, ist die Kupferintoxikation über das Trinkwasser im frühen Säuglingsalter. Die betroffenen Kinder werden mit Milchformula ernährt. Das Wasser für diese Milchnahrung stammt aus einer hauseigenen Brunnenanlage, ist sauer und wird durch Kupferleitungen geführt, aus denen es die Kupferionen löst. Bei dieser Krankheit wird zusätzlich ein genetischer Defekt des Kupferstoffwechsels diskutiert. Möglicherweise kommt es nur bei entsprechend prädisponierten Kindern zu einer Krankheitsmanifestation.

Tabelle 121.2. Medikamente und Toxine beim FLV

Stoffklasse	Generika
Nichtsteroidale Antiphlogistika	Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Indomethazin
Antiepileptika	Valproinsäure, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
Narkotika	Halothan, Enfluran, Methoxyfluran
Thyreostatika	Propylthiouracil
Antibiotika	Isoniazid, Ketoconazol, Nitrofurantoin, Sulfamethoxazol, Rifampicin, Tetrazyklin
Zytostatika	Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cytosinarabinosid, Cisplatin, Carboplatin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Dactinomycin
Antihypertonika	Hydralazin, Methyldopa
Antiarrhythmika	Chinidin, Amiodaron
Antidepressiva/Tranquilanzien	Amitryptilin, Imipramin, Diazepam, Chlordiazepoxid
Toxine	Amanita-phalloides-Toxin, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Kupfer, Phosphor, Eisensulfat, Lösungsstoffe, Kokain

Stoffwechselkrankheiten. Stoffwechselkrankheiten sind genetisch determiniert. Strenggenommen trifft damit die Definition des fulminanten Leberversagens bei Neugeborenen und jungen Säuglingen nicht zu, denn es liegt eine chronische Leberkrankheit vor. Dennoch können sich Stoffwechselkrankheiten wie die klassische Galaktosämie, die hereditäre Fruktoseintoleranz und die Tyrosinämie Typ I und seltener die neonatale Hämochromatose oder Atmungskettendefekte wie ein FLV präsentieren. Bei der Tyrosinämie zeichnet sich seit einigen Jahren eine neue Behandlungsmethode ab, die durch eine medikamentöse Blockade des Tyrosinabbaus in einer frühen Stufe durch das Herbizid NTBC die Produktion von toxischen Metaboliten verhindert. Diagnostisch wegweisend ist die Ausscheidung entsprechender Metaboliten (Galaktose, Fruktose, Succinylaceton), beweisend sind Enzymaktivitätsbestimmungen, bei der neonatalen Hämochromatose der Nachweis von hohem Serumferritin und der Eisenspeicherung im Gewebe (Wangenschleimhautbiopsat, Leberbiopsat, MRT von Pankreas/Leber). Ab etwa einem Alter von 6 Jahren kann sich ein Morbus Wilson unter dem Bild eines FLV erstmals manifestieren. Das Kupfer im Lebergewebe und im Serum ist charakteristischerweise hoch, das Coeruloplasmin im Serum niedrig, oft ist die alkalische Phosphatase auffallend niedrig. Der homozygote α-1-Antitrypsinmangel (PiZZ) führt nur selten zu einem FLV. Der Mangel wird im Serum nachgewiesen, außerdem können Phänotyp und Genotyp bestimmt werden. Andere Stoffwechselkrankheiten wie Zellweger-Syndrom, Alper-Syndrom, Störungen der Fettsäureoxidation, Morbus Niemann-Pick Typ C und Störungen der oxidativen Phosphorylierung sind sehr seltene Ursachen eines FLV.

Ischämische Hepatopathie. Gegenüber einer Hypoxie ist die Leber sehr resistent. Eine akute oder chronische Herzinsuffizienz kann allerdings auch mit einem akuten Leberversagen einhergehen. Das Budd-Chiari-Syndrom kann zu einem FLV führen, desgleichen die Lebervenenverschlußkrankheit (veno occlusive disease, VOD). Die farbcodierte Dopplersonographie ist bei ischämischen Krankheiten wegweisend.

Andere Ursachen des FLV. Primäre Lebertumoren oder metastatische Lebertumoren können selten ein FLV auslösen, desgleichen infiltrative lymphatische Krankheiten oder die hämophagozytotische Lymphohistiozytose. Auch eine Autoimmunhepatitis kann sich initial als FLV manifestieren.

Überwachung, Therapie und Prognose. Wichtige Aspekte der Überwachung und der Therapie sind in den Tabellen 121.3 und 121.4 aufgeführt. Die dort genannten supportiven Maßnahmen dienen lediglich der Zeitgewinnung, um der eigenen Leber die Gelegenheit zur Regeneration zu geben. Die spontane Prognose des FLV im Kindesalter unter rein supportiver Therapie ist mit Überlebensraten von 6–30% schlecht. Die bisher entwickelten Leberersatzverfahren haben bislang nicht zu einer Verbesserung der Überlebensraten beitragen können. Die Tierleberperfusion (Pavianleber) muß z. Z. noch als experimenteller Therapieansatz gesehen werden, ebenso die Hepatozytenperfusion. Der mehrfach wiederholbare Plasmaaustausch führt zumindest für eine begrenzte Zeit zu einer Stabilisierung des Patienten. In den letzten Jahren wurden in der Entwicklung sog. Bioreaktoren zur Überbrückung einer anhepatischen Phase deutliche Fortschritte gemacht.

Spezifische Therapiemaßnahmen stehen nur für einige Ursachen eines FLV zur Verfügung: Famciclovir oder Lamivudine bei Hepatitis B, Gancoclovir bei CMV- oder EBV-Hepatitis, Aciclovir bei Herpeshepatitis, N-Acetylcystein bei Paracetamolintoxikation, Penicillin und Silibilin bei Knollenblätterpilzvergiftungen und Penicillamin beim Morbus Wilson.

Bei zunehmendem Koma mit Entwicklung eines Hirnödems ist allerdings die Durchführung einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) indiziert. Patienten mit einem FLV sollten frühzeitig in ein Zentrum verlegt werden, das das konservative Management beherrscht und wo v. a. auch die Möglichkeit einer OLT gegeben ist. Mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 60–80% nach 4 Jahren ist die OLT heute bei entsprechender Indikation die Therapie der Wahl beim fulminantem Leberversagen im Kindesalter.

Eine der schwierigsten Entscheidungen im klinischen Alltag ist die Festlegung des optimalen Zeitpunktes der OLT. Entscheidet man sich zu früh für die OLT, so läuft man Gefahr, einen Patienten zu transplantieren, der evtl. auch ohne OLT eine Restitutio ad integrum erlebt hätte; entscheidet man sich zu spät, kommt es evtl. zu einer Kontraindikation (z. B. irreversibler Hirnschaden), zumindest steigen die Risiken der OLT erheblich an.

In multivariaten Analysen sind verschiedene Versuche unternommen worden, die spontane Prognose des FLV und damit die Notwendigkeit der OLT zu erkennen. Weder die Kings-College-Kriterien (Prothrombinzeit >100 s, Alter <10

Maßnahme	Ziel
Magensonde	Sichere Verabreichung oraler Medikamente, Magen-pH-Messung
Blasenkatheter	Zur Bilanzierung
Zentraler Venenkatheter	Sichere Substitution hochkonzentrierter Lösungen, zentrale Venendruckmessung, ggf. Dialysezugang
Arterieller Verweilkatheter	Blutige Blutdruckmessung, Blutentnahmen, AV-Filtration, Substitution von Blutprodukten (ARDS-Prophylaxe)
Epidurale Drucksonde	Monitoring des zerebralen Drucks
Intubation und Beatmung;	Hypoxämie, höhergradige Enzephalopathie (Grad III), Hirnödem
Arteriovenöse Filtration	Niereninsuffizienz, unspezifische Giftelimination
Hämo- oder Peritonealdialyse	Niereninsuffizienz
Plasmapherese	Unspezifische Giftelimination

Tabelle 121.3. Invasive Überwachungs- und Therapiemaßnahmen. (Nach Melter et al. 1996)

Maßnahme	Indikation/Ziel
Flüssigkeitsrestriktion und -bilanzierung	Prophylaxe und Therapie: Hirnödem, Lungenödem, Aszites
Reduktion der Proteinzufuhr	Enzephalopathie, Hyperammonämie
Verzweigtkettige Aminosäuren	Enzephalopathie, Aminosäurenimbalance
Fruktose- und galaktosefreie Diät (ggf. nur Reduktion)	Sekundäre Fruktose-/Galaktoseintoleranz
Laktulose (Ziel: 2–4 breiige Stühle/Tag)	Darmpassagezeitverkürzung
Colistin oder Paromomycin	Selektive Darmdekontamination
Amphotericin-B-Suspension	Lokale Pilzprophylaxe
Nystatin	Intestinale Pilzprophylaxe
Ranitidin, ggf. Omeprazol	Prophylaxe oberer intestinaler Blutungen, Magen-pH >5
Spironolacton	Hyponatriämie, Hypokaliämie, Niereninsuffizienz
Furosemid	Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie
Dopamin	Niereninsuffizienz, Hypotonie
Glukoselösung iv (Blutzucker >5 mmol/l)	Hypoglykämie, sek. Hyperinsulinismus
Vitamin A, E, K	Vitamin-A-, -E-, -K-Mangel
Vermeidung von Sedativa/Anästhetika	Vertiefen hepatisches Koma bzw.Insuffizienz
Na, Cl, Ca, PO_4, K, $NaHCO_3$	Imbalancen ausgleichen
Humanalbumin (NaCl-arm)	Hypoproteinämie, Hypotonie
FFP (fresh frozen plasma; Frischplasma)	Nur bei Blutungen, invasiven Maßnahmen
Thrombozytenkonzentrat	Thrombopenie <30.000/µl oder Blutungen
Erythrozytenkonzentrat	Anämie <8 g/dl
Somatostatin	Intestinale Blutungen
Breite antibiotische Therapie	Bakterielle Infektion, v. a. Sepsis
Amphotericin B + Flucytosin oder Fluconazol	Systemische Pilzinfektion
Metamizol	Fieber
Mannitol	Hirnödem
N-Acetylcystein	Antioxidanzientherapie

Tabelle 121.4. Nichtinvasive Überwachungs- und Therapiemaßnahmen. (Nach Melter et al. 1996)

Jahre oder Dauer des Ikterus über 1 Woche vor Enzephalopathie oder Gesamtbilirubin >300 µmol/l und PTT >50 s) noch die Clichy-Kriterien (hepatische Enzephalopathie und Faktor V <20%) sind an einer größeren pädiatrischen Population validiert worden. Nach eigenen Erfahrungen ist das Ausmaß der Hyperbilirubinämie (>300 µmol/l) und der PTT-Verlängerung (>50 s) prognostisch entscheidend, zusätzliche Parameter sind dialysepflichtige Niereninsuffizienz und ein Leberversagen unklarer Genese. Letztlich muß die Entscheidung zur OLT aber individuell nach sorgfältiger Risikoabwägung und Aufklärung der Eltern getroffen werden. Patienten mit einem FLV werden in einer eigenen höchsten Dringlichkeitsstufe bei der europäischen Transplantationszentrale Eurotransplant gemeldet, so daß es in der Regel möglich ist, innerhalb von 72 h eine OLT zu realisieren.

Literatur

Bernuau J, Samuel D, Durand F (1991) Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V (FV) below 50% of normal: a prospective study. Hepatology 14: 49a

Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B (1992) Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Lancet 340: 813–817

Melter M, Rodeck B, Brodehl J (1996) Akutes Leberversagen im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 144: 592–598

Mowat AP (1994) Fulminant and severe acute liver failure. In: Mowat AP (ed) Liver disorders in childhood. Butterworth-Heinemann, Oxford, pp 151–166

Müller T, Feichtinger H, Berger H, Müller W (1996) Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. Lancet 347: 877–880

O'Grady JG, Williams R (1986) Management of acute liver failure. Schweiz Med Wochenschr 116: 541–544

O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 97: 439–445

Pfister ED, Melter M, Rodeck B et al. (1998) Prädiktive Faktoren bei akutem Leberversagen im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 146: 98

Sokol RJ (1998) Fulminant hepatic failure. In: Balistreri WF, Stocker JT (eds) Pediatric hepatology. Hemisphere, New York, pp 315–362

Whitington PF (1994) Fulminant hepatic failure in children. In: Suchy FJ (edg) Liver disease in children. Mosby, St. Louis, pp 180–213

Lebertransplantation

B. Rodeck

Die Lebertransplantation ist eine Therapieoption bei der terminalen Organinsuffizienz akuter oder chronischer Genese. Sie sollte bei jedem Kind mit einer lebensbedrohenden Leberkrankheit in Betracht gezogen werden. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen heute etwa 60–90% und liegen damit deutlich über den Ergebnissen bei Herz- oder Lungentransplantation. Anders als bei anderen Organtransplantationen erreicht die Überlebenskurve ca. 1 Jahr nach Transplantation ein Plateau: Nach dieser Zeit kommt kaum ein Kind transplantationsbedingt zu Tode.

Indikationen. Die häufigste Ursache einer terminalen Leberinsuffizienz im Kindesalter ist eine biliäre Zirrhose, in der Regel auf dem Boden einer extrahepatischen Gallengangatresie. Sie sollte innerhalb der ersten 4–6 Lebenswochen diagnostiziert und mit einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai

versorgt werden. Etwa 70–80% der Patienten entwickeln dennoch im weiteren Verlauf eine progrediente biliäre Zirrhose, die zum terminalen Organversagen führt. Aber auch die nicht erfolgreich operierten Kinder profitieren von der Hepatoportoenterostomie, weil sie damit älter werden als ohne Operation. Außerdem haben sie im Vergleich zu nichtoperierten Kindern eine geringere Dystrophie mit einer besseren Überlebenschance nach der Transplantation. Andere Ursachen cholestatischer Leberkrankheiten mit biliärer Zirrhose sind in der folgenden Übersicht aufgeführt.

Krankheiten mit Indikation zur Lebertransplantation

- Cholestatische Leberkrankheiten
  - Extrahepatische Gallengangatresie
  - Alagille-Syndrom
  - Nichtsyndromatische Gallenweghypoplasie
  - Nutritiv-toxischer Leberzellschaden
  - Caroli-Syndrom
  - Sklerosierende Cholangitis
  - Cholangiodysplasie
- Stoffwechselkrankheiten (s. Übersicht unten)
- Hepatitis
  - Hepatitis B, C, Non-ABC
  - Autoimmunhepatitis
  - Neonatale Hepatitis
- Lebertumoren
  - Hepatoblastom
  - Hepatozelluläres Karzinom
  - Fibrolamelläres Karzinom
  - Sarkom
  - Hämangioendotheliom
- Akutes Leberversagen
- Verschiedenes
  - Budd-Chiari-Syndrom
  - Kryptogene Leberzirrhose

Die zweithäufigste Ursache sind Stoffwechselkrankheiten. Unter ihnen war früher die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC, Morbus Byler) die häufigste. Durch die Entwicklung einer neuen Therapieform, einer externen Galleableitung über eine Cholezystostomie, hat diese Indikation in den letzten Jahren abgenommen. Die partielle externe Galleableitung ist allerdings nur bei Kindern möglich, die noch keine Leberzirrhose entwickelt haben. Andere Stoffwechselkrankheiten gehen entweder mit einer Zirrhose einher oder betreffen nur eine enzymatische Funktion der Leber, die andere Organsysteme des Patienten schwer schädigt, ohne zu einer Zirrhose zu führen (s. Übersicht). Der Indikationsbereich insbesondere der letzten Gruppe hat sich in den letzten Jahren erweitert.

Stoffwechselkrankheiten mit Indikation zur Lebertransplantation

- Stoffwechselkrankheiten mit Leberzirrhose
  - Morbus Wilson
  - α-1-Antitrypsinmangel
  - Tyrosinämie
  - Galaktosämie
  - Neonatale Hämochromatose
  - Glykogenose IV
  - Niemann-Pick-Krankheit
  - Mukoviszidose
  - Störungen der Fettsäureoxidation
- Stoffwechselkrankheit ohne Leberzirrhose
  - Familiäre Hyperlipidämie
  - Primäre Hyperoxalurie
  - Crigler-Najjar-Syndrom
  - Hämophilie A, B, Protein-C-Mangel
  - Harnstoffzyklusdefekte
  - Glykogenose Typ I

Im Kindesalter spielen andere Krankheiten wie eine infektiöse Hepatitis, eine Autoimmunhepatitis und die sog. kryptogene Zirrhose nur eine untergeordnete Rolle, häufiger ist ein fulminantes Leberversagen. Schwierig und problematisch ist die Entscheidung, wenn ein Kind mit einem primär inoperablen Lebertumor vorgestellt wird, da auch bei negativer bildgebender Diagnostik Fernmetastasen nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen sind und somit ein hohes Risiko des Tumorprogresses besteht.

Insgesamt gibt es aber von seiten der Grundkrankheit keine prinzipielle Kontraindikation, so daß jedes Kind, bei dem das terminale Leberversagen droht, rechtzeitig in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden sollte.

Kontraindikationen und Eignungskriterien. Absolute Kontraindikationen sind metastasierende Tumorkrankheiten, nicht beherrschbare Infektionen, vital bedrohende Krankheiten anderer Organsysteme und schwere ZNS-Schäden. Prinzipiell müssen die anatomischen Voraussetzungen für eine Transplantation vorliegen. Eine relative Kontraindikation kann bei einigen Patienten die Ausbildung von pulmonalen arteriovenösen Shunts sein, die mit einer chronischen Hypoxie einhergehen.

Der psychosoziale Hintergrund der Patienten muß präoperativ evaluiert werden. Die Kinder und ihre Familien müssen die Belastung der Transplantation tragen und die immunsuppressive Therapie nach dem Eingriff konsequent durchführen können. Das Transplantationszentrum sollte dementsprechend über eine kompetente auch nichtmedizinische Infrastruktur (Psychologen, Sozialpädagogen, Seelsorger) verfügen.

Die Empfänger werden zentral in der europäischen Transplantationszentrale Eurotransplant im holländischen Leiden erfaßt. Bei Vorliegen eines fulminanten Leberversagens oder eines akuten Transplantatversagens werden die Kinder in einer hochdringlichen Wartestufe geführt, die eine Notfalltransplantation in der Regel innerhalb von 1–2 Tagen ermöglicht. Die Wartezeit auf der normalen Warteliste ist individuell sehr unterschiedlich und kann mehr als 1 Jahr dauern. Eine Alternative stellt die Lebendspendetransplantation dar, bei der ein Elternteil den linkslateralen Leberlappen spendet (s. unten)

Spenderwahl. Leberspender sind Patienten, die nach einem Unfall, einer zerebralen Blutung oder aus anderen Gründen einen Hirntod erleiden. Sie waren zu Lebzeiten mit einer postmortalen Organentnahme einverstanden, oder ihre Angehörigen haben nach ihrem Tod einer Organentnahme zugestimmt. Patienten mit HIV-, Hepatitis-B-/-C- oder akuter Varizelleninfektion eignen sich wegen des Risikos der Infektionsübertragung nicht als Organspender. Eine systemische bakterielle Infektion oder Sepsis beim Spender ist eine absolute Kontraindikation. Ausnahmen sind Patienten mit Tod durch Hirnödem nach Meningitis, deren Infektion bereits erfolgreich behandelt wurde. Im Regelfall wird blutgruppengleich (im ABo- und Rhessussystem) transplantiert, nur in Notfallsituationen kann man auch gegen die Blutgruppenbarrieren transplantieren, wobei dann die immunsuppressive Therapie intensiviert werden muß. Eine HLA-Typisierung mit Cross-match wird zwar durchgeführt, spielt aber bei der Entscheidung für oder gegen eine Lebertransplantation keine Rolle.

Operationstechnik. Lebertransplantationen werden orthotop durchgeführt, d. h., die eigene, erkrankte Leber wird komplett entfernt und das Transplantat anatomisch an die Stelle der eigenen Leber eingepflanzt. Die prinzipielle Organknappheit gerade im Kindesalter hat dazu geführt, daß innovative operative Techniken entwickelt wurden, um kleine Kinder mit größenreduzierten Erwachsenenorganen zu versorgen. Dies geschah zunächst mittels der Lebersegmenttransplantation, bei der der linkslaterale Leberlappen eines erwachsenen Spenders in ein Kind transplantiert wurde. Später wurde auch der rechte Lappen zur Transplantation eines erwachsenen Empfängers verwendet, so daß mit einem Spenderorgan zwei Patienten versorgt werden konnten. Daraus entwickelte sich dann die Technik der Lebendspende, bei der einem lebenden Spender (in der Regel einem Elternteil) der linkslaterale Leberlappen reseziert und auf das Kind übertragen wird. Ein Vorteil ist die Planbarkeit der Transplantation ohne lange Wartezeit, allerdings sind bei der Leberresektion potentielle Risiken für den Spender in Kauf zu nehmen. Die Transplantation eines Leberteils bedeutet für die Patienten keinen Nachteil, die Überlebensraten unterscheiden sich nicht von mit kompletten Lebern transplantierten Kindern. Die Organe passen sich in ihrem Wachstum dem des Kindes an.

Postoperatives Management

Organfunktion. Direkt nach der Transplantation kommt es zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Ischämieschaden des Transplantats, der sich meist innerhalb von Tagen zurückbildet. Früh postoperativ kann sich eine initiale Nichtfunktion (INF) des Transplantats herausstellen, die eine rasche Retransplantation erfordert. Die Qualität des Spenderorgans wird präoperativ nach bestimmten Kriterien überprüft. Das Risiko einer INF wird damit minimiert, aber nicht ausgeschlossen. Eine andere Ursache der INF kann eine Thrombose der A. hepatica oder der Pfortader sein.

Akute Abstoßungsreaktionen in den ersten Wochen nach Lebertransplantation sind häufig (40–80%), später sind sie ausgesprochen selten und meist mit einer zu niedrigen Immunsuppression korreliert. Klinische Symptome können Mattigkeit, Krankheitsgefühl und Fieber sein, oft merken die Patienten aber selbst nichts. Laborchemisch sieht man immer das Korrelat eines Leberzellschadens mit Erhöhung der Transaminasen und der Glutamatlaktatdehydrogenase (GLDH), gelegentlich eine Cholestase mit Ikterus. Bei Verdacht muß mittels einer Leberbiopsie der histologische Beweis oder Ausschluß geführt werden. Die Therapie erfolgt in Form von hochdosierten Prednisolongaben i.v. (10 mg/kg KG) über maximal 5 Tage. In der Regel ist die akute Abstoßungsreaktion damit zuverlässig auszubehandeln. Die seltenen steroidresistenten akuten Abstoßungen werden bei mit Cyclosporin A (s. unten) behandelten Patienten mit einer Umstellung auf Tacrolimus (s. unten) therapiert, bei primär mit Tacrolimus behandelten Patienten kann eine Erweiterung der Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil (s. unten) erfolgen. Die Anwendung von Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATG) oder Anti-CD3-Antikörpern (OKT3) ist wegen der Gefahr der Entwicklung eines lymphoproliferativen Syndroms in den Hintergrund getreten.

Chronische Abstoßungsreaktionen sind sehr viel seltener, aber auch ungleich schwerer zu behandeln. Klinisch steht hier die Cholestase mit fortschreitender Transplantatzirrhose im Vordergrund. Histologisch findet man ein Verschwinden der kleinen Gallenwege in der Leber (vanishing bile duct syndrome). Fast immer kommt es zum Organverlust. In frühen Stadien kann ein Therapieversuch mit Tacrolimus sinnvoll sein. Bei ausbleibendem Erfolg ist mittelfristig eine erneute Transplantation notwendig.

In einigen Fällen kommt es nach der Transplantation zu hartnäckigen rekurrierenden oder chronischen Cholangitiden. Ursache ist häufig eine Stenose im Bereich der ableitenden Gallenwege. Hier ist eine frühzeitige Diagnostik mittels Sonographie, endoskopischer retrograder Cholangiographie (ERC) oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) notwendig, um die Situation rasch erkennen zu können und eine entsprechende Therapie (chirurgische Revision, Dilatation über ERC bzw. PTC) einzuleiten. Langfristig ist sonst die Entwicklung einer sekundär sklerosierenden Cholangitis mit Transplantatzirrhose und -verlust zu befürchten.

Medikation nach Lebertransplantation

Immunsuppression. Nach einer Lebertransplantation ist nach heutigem Kenntnisstand eine lebenslange immunsuppressive Therapie notwendig, um Abstoßungsreaktionen des eigenen Organismus gegen das transplantierte Organ zu verhindern. Meist wird primär eine Kombination von Cyclosporin A oder Tacrolimus mit Prednisolon eingesetzt. Die Möglichkeiten einer individuellen Immunsuppression sind durch die Entwicklung zusätzlicher Immunsuppressiva (s. unten) in den letzten Jahren deutlich erweitert worden. Zur Zeit werden diese Medikamente in klinischen Studien erprobt. Es ist langfristig zu hoffen, daß zukünftig medikamentös eine Immuntoleranz erzielt werden kann.

Folgende Immunsuppressiva kommen zum Einsatz:

- *Prednison*: Prednison wird mittel- bis langfristig in einer Dosierung unterhalb der Cushing-Schwellendosis verabreicht, so daß die bekannten Steroidnebenwirkungen zwar nicht erwartet werden, aber doch kontrolliert werden sollten. Mittelfristig wird eine alternierende Therapie mit einer geringen Dosis angestrebt, später ein komplettes Absetzen, um die im Kindesalter gefürchtete Nebenwirkung der Wachstumsretardierung zu vermeiden.
- *Cyclosporin A*: Die Entwicklung und der klinische Einsatz von Cyclosporin A haben die Transplantationsmedizin in dem heutigen Maß erst ermöglicht. Seine Wirkung beruht auf der Inhibition der Interleukin-2-Produktion auf der Ebene der m-RNA-Bildung in T-Lymphozyten. Cyclosporin A steht intravenös und in einer oral gut resorbierbaren Galenik zur Verfügung. Es wird 2mal am Tag als Lösung oder als Kapsel gegeben. Mittels Vollblut-Talspiegel-Messungen in EDTA-Blut jeweils 12 h nach der letzten Einnahme kann die Dosierung individuell eingestellt werden. Der angestrebte therapeutische Bereich in den ersten 6 Monaten nach Transplantation liegt bei etwa 130–250 ng/ml (gemessen mit monoklonalem RIA), danach bei 80–150 ng/ml.

Die wichtigsten möglichen Nebenwirkungen sind in Tabelle 121.5 aufgeführt. Am häufigsten ist die Nephrotoxizität, die durch verschiedene Medikamente noch verstärkt werden kann (Co-Trimoxazol, Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciprofloxacin). Die akute Nephrotoxizität ist nach Dosisreduktion reversibel. Eine häufig auftretende Hypomagnesiämie muß mit einer Substitutionstherapie von Magnesium kor-

Tabelle 121.5. Nebenwirkungen von Cyclosporin A und Tacrolimus

Cyclosporin A	Tacrolimus
Nephrotoxizität	Nephrotoxizität
Neurotoxizität	Neurotoxizität
Hepatotoxizität	Hepatotoxizität
Hypertonus	Hypertonus
Gastrointestinale Symptome	Gastrointestinale Symptome
Gingivahyperplasie	Metabolische Acidose
Hypertrichose	

rigiert werden. Gastrointestinale Symptome, Hepatoxizität und Neurotoxizität sind eher selten und auch dosisabhängig. Der gelegentliche Hypertonus ist in der Regel gut mit Antihypertensiva einzustellen. Eine Gingivahyperplasie kann durch konsequente Zahnpflege nicht immer verhindert, aber zumindest günstig beeinflußt werden. Eine Hypertrichose stellt ein kosmetisches Problem dar und kann nur mit Enthaarungscremes und Kosmetika behandelt werden. Gelegentlich kann die Hypertrichose auch Grund für ein Umstellen der immunsuppressiven Therapie auf Tacrolimus sein.

Durch Induktion oder Inhibition des Cyclosporinabbaus beeinflussen verschiedene Medikamente den Cyclosporinspiegel und damit auch den Grad der Immunsuppression und der potentiellen Nebenwirkungen (Tabelle 121.6). Diese Medikamente sollten bei mit Cyclosporin behandelten Patienten nur bei strenger Indikationsstellung und unter Kontrolle des Cyclosporin-A-Spiegels verordnet werden. Eine entsprechende Anpassung der Cyclosporin-A-Dosierung ist dann notwendig.

- *Azathioprin:* Ein weiteres gelegentlich eingesetztes Immunsuppressivum ist Azathioprin, das zusammen mit Prednisolon und Cyclosporin A als sog. Tripeltherapie bei Patienten mit rekurrierenden akuten Abstoßungen oder mit Cyclosporin-A-induzierter Nephrotoxizität gegeben wird. In einigen Zentren gehört es auch zu den primär eingesetzten Immunsuppressiva. Die Wirkung beruht auf einer Drosselung der Purinsynthese (DNA und RNA) und einer dadurch bedingten Verzögerung der Lymphozytenproliferation nach Stimulation durch ein Fremdantigen. Die Standarddosierung liegt bei 1–2 mg/kg. Die wesentliche Nebenwirkung ist die Knochenmarkdepression, bei einer Gesamtleukozytenzahl von <4000/µl ist die Therapie zu unterbrechen.
- *Tacrolimus (FK 506):* Tacrolimus hat wohl eine bessere immunsuppressive Wirkung als Cyclosporin. Das Nebenwirkungsspektrum ist sehr ähnlich wie bei Cyclosporin, insgesamt sind Nebenwirkungen aber etwas häufiger. Der Wirkmechanismus ist ähnlich wie bei Cyclosporin A. Einige Zentren setzen Tacrolimus in der primären Immunsuppression in Kombination mit Prednison ein. Andere verwenden es bei steroidresistenten akuten Abstoßungen und immunologischen Risikosituationen. Tacrolimus ersetzt dann die Cyclosporin-A-Therapie. In den ersten Wochen nach Transplantation sollten die Talspiegel zwischen 8 und 12 ng/ml, später zwischen 5 und 10 ng/ml liegen. Ein für viele Patienten wesentlicher Vorteil ist, daß keine Gingivahyperplasie und nur extrem selten eine Hypertrichose auftritt. Mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten sind in den Tabellen 121.5 und 121.6 aufgeführt. Letztlich ist ein eindeutiger Vor- oder Nachteil einer Immunsuppression mit Cyclosporin gegenüber einer Therapie mit Tacrolimus nicht zu belegen, wenngleich sich im Erwachsenenbereich ein leichter Trend zugunsten von Tacrolimus abzeichnet.
- *Neue Immunsuppressiva:* Neuere Immunsupressiva ermöglichen eine individuelle Immunsuppression, die spezifisch auf den Bedarf des Patienten ausgerichtet werden kann. Der Antimetabolit Mycophenolat Mofetil (spezifische Purinsynthesehemmung) wird z. Z. im Bereich der pädiatrischen Organtransplantation in klinischen Studien untersucht, ebenso wie Interleukin-2-Rezeptorantagonisten.

Tabelle 121.6. Interaktionen von Cyclosporin A und Tacrolimus mit anderen Medikamenten, Erhöhung und Erniedrigung des Vollblutspiegels (Auswahl)

Cyclosporin A	Tacrolimus
Erhöhung des Blutspiegels	
Allopurinol	Amoxicillin
Calciumantagonisten	Cimetidin
Cholsäurederivate	Cotrimazol
Doyxcyclin	Cortison
Imidazol-Antimykotika	Imidazol-Antimykotika
Makrolid-Antibiotika	Imipenem
Methylprednisolon	Makrolid-Antibiotika
Orale Kontrazeptiva	Nifedipin
	Omeprazol
Erniedrigung des Blutspiegels	
Barbiturate	Barbiturate
Carbamazepin	Carbamazepin
Metamizol	Dexamethason
Octeotrid	Isoniazid
Phenytoin	Phenytoin
Rifampicin	Rifampicin
Trimethoprim i.v.	

Eine *generelle Nebenwirkung* der immunsuppressiven Therapie ist ein erhöhtes Malignomrisiko. Hier sind in erster Linie Epstein-Barr-Virus-induzierte B-Zell-Lymphome zu nennen, bei Erwachsenen findet man eine erhöhte Inzidenz von Hauttumoren (Basaliome, Spinaliome). Eine weitere Nebenwirkung ist die erhöhte Anfälligkeit insbesondere gegenüber Virusinfektionen der Herpesvirusgruppe.

Andere Medikamente. Eine diuretische Therapie zur Ausschwemmung bzw. Prophylaxe von Aszites ist in der Regel nur in der unmittelbaren postoperativen Phase maximal 3–6 Monate nach Transplantation notwendig. Wegen der geringen Lumina der Gefäße und Gefäßanastomosen im Kindesalter sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure bei Kindern unter 15 kg KG, in einzelnen Fällen auch bei schwereren Kindern, über den Zeitraum von 1 Jahr durchgeführt werden, um Gefäßthrombosen insbesondere der A. hepatica zu verhindern.

Infektion. Die häufigste Todesursache nach Lebertransplantation sind Infektionen. Bakterielle und Pilzinfektionen sind Ursache der relativ hohen frühpostoperativen Morbidität und Letalität. Im Langzeitverlauf sind sie wesentlich seltener und in der Regel problemlos zu therapieren. Hier sind die Virusinfektionen insbesondere der Herpesvirusgruppe (Varicella-Zoster-, Herpes-simplex-, Zytomegalie-, Epstein-Barr-Virus) ein größeres Problem. Bei Windpockenkontakt eines immunsupprimierten, bislang nicht erkrankten oder geimpften Kindes sollte eine Prophylaxe mit Aciclovir durchgeführt werden, bei Erkrankung eine intravenöse Therapie.

Herpes-simplex-Krankheiten werden je nach Schweregrad lokal oder systemisch mit Aciclovir behandelt. Eine Zytomegaliekrankheit verläuft von der klinischen Symptomatologie her uncharakteristisch, eine hohe Fieberzacke am Tag neben allgemeinem Krankheitsgefühl kann Leitsymptom sein. Häufig verläuft die Krankheit als Hepatitis. Bei Beweis ist eine intravenöse Therapie mit Ganciclovir indiziert. Bei unkompliziertem Verlauf ist auch eine orale Therapie möglich. Auf die Gefahr einer durch eine EBV-Infektion induzierten lymphoproliferativen Krankheit wurde schon eingegangen. Banale Infekte der oberen Luftwege sind ähnlich häufig wie in der Normalbevölkerung und verlaufen unter der Immunsuppression nicht schwerer.

Impfungen. Die Immunantwort nach aktiven Impfungen bei immunsupprimierten Patienten ist schlecht. Daher sollten Kinder, bei denen eine Lebertransplantation absehbar ist, möglichst schon präoperativ komplett durchgeimpft werden (DTP, Polio, MMR, HIB, Varizellen, Pneumokoken, Hepatitis A, Hepatitis B, ggf. FSME). Postoperativ ist der jeweilige Impferfolg auf jeden Fall durch entsprechende serologische Kontrollen zu überprüfen. Totimpfstoffe können ohne Bedenken verabreicht werden. Lebendimpfungen sind prinzipiell kontraindiziert. Eine Ausnahme ist die Varizellenimpfung, die etwa 1 Jahr nach Transplantation durchgeführt werden kann, wenn die Immunsuppression in der Regel niedriger dosiert ist. Gegenüber passiven Impfungen bestehen keinerlei Kontraindikationen.

Lebensqualität. Die medizinische Rehabilitation lebertransplantierter Kinder ist in der Regel gut. Die meisten Patienten zeigen nach erfolgreicher Transplantation ein Aufholwachstum bei oft vorher bestehendem Minderwuchs. Die Compliance ist im jungen Kindesalter bei in der Regel hoch motivierten Eltern ebenfalls generell gut, Probleme treten aber zunehmend in und nach der Pubertät auf. Hier ist eine sorgfältige, kompetente und engagierte Führung der jungen Patienten unbedingt erforderlich, um das Organ zu erhalten. Die Kinder sollen nach Organtransplantation möglichst ungehindert altersgerecht aufwachsen, eine Einschränkung ihrer Sozialkontakte ist keinesfalls notwendig. Der Besuch von Kindergarten und Schule ist ohne Beschränkung möglich. Bei der Berufswahl ist die lebenslang notwendige immunsuppressive Therapie zu bedenken. Auch Schwangerschaften sind nach einer komplikationslosen Transplantation möglich.

Literatur

Bismuth H, Houssin D (1984) Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery 95: 367–370

Broelsch CE, Emond JC, Whitington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL (1990) Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. Ann Surg 212: 368–375

Lee H, Vacanti JP (1996) Liver transplantation and its long-term management in children. Pediatr Clin North Am 43: 99–124

Martinez Ibanez V, Boix Ochoa J, Lloret J, Broto J (1992) Paediatric liver transplantation: life after portoenterostomy in biliary atresia. J Pediatr Surg 27: 830–832

McDiarmid SV, Busuttil RW, Ascher NL et al. (1995) FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U. S. Multicenter Trial. Transplantation 59: 530–536

Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H (1988) Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting Transplantation) – eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. Langenbecks Arch Chir 373: 127–130

Pruim J, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bijleveld CMA, Slooff MJH (1993) Selection criteria for liver donation: a review. Transpl Int 6: 226–235

Ryckman FC, Ziegler MM, Pedersen SH et al. (1994) Liver transplantation in children. In: Suchy FJ (ed) Liver disease in children. Mosby, St. Louis, pp 930–950

Rodeck B, Melter M, Kardorff R et al. (1996) Liver transplantation in children with chronic end stage liver disease: factors influencing survival after transplantation. Transplantation 62: 1071–1076

Rodeck B, Melter M, Kardorff R et al. (1996) Lebertransplantation im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 144: 490–495

122 Budd-Chiari-Syndrom

M. Burdelski

Diese im Kindesalter nur selten zu beobachtende Krankheit besteht in einer Obstruktion der Lebervenenausflußbahn. Sie kann sich auf 3 Ebenen abspielen: intrahepatisch, in den Lebervenen und in der suprahepatischen V. cava inferior. Je nach Lokalisation der Obstruktion müssen unterschiedliche Ursachen in Betracht gezogen werden.

Intrahepatische Obstruktion. Diese Form der Lebervenenobstruktion wird am häufigsten nach Knochenmarktransplantation beobachtet. Sie wird als „veno occlusive disease" (VOD) bezeichnet. Histologisch findet sich eine konzentrische Einengung der terminalen Venolen. Obstruktionen im Bereich der Lebervenen und der V. cava liegen nicht vor. Das Spektrum der Ursachen dieser Krankheit außerhalb der Knochenmarktransplantation ist breit. Es reicht von Alkaloiden und Aflatoxinen in der Nahrung über medikamentös ausgelöste Formen durch Hypervitaminosen, Chemotherapeutika, Immunsuppressiva, Cysteamin und Polysorbat über Bestrahlung bis hin zu Thrombophilien, Polyzythämie, lymphoproliferativen Krankheiten, Tumorinvasion, chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten, Sichelzellanämie, Kollagenosen und Immundefekten (Tabelle 122.1).

Die klinischen Symptome dieser Form der Krankheit sind plötzliches Auftreten von Aszites und Hepatomegalie, die

Tabelle 122.1. Ursachen der Lebervenenverschlußkrankheit (Auswahl)

Ursache	Beispiel
Fehlbildungen	Membranen, Hypoplasien
Immundefekte	
Hämatologische Krankheiten	Thrombozythämie, Thrombophilie
Nahrungsmittel	Alkaloide, Aflatoxine
Tumoren	Wilms-Tumor, lymphoproliferative Krankheiten
Medikamente	Vitamine, Zytostatika, Immunsuppressiva, Antikonzeptiva
Systemische Krankheiten	Kollagenosen, Morbus Crohn
Unklare Ursachen	

zu aufgetriebenem Abdomen, Bauchschmerz und rasch zunehmender Splenomegalie führen. Die Diagnose wird per Ultraschall in Kombination mit der Dopplersonographie gestellt. Beim Erwachsenen stellt inzwischen die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) eine Behandlungsoption vor einer Lebertransplantation dar. Sie wird bei größeren Kindern auch eingesetzt werden können; bei kleineren Kindern ist dies zu bezweifeln, da die Größe der Schleuse durch das Lumen der V. jugularis interna eingeschränkt ist. Bei zunehmender Leberinsuffizienz ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl: Thrombophilien als Ursache der Krankheit werden sogar kausal behandelt, bei den übrigen Ursachen muß neben der immunsuppressiven Therapie auch die Grundkrankheit behandelt und eine Antikoagulanzientherapie langfristig durchgeführt werden.

Obstruktion der Lebervenen. Bei dieser Lokalisation finden sich angeborene Fehlbildungen der Lebervenen.

Obstruktion der suprahepatischen V. cava inferior. Diese Obstruktion der Lebervenenausflußbahn ist weltweit die häufigste, allerdings ist sie überwiegend in Entwicklungländern anzutreffen. Trotz der offensichtlich angeborenen Läsionen werden die meisten Patienten ohne inzidentelle Ultraschalluntersuchung erst im Erwachsenenalter diagnostiziert. Unter diesen Bedingungen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom.

Die klinischen Symptome dieser Form sind unterschiedlich, sie können entweder schleichend ohne initiale Aszitesbildung verlaufen oder aber als akute zentrolobuläre Nekrose mit dem Erscheinungsbild des akuten Leberversagens auftreten. Differentialdiagnostisch muß eine Pericarditis constrictiva ausge-schlossen werden. Auch bei diesen Formen des Budd-Chiari-Syndroms ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl.

Literatur

Gentil-Kocher S, Bernard O, Brunelle F et al. (1988) Budd-Chiari syndrome in children: report of 22 cases. J Pediatr 113: 30–38

Ludwig J, Hashimoto E, McGill DB et al. (1990) Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. Mayo Clin Proc 65: 51–55

McDonald GB, Sharma P, Mattews DE et al. (1984) Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. Hepatology 4: 116–122

Rössle M, Siegerstetter V, Huber M et al. (1998) The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. Liver 18: 73–89

123 Portale Hypertension

A. Ballauff

Definition. Als portale Hypertension bezeichnet man die dauerhafte Steigerung des Blutdrucks in der Pfortader über den normalen Druck von 7 mmHg. Komplikationen wie die Ausbildung von Ösophagusvarizen treten bei einem Pfortaderhochdruck über 12 mmHg auf.

Ätiologie. Die portale Hypertension wird in *prähepatische, intrahepatische* und *posthepatische* Formen eingeteilt. In der folgenden Übersicht sind die Ursachen entsprechend der Lokalisation aufgeführt.

Lokalisation und Ursachen der portalen Hypertension

- Prähepatischer Block
  - Pfortaderthrombose
    - Idiopathisch
    - Omphalitis
    - Nabelvenenkatheter
    - Sepsis
    - Cholangitis
    - Pankreatitis
    - Trauma, Operation nahe Porta hepatis
    - Malignome
    - Angeborene, erworbene Thrombophilie
  - Angeborene Pfortaderanomalien
  - Arterioportale Fistel
- Intrahepatischer Block
  - Akute und chronische Hepatitis
  - Granulomatöse Hepatitis
  - Kongenitale hepatische Fibrose
  - Fokale noduläre Hyperplasie
  - Hepatoportale Sklerose
  - Leberinfiltration bei malignen Krankheiten
  - Hämangiome
  - Fettleber
  - Fokale biliäre Fibrose bei Mukoviszidose
  - Schistosomiasis
  - Vitamin-A-Intoxikation
  - Zirrhose unterschiedlicher Genese
  - Veno-occlusive-Krankheit
- Posthepatischer Block
  - Thrombose der unteren Hohlvene bzw. der V. hepatica
  - (Budd-Chiari-Syndrom)
    - Idiopathisch
    - Angeborene, erworbene Thrombophilie
    - Kongenitale Membran der V. cava inferior
    - Kompression der V. cava inferior
  - Konstriktive Perikarditis
  - Chronische Rechsherzinsuffizienz

Pathogenese. Eine Erhöhung des Pfortaderdrucks kann durch eine Fluß- sowie durch eine Widerstandszunahme bedingt sein. Eine Leberzirrhose führt zu einer hyperdynamen Zirkulation insbesondere im Splanchnikusgebiet und dadurch zu einem vermehrten Blutfluß durch die Pfortader. Bei fortgeschrittener Krankheit steht eine intrahepatische Widerstandserhöhung im Vordergrund, bedingt durch hepatozelluläre Veränderungen (Ballonierung der Hepatozyten, Ausbildung von Regeneratknoten mit Kompression der Sinusoide), durch interstitielle Veränderungen (Kompression der Sinusoide, Unterbrechung des portovenösen sinusoidalen Flusses durch Bindegewebszüge, Ausbildung arterioportaler Shunts) und durch endotheliale Veränderungen.

Pathologie. Durch die portale Hypertension kommt es zur Ausbildung von Kollateralgefäßen in der Submukosa von Ösophagus und Magen (Varizen), periösophageal mit Anschluß an die V. azygos, in der Submukosa des Rektums, im Bereich von Milz und Niere mit Ausbildung splenorena-

ler Shunts, retroperitoneal und in der vorderen Bauchwand durch Wiedereröffnung der im Ligamentum teres hepatis gelegenen Nabelvene und periumbilikalen Anschluß an die Vv. epigastricae superiores et inferiores. Varizen im Bereich des Dünn- oder Dickdarms sind selten, können aber bei Patienten mit extrahepatischem Pfortaderblock auftreten oder im Bereich von Darmanastomosen, z. B. nach Kasai-Operation bei der extrahepatischen Gallengangatresie.

Pathologische Veränderungen der Leber sind abhängig von der Grundkrankheit. Bei der extrahepatischen Pfortaderthrombose kann es durch die Verminderung der Leberdurchblutung zu einer Verminderung der Leberzellmasse, zu einer portalen Fibrose, einer perilobulären Fibrose und einer Steatose kommen. Bei einem posthepatischen Block ist die Leber vergrößert. Histologisch sieht man venöse Stauung, Dilatation der Sinusoide, Leberzellnekrosen und Fibrose. Später entwickeln sich oft eine ausgeprägte Fibrose und Regeneratknoten. Chronische Formen münden zu 70% in eine Zirrhose.

Die portale Hypertension führt zu einer Zunahme der Milzgröße. Die Milzarterie und auch die Milzvene sind erweitert und geschlängelt.

Als hypertensive oder kongestive Gastropathie bezeichnet man die hyperämisch gerötete, leicht vulnerable Magenschleimhaut mit erweiterten submukösen Venen und Kapillaren. Auch die Intestinalschleimhaut kann so ödematös geschwollen sein, daß eine Malabsorption resultiert.

Klinische Symptome. Patienten mit portaler Hypertension können initial durch spezifische Symptome der Leberkrankheit auffallen, die zu einer portalen Hypertension führen, oder Symptome der portalen Hypertension können die erste klinische Manifestation der Grundkrankheit sein. Solche Symptome der portalen Hypertension sind:

- Splenomegalie,
- Hypersplenismus,
- kleine Leber oder Hepatomegalie,
- Hämatemesis,
- Teerstühle,
- kutane portosystemische Shunts,
  - Caput medusae,
- Hämorrhoiden,
- Aszites,
- Malabsorption, Gedeihstörung,
- hepatische Enzephalopathie.

Vor allem Kinder mit Leberzirrhose haben oft dünne Extremitäten und ein aufgetriebenes Abdomen (Abb. 123.1), z. T. mit prominenter abdomineller Gefäßzeichnung. Es kann auch initial eine asymptomatische Splenomegalie mit oder ohne Zeichen eines Hypersplenismus (leichte Anämie, deutlichere Leuko- und Thrombopenie) auffallen, oder es kommt zu einer ersten intestinalen Blutung mit Bluterbrechen und/oder Teerstühlen. Differentialdiagnostisch muß an eine Blutung aus Ösophagus- oder Fundusvarizen, aber auch an verschlucktes Blut nach Nasenbluten, einen Schleimhauteinriß im Kardiabereich nach Erbrechen oder eine Ulkusblutung gedacht werden. Varizenblutungen können lebensbedrohlich sein und erfordern in jedem Fall eine stationäre Aufnahme. Bei Kindern mit Leberzirrhose kann eine Varizenblutung zu einer akuten Verschlechterung der Leberfunktion und zu einer hepatischen Enzephalopathie mit Unruhe, verwaschener Sprache, Verwirrtheit, gestörtem Schlafrhythmus oder

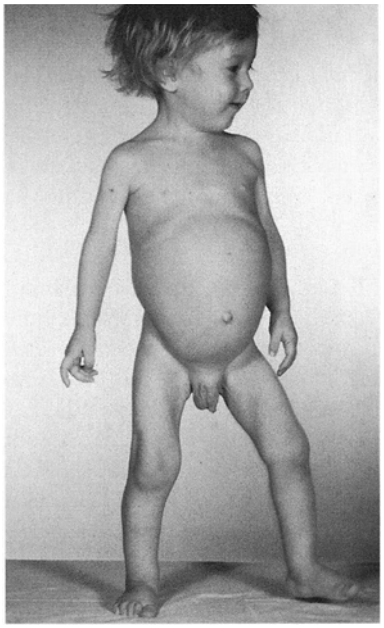

Abb. 123.1. Dreijähriger Junge mit Leberzirrhose und Aszites

Bewußtseinseintrübung führen. Aszites kann langsam im Verlauf der Erkankung oder bei akuten Ereignissen wie einer Varizenblutung, Cholangitis oder akuter Pfortader- oder Lebervenenthrombose entstehen. Klinisch imponiert ein aufgetriebenes Abdomen oder eine plötzliche Gewichtszunahme bei Säuglingen.

Diagnose. Bei klinischem Verdacht auf eine portale Hypertension gibt die Bestimmung der Leberenzyme (GOT, GPT, Gammaglutamyltransferase), der Cholestaseparameter (Bilirubin, Gallensäuren) und der Parameter für die Lebersyntheseleistung (Gerinnung, Albumin, Cholinesterase) Hinweise auf eine Leberkrankheit. Mittels Dopplersonographie werden Pfortader, Milzvene, Lebervenen und ggf. Kollateralgefäße untersucht, sonographisch werden Lebergröße, Leberstruktur und Milzgröße beurteilt. Bei Hinweis auf einen intrahepatischen Pfortaderhochdruck muß durch spezifische Laboruntersuchungen und ggf. eine Leberbiopsie zur histologischen Untersuchung die Grundkrankheit geklärt werden. Bei Nachweis einer extrahepatischen Pfortaderthrombose müssen anamnestisch Risikofaktoren erfragt werden (z. B. Nabelvenenkatheter, Omphalitis). Eine differenzierte Gerinnungsanalyse erfolgt zum Ausschluß angeborener Thrombophilien. Ösophagus- und Magenfundusvarizen werden am besten durch eine endoskopische Untersuchung beurteilt. Dabei wird nach der Größe der Varizen sowie nach roten Flecken auf den Varizen (cherry red spots) oder dilatierten Venolen gesucht, die ein erhöhtes Blutungsrisiko anzeigen. Die radiologische Darstellung mittels Breischluck ist weniger aussagekräftig. Eine genaue Darstellung von Kollateralkreisläufen durch Angiographie (Arteriographie der A. mesenterica superior mit Darstellung der arteriellen und venösen Phase, indirekte oder direkte Splenoportographie) ist durch die guten Möglichkeiten der Dopplersonographie heute nur noch in einzelnen Fällen notwendig, z. B. bei Planung eines operativen portosystemischen Shunts.

Therapie. Therapeutische Maßnahmen umfassen die Behandlung der Grundkrankheit und die Behandlung von Kompli-

kationen des Pfortaderhochdrucks. Bei den Leberkrankheiten, die zu einer Zirrhose führen, ist die Lebertransplantation bei progredienter Leberinsuffizienz oder therapieresistenten Komplikationen der portalen Hypertension die einzige erfolgversprechende Option. Bei noch guter Leberfunktion oder bei extrahepatischem Pfortaderblock steht die Behandlung der Varizenblutungen und seltener des Aszites im Vordergrund.

Die Behandlung der Varizenblutungen wird unterteilt in die primäre Blutungsprophylaxe, die Behandlung der akuten Blutung und die Prophylaxe der Wiederholungsblutung. Durch eine prophylaktische Varizensklerosierung vor einer ersten Blutung konnte weder die Morbidität noch die Mortalität gesenkt werden. Sie ist deshalb allenfalls bei einzelnen Patienten mit hohem Blutungsrisiko zu erwägen. Dagegen hat die medikamentöse Senkung des Pfortaderdrucks durch β-Blocker und/oder Nitrate bei Erwachsenen zu einer Reduktion des Blutungsrisikos und zu einer Senkung der Mortalität geführt. Die β-Blocker wurden so dosiert, daß die Pulsrate um 25% fiel. Bei Kindern hat sich diese Therapie wegen möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen noch nicht durchgesetzt, ist aber im Einzelfall zu erwägen. Wichtig ist es, Eltern und Kinder über das Blutungsrisiko, die Symptome und die Notwendigkeit, eine Klinik aufzusuchen, zu informieren. Aspirin, welches Blutungen auslösen kann, sollte gemieden werden, ebenso Reiseziele ohne ärztliche Versorgungsmöglichkeit. Bei akuter Varizenblutung bestehen neben allgemeinen kreislaufstabilisierenden Maßnahmen verschiedene therapeutische Optionen mit intravenöser Gabe von Somatostatin (3–5 μg/kg KG/h als Dauerinfusion) oder dessen synthetischem Analog Octreotid (0,3–0,5 μg/kg KG/h bzw. entsprechende Tagesdosis in 4 Gaben aufgeteilt subkutan), ggf. anderen den Pfortaderdruck senkenden Medikamenten wie Vasopressin, Terlipressin oder Nitroglycerin, der endoskopischen Sklerosierung oder neuerdings der Ligatur der Varizen. Wenn Blutungen hierdurch nicht sistieren, ist die Anlage einer Sengstaken-Blakemore- oder Linton-Sonde zur Ballontamponade, die notfallmäßige Anlage eines portosystemischen oder eines transjugulären intrahepatischen Shunts (TIPS) oder im Ausnahmefall eine Sperroperation zu diskutieren. Kinder mit Varizenblutungen sollten, wenn möglich, in einem spezialisierten pädiatrischen Zentrum behandelt werden. Zur Prophylaxe von erneuten Blutungen werden wiederholt Varizensklerosierungen durchgeführt, bis die Varizen vollständig verödet sind. Die möglicherweise effektivere Ligatur von Varizen erfordert technische Erfahrung und bei kleineren Kindern spezielle kleine Geräte und Zubehör. Möglicherweise wird auch die medikamentöse Behandlung (β-Blocker, Nitrate) in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Die Anlage eines chirurgischen portosystemischen Shunts ist nur noch bei Patienten nach erfolgloser Sklerotherapie bei extrahepatischem Pfortaderblock oder palliativ bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Lebertransplantation zu erwägen. Die Art des Shunts muß im Einzelfall festgelegt werden.

Die Behandlung eines Aszites erfolgt durch Salz- und Flüssigkeitsrestriktion und die vorsichtige Gabe von Spironolacton (1–5 mg/kg KG/Tag), ggf. auch Furosemid und Chlorothiazid. Bei Therapieversagen kann die Infusion von Humanalbumin in Kombination mit Furosemid hilfreich sein. Der Erfolg einer Parazentese hält in der Regel nur kurz an. Bei Leberzirrhose ist ein therapieresistenter Aszites Indikation zur Lebertransplantation.

Prognose. Die langfristige Prognose ist abhängig von der Grundkrankheit. Bei Leberzirrhose zeigen Komplikationen der portalen Hypertension die Notwendigkeit einer Lebertransplantation an. Bei der kongenitalen Leberfibrose oder der Mukoviszidose kann nach erfolgreicher Behandlung von Varizenblutungen auch noch über Jahre eine gute Leberfunktion bestehen. Bei der isolierten extrahepatischen Pfortaderthrombose treten bei über der Hälfte der Kinder Varizenblutungen auf. Nach erfolgreicher Behandlung scheint mit zunehmendem Alter das Blutungsrisiko durch die Ausbildung spontaner portosystemischer Shunts abzunehmen. Nach Shuntoperationen, aber auch nach Sklerosierungsbehandlungen können im Erwachsenenalter Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie, seltener einer pulmonalen Hypertension auftreten, so daß die Patienten auch langfristig in ärztlicher Betreuung bleiben sollten.

Literatur

Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D (1983) Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. II. Results of surgical portosystemic shunts. J Pediatr 103: 696–707

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J (1995) The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 22: 332–354

Evans S, Strovroff M, Heiss K, Ricketts R (1995) Selective distal splenorenal shunts for intractable variceal bleeding in pediatric portal hypertension. J Pediatr Surg 30: 1115–1118

Heyman MB, LaBerge JM, Somberg KA, Rosenthal P, Mudge C, Ring EJ, Snyder JD (1997) Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in children. J Pediatr 131: 914–919

Hirner A, Wolff M (1996) Portosystemische Shunt-Chirurgie wegen Ösophagusvarizenblutung. Dtsch Ärzteblatt 93/14: C636–C641

Maksoud JG, Goncalves MEP, Porta G, Miura I, Velhote MCP (1991) The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. J Pediatr Surg 26: 178–181

Mowat AP (1994) Liver disorders in childhood, 3rd edn. Butterworth-Heinemann, Oxford

Nolte W, Hartmann H, Ramadori G (1994) Portale Hypertension-Pathophysiologie und Therapieansätze. Z Gastroenterol 32: 447–459

Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, Narkewicz MR, Sokol RJ, Lilly JR (1996) Management of esophageal varices in children by endoscopic varical ligation. J Pediatr Surg 31: 1056–1059