

Pathophysiologie der Leberkrankheiten

J. Deutsch, W.-D. Huber, B. Rodeck

- 14.1 Mechanismen und Morphologie der Cholestase – 390**
 - 14.1.1 Sinusoidale Membran – 390
 - 14.1.2 Transzelluläre Stoffwechselwege – 390
 - 14.1.3 Gallekanalikuli – 391
 - 14.1.4 Parazellulärer Stoffwechselweg – 391
 - 14.1.5 Gallengangepithelien – 391
- 14.2 Cholangiopathien – 392**
 - 14.2.1 Cholangiopathien vom Typ der extrahepatischen Gallengangatresie – 392
 - 14.2.2 Cholangiopathien vom Typ der intrahepatischen Gallenganghypoplasie – 393
 - 14.2.3 Fibrozystische Cholangiopathien – 393
 - 14.2.4 Solitäre Leberzysten – 394
 - 14.2.5 Anatomische Variationen der extrahepatischen Gallenwege – 394
 - 14.2.6 Kongenitale Gallengangzysten (Choledochuszysten) – 394
- 14.3 Leberzellschaden und Riesenzellbildung – 394**
- 14.4 Zirrhose und chronisches Leberversagen – 394**
- 14.5 Portale Hypertension – 399**
- Literatur – 402**

14.1 Mechanismen und Morphologie der Cholestase

J. Deutsch

Produktion und Ausscheidung von Galle sind zwei der wichtigsten Funktionen der Leber. Endogene und exogene Verbindungen werden in die Galle ausgeschieden (z. B. Gallensäuren, Bilirubin, Cholesterin, Steroide, Medikamente). Dies erfolgt mit Hilfe von Membranrezeptoren, Transportern, Diffusion, Endozytose und vesikulären Transportsystemen sowie durch Energie aus osmotischen und elektrischen Gradienten bzw. einzelnen Stoffwechselschritten. Bei einem Leberzellschaden sind Gallebildung und -ausscheidung beeinträchtigt (► nachfolgende Übersicht). Es entsteht das klinische Bild des Ikterus. Meist sind viele Mechanismen beteiligt. Die Cholestase kann sich oft selbst aufrechterhalten oder durch Anhäufung von gallepflichtigem Material zu weiteren zytoplasmatischen Schäden bis hin zur Nekrose führen. Im Wesentlichen sind 5 Aspekte der Leberzelle daran beteiligt: die sinusoidale Membran, die transzellulären Stoffwechselwege, die Gallekanalikuli, der parazelluläre Stoffwechselweg und die Gallengangepithelien.

Mechanismen der Cholestase

- Blasenbildung und Ablösung der sinusoidalen Membran (durch Schädigung, Abtrennung oder Unreife der Carrier bzw. Transporter)
- Dysfunktion der Mikrofilamente und Mikrotubuli
- Gallestauung in Lysosomen und Vesikeln
- Phospholipid- und Cholesterinablagerungen
- Fokale zytoplasmatische Nekrosen
- Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums (Konjugation von Gallensäuren und Bilirubin)
- Vesikelbildung des rauen endoplasmatischen Retikulums
- Entleerung der Kalziumspeicher
- Ringelung der mitochondrialen Cristae
- Vermehrte Vesikelbildung und vermehrter vesikulärer Transport
- Umkehr des transzellulären vesikulären Transports, Bildung von Mikrotubuli
- Verdickung des perikanalikulären Ektoplasmas, veränderte Beweglichkeit
- Verlust kanalikulärer Mikrovilli (durch Schädigung oder Unreife der Carrier bzw. Transporter)
- Blasenbildung der kanalikulären Membran
- Veränderte Zusammensetzung und Fließeigenschaften der kanalikulären Membran
- Durchlässigkeit der Zonula occludens (Tight junction) durch Verlagerung der Carrier, direkter Reflux der Galle in das Blut
- Verstopfung der Kanalikuli mit Gallepräparaten

14.1.1 Sinusoidale Membran

In der sinusoidalen Membran beginnt die **Gallebildung**. Rezeptoren und Transporter erleichtern die Aufnahme und den Eintritt von Gallensäuren, Bilirubin, Fettsäuren und anderen Gallekomponenten in die Leberzelle. Diese enthält Rezeptoren für Glykoproteine, Asialoglykoprotein, Immunglobulin A (IgA), vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Insulin, Glukagon und „epidermal growth factor“ (EGF). Ein primär aktiver Transport erfolgt durch die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, die einen Ionengradienten an der Zellmembran aufbaut und innerhalb der Zelle ein negatives elektrisches Potenzial erzeugt (wodurch die Diffusion erleichtert wird). Dieser Ionengradient ermöglicht die Arbeit anderer Carrier gegen das Konzentrationsgefälle, z. B. von NTCP (Natrium-Taurocholsäure-Kotransport-Polypeptid), das auch für zahlreiche Medikamente, Östrogene und zyklische Oligopeptide spezifisch ist. Transporter für organische Anionen (OATP1) und anorganische Ionen wurden ebenfalls nachgewiesen.

Unter **cholestatischen Bedingungen** ändert sich die Zusammensetzung der Enzymstruktur an der sinusoidalen Membran, beispielsweise können alkalische Phosphatase, 5-Nukleotidase und γ -Glutamyltransferase in den Blutkreislauf ausgeschieden werden oder die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ist verringert (z. B. bei medikamentös induzierter Cholestase, Hypopituitarismus oder Sepsis). Es kann zudem zu einer kompetitiven Hemmung der Rezeptoren oder Carrier kommen (z. B. durch Medikamente wie Rifampicin), die natriumabhängige Aufnahme von Gallensäuren kann mit der von Aminosäuren konkurrieren (z. B. bei totaler parenteraler Ernährung) oder hypertone Lösungen reduzieren den osmotischen Gradienten zwischen Plasma und Galle.

14.1.2 Transzelluläre Stoffwechselwege

Gallensäuren und Bilirubin werden im Zytosol an **Eiweiß** gebunden, womit ihre Aufnahme erleichtert und ihre Rückdiffusion aus der Zelle verhindert wird (z. B. Glutathion-S-Transferase, fettsäurebindendes Protein). Die Diffusion von Gallensäuren durch das Zytoplasma und ein vesikelgebundener Transport wurden ebenso nachgewiesen. An diesem vesikelgebundenen Transport sind das glatte endoplasmatische Retikulum, der Golgi-Apparat, mehrere kanalikuläre Transporter (z. B. multispezifischer organischer Anionentransporter 2, Gallensäureexportpumpe), die Proteinkinase A, der intrazelluläre pH-Wert und das Zellvolumen beteiligt. In der Nähe der Gallekanalikuli befindet sich ein Netzwerk von aktiven Mikrofilamenten, die durch Kontraktionen der Kanalikuli den Gallefluss unterstützen. Andere, nichtkontraktile Zytoskelettmikrofilamente sind für die kanalikuläre Stabilität und den Gallefluss zusätzlich notwendig.

Unter **cholestatischen Bedingungen** ist der transzytotische vesikuläre Transportmechanismus behindert. Es kommt zu einer verminderten Lipoproteinsynthese und -ausscheidung in die Galle, zur Verminderung der Transportproteine in der Kanalikulummembran und zu einer Umkehr des vesi-

kulären Transports (z. B. für IgA oder Lipoprotein X). Der transzytotische vesikuläre Transport wird durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) beeinflusst.

In der perikanalikulären Region der Hepatozyten kommt es zur Anhäufung der Vesikel und als Folge der Retention gal-lepflichtiger Substanzen zu fokalen zytoplasmatischen **Nekrosen**. Lithocholsäure führt zur erhöhten Permeabilität des endoplasmatischen Retikulums und zur Entleerung der endogenen Kalziumspeicher, was wiederum zu einer Störung der Galleausscheidung und anderer Stoffwechselprozesse führt. Die Cholestase bedingt eine Störung der mitochondrialen Cristae, eine Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums, Erweiterung und Vesikelbildung im rauen endoplasmatischen Retikulum sowie die Speicherung pleomorpher Galle in den Vesikeln und Lysosomen. Auch eine Dysfunktion der Mikrofilamente wurde bei Cholestase beobachtet (z. B. Cholestase nordamerikanischer Indianer oder durch Medikamente).

14.1.3 Gallekanalikuli

Unter physiologischen Bedingungen wird die Gallesekretion vor allem durch die Membran der Gallekanalikuli reguliert. Hier sind eine Reihe von **Exportpumpen** lokalisiert, die den Transport vom Blut in die Galle gegen einen hohen osmotischen und chemischen Gradienten ermöglichen:

- ATP-bindende Transportproteine, z. B. für Taurocholsäure und andere monovalente Gallensäuren,
- BSEP (Gallensäurenexportpumpe, Sister-P-Glykoprotein),
- MRP2, z. B. für konjugiertes Bilirubin, Gutathion-S-Konjugate, Glukuronide und Sulfatkonjugate,
- MDR1 („multi drug resistance transporter 1“),
- MDR3 (Phospholipidflippase),
- eine Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase,
- ein Chloridkanal,
- ein Chlorid-Bicarbonat-Austauscher.

Die kanalikuläre Membran unterscheidet sich in ihrer **chemischen Zusammensetzung** von der basolateralen Membran der Leberzelle: Sie enthält mehr Cholesterin und Sphingomyelin und hat eine höhere Membranviskosität.

Unter **cholestatischen Bedingungen** findet man eine Erweiterung der Lumina der Kanalikuli, einen Verlust von Mikrovilli und eine Blasenbildung der Kanalikulismembran. Innerhalb der Kanalikuli staut sich die Galle zurück. Bei Frühgeborenen besteht ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen den unreifen Strukturen des Gallekanalikulus, den entwicklungsbedingt noch nicht ausgereiften Funktionen der Membrantransportsysteme und der ausgeprägten Neigung zur Cholestase (z. B. bei totaler parenteraler Ernährung oder Sepsis). Die veränderte Zusammensetzung der Lipide führt zur Veränderung der Membranviskosität und -permeabilität. Dieser Effekt wird durch Monohydroxygallensäuren (z. B. Lithocholsäure) verstärkt.

Durch spezifische Transporterdefekte bei Erkrankungen (z. B. zystische Fibrose oder familiäre Cholestasen) ist die

Zusammensetzung der kanalikulären Galle nicht normal. Die dadurch entstehenden hochviskösen bis unlöslichen **Ablagerungen** in den Kanalikuli behindern den Gallefluss zusätzlich.

14.1.4 Parazellulärer Stoffwechselweg

Der Junction-Komplex ist für die Gallebildung ebenfalls wichtig. Er besteht aus 4 Einzelkomponenten:

- Zonula occludens (Tight junction),
- Zonula adhaerens (Belt junction),
- Macula adhaerens (Desmosom),
- Nexus (Gap junction).

Die **Zonula occludens** besteht aus 4 Proteinen, deren Struktur und Permeabilität durch Hormone und Xenobiotika beeinflusst werden: Vasopressin, Epinephrin und Angiotensin 2 erhöhen die Permeabilität mit Hilfe von Kalzium, Inositolpolyphosphaten und Diacylglycerin. An dieser Stelle setzen Aktinfilamente an und regulieren Struktur, Funktionen und Permeabilität des parazellulären Stoffwechselwegs. Die Zonula occludens wirkt durch ihre selektive Permeabilität für Kationen als bioelektrische Barriere. Sie hält ein osmotisches Äquilibrium und die elektrische Neutralität der kanalikulären Sekretionen und damit die zelluläre Polarität aufrecht: Wasser, Kochsalz, Zucker und Makromoleküle können den Kanalikulus über die Zonula occludens erreichen. Sie grenzt den Kanalikulus vom Interzellulärraum ab, der direkt mit dem Dissé-Raum und dem Sinusoid in Verbindung steht.

Unter **cholestatischen Bedingungen** ist die Umverteilung der Zonula occludens entscheidend: Durch die Verlagerung kanalikulusspezifischer Membranproteine kann es zur Änderung der Polarität und zu einem direkten Reflux von Galle in das Blut kommen (z. B. bei Gallenwegverschluss). Kalziummangel und Vasopressin erhöhen die Permeabilität der Zonula occludens. Gleichzeitig mit einer verstärkten parazellulären Permeabilität und Regurgitation von Gallebestandteilen in das Plasma kommt es zu einer Verminderung des osmotischen Gradienten im Kanalikuluslumen und damit zu einer Verminderung der Gallesekretion.

14.1.5 Gallengangepithelien

Etwa 40 % des Galleflusses des Menschen stammen aus den Gallenwegen. Gallengangepithelien können die Galle durch **Sekretion** von Wasser, Elektrolyten, Bicarbonat und Eiweiß modifizieren. Wasser, Elektrolyte, Glukose, Glutamat, Anionen und choleretische Gallensäuren wie Ursodesosycholelsäure werden auch rückresorbiert. Abhängig von intakten Gallengängen und einem normalen peribiliären vaskulären Plexus werden z. B. Gallensäuren wie Ursodesosycholelsäure rückresorbiert und Bicarbonat in die Galle ausgeschieden. Bei Erkrankungen mit einer periduktalen Fibrose und Obliteration von Gallengängen wird dieser cholehepatische Shunt behindert und damit der Leberzellschaden verstärkt. Mutationen

von Transportern wie CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“) oder OATP3 (Na⁺-unabhängiges organisches Anionentransportprotein) führen zu einem Rückstau von Galle in die Zelle.

Bei **chronischer Cholestase** kommt es zur Ausbildung von Rosetten als Ausdruck einer Reorganisation der Leberzellplatten, zur Akkumulation von Kupfer in den periportalnen Hepatozyten sowie zur Ausbildung von Mallory-Körperchen und duktilären Metaplasien der Hepatozyten. Die erhöhte Produktion von Glykoproteinen der Matrix sowie von Kollagen bzw. Laminin führt zur Fibrose. Es kommt zu einer duktilären Reaktion mit Vermehrung von Duktuli und Infiltration von Granulozyten sowie schließlich zu einer periportalnen Fibrose und einer biliären Zirrhose.

Die **Akkumulation von Gallensäuren** innerhalb der Hepatozyten ist allen Cholestasen – unabhängig von der Ursache – gemeinsam. Allein dadurch kommt es zu einer direkten Membranschädigung sowie zu einer mitochondrialen Dysfunktion, einem ATP-Mangel und einer Erweiterung der Gallekanalikuli mit Verlust der Mikrovilli. Die Zonula occludens wird geschädigt, das perikanalikuläre Ektoplasma erscheint durch Veränderungen des Zytoskeletts verdickt. Es kommt zur Zerstörung der Mikrofilamente. Mikroskopisch findet sich eine Akkumulation von Gallepigmenten in den Kanalikuli, in den Hepatozyten und in den Kupfer-Zellen, besonders ausgeprägt in den perivenösen Bereichen. Bei länger andauernder Cholestase resultieren weitere Schädigungen des Zytoskeletts, Ausbildung von Mallory-Körperchen und Anreicherung von kupferbindenden Proteinen mit gleichzeitiger duktilärer Reaktion.

14.2 Cholangiopathien

J. Deutsch

Cholangiopathien können durch Entzündungsprozesse unterschiedlicher Genese, genetisch bedingte Fehlentwicklungen des Gallenwegsystems, Duktalplattenfehlbildungen, mechanische Ursachen oder Störungen unklarer Genese hervorgerufen werden. Dabei müssen Läsionen durch die primäre Gallenwegerkrankung und sekundäre Folgen der Gallenwegobstruktion (Gallestauung, duktiläre Reaktion und progressive Fibrose) unterschieden werden. Die Veränderungen wirken sich nicht nur im Bereich der Gallengangepithelien, sondern auch im Bereich der Hepatozyten aus (► Abschn. 14.1).

14.2.1 Cholangiopathien vom Typ der extrahepatischen Gallengangatresie

► Die extrahepatische Gallengangatresie wird definiert durch ein fehlendes Lumen in einem Teil oder im gesamten extrahepatischen Gallengangsystem.

Dadurch ist kein Gallefluss zwischen Leber und Dünndarm möglich. Aus histopathologischer Sicht ist daher zumindest ein Teil der extrahepatischen Gallengänge durch Bindegewebe ersetzt. Hier finden sich Reste des Lumens und entzündliche Veränderungen in Teilen des extrahepatischen Gallengangs. Während der ersten 4 Lebenswochen zeigt die Leber uncharakteristische Zeichen der **Gallestauung** und nur in geringem Ausmaß parenchymatöse Riesenzellen. Mit der Dauer der Cholestase kommt es zur Zunahme der Gallestauung auch in den Kupfer-Zellen und in unterschiedlichem Ausmaß zur Bildung extramedullärer Hämatopoeseherde.

► In diesem Stadium ist die neonatale Hepatitis histopathologisch noch nicht von der extrahepatischen Gallengangatresie zu unterscheiden.

Allmählich entstehen ein portales Ödem und eine Duktulusproliferation mit Lymphozyteninfiltration im Zentrum der Portalfelder und polymorphkernigen Granulozyten zwischen den Duktuli. Die Duktulusreaktion entsteht sowohl durch tatsächliche Vermehrung präexistenter Duktuli als auch durch eine duktiläre Metaplasie von Hepatozyten der Acinuszone 1. Parallel dazu kommt es zu einer progredienten periduktulären **Fibrose** und zu einer Gallestauung in den Duktuli. Schließlich entsteht eine portale und periportale Fibrose mit zunehmenden degenerativen Veränderungen der periportalnen und periseptalen Hepatozyten durch die zurückgestauten Gallebestandteile sowie Anreicherung von Kupfer und kupferbindenden Proteinen.

► Ohne Intervention entstehen eine sekundäre biliäre Zirrhose mit nodulärer Regeneration des Parenchyms und eine perinoduläre septale Fibrose (um den 3. Lebensmonat).

Gleichzeitig zeigen die interlobulären Gallengänge **degenerative Veränderungen**, die zur primären Gallenwegserkrankung gezählt werden müssen: irreguläres Epithel mit Vakuolisierung, Zellkernpyknose, Atrophie und Infiltration durch Entzündungszellen, gefolgt von Verdickung der Basalmembran, periduktulärer Fibrose und Atrophie des Gallengangepithels. In späteren Stadien der extrahepatischen Gallengangatresie fehlen die interlobulären Gallengänge, bedingt durch verschiedene Ursachen:

- Gallestauung,
- Abschnürung durch progrediente Fibrose,
- Ischämie durch Kompression des peribiliären Kapillarplexus,
- Fortschreiten des primären Prozesses der sklerosierenden Cholangitis.

Bei 20 % der Patienten mit extrahepatischer Gallengangatresie findet sich bereits um das Alter von 4 Wochen eine ausgeprägte Fibrose mit dem Bild der **Duktalplattenmalformation**. Dies legt einen vorgeburtlichen Beginn der Erkrankung nahe.

14.2.2 Cholangiopathien vom Typ der intrahepatischen Gallenganghypoplasie

➤ Unter „intrahepatischer Gallenganghypoplasie“ versteht man eine Verminderung der Zahl interlobulärer Gallengänge in Relation zum Portalfeld auf $<0,5$.

Die Erkrankung kann mit **extrahepatischen Organdefekten** kombiniert sein (syndromatische Form) oder isoliert auftreten (nichtsyndromatische Form). Bei beiden Formen wurde die Kombination mit einer extrahepatischen Gallengangatresie beschrieben.

➤ Derzeit ist unbekannt, welche Faktoren dazu führen, dass die Erkrankung im Bereich der extrahepatischen oder intrahepatischen Gallenwege zuerst auftritt. Die isolierte (nichtsyndromatische) Form findet sich bei Infektionen, endokrinen Erkrankungen, Chromosomenaberrationen, α_1 -Antitrypsin-Mangel und angeborenen Defekten der intrazellulären Transportproteine.

Die **histopathologischen Veränderungen** sind bei beiden Formen ähnlich und unterscheiden sich nur gering im zeitlichen Ablauf bzw. in ihrem Ausmaß:

- parenchymatöse Riesenzellen,
- hepatozelluläre und kanalikuläre Gallestauung,
- extramedulläre Blutbildungsherde,
- perisinusoidale Fibrose,
- periportal lokalisierte hepatozelluläre Kupferakkumulation.

Die interlobulären Gallengänge werden von Entzündungszellen umgeben und zeigen eine Degeneration des Gallenwegsepithels mit zunehmend stärker werdender periduktaler Fibrose. Die **Duktopenie** ist bei der nichtsyndromatischen Form bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausgeprägt (Verhältnis Gallengänge : Portalfeld von 0,2). Vorübergehend kann sich eine duktiläre Reaktion zeigen, vor allem bei der nichtsyndromatischen Form. Bei der syndromatischen Form kommt es etwas später zu einer Gallenganghypoplasie unterschiedlichen Ausmaßes bis zu einem völligen Schwund der interlobulären Gallengänge. Vereinzelt weisen Patienten mit der syndromatischen Form auch enge extrahepatische Gallenwege auf.

14.2.3 Fibrozystische Cholangiopathien

➤ Der basale Defekt bei diesen Erkrankungen besteht in einer Duktalplattenfehlbildung, die alle Anteile der intrahepatischen Gallenwege betreffen kann.

Dementsprechend werden unterschiedliche anatomische und klinische **Erkrankungen** abgegrenzt:

- Caroli-Syndrom,
- Caroli-Krankheit,

- polyzystische Nierenerkrankung (autosomal-rezessiv und autosomal-dominant vererbt),
- kongenitale Leberfibrose.

Bei manchen Patienten ist die Duktalplattenfehlbildung mit einer progredienten Zerstörung der unreifen intrahepatischen Gallenwege durch einen unspezifischen nekrotisierenden entzündlichen Prozess kombiniert (**Caroli-Syndrom**). Bei anderen Patienten sind die Läsionen der Leber mit Nierenveränderungen assoziiert, die entweder nur einige oder alle Nephronen betreffen und zu einer langsamen Zerstörung der Tubuli führen.

Cholangiopathien der ersten Lebensjahre

- Extrahepatische Gallengangatresie
- Intrahepatische Gallenganghypoplasie bzw. -atresie
- Duktalplattenfehlbildungen:
 - Fibrozystische Cholangiopathie
 - Autosomal-rezessiv vererbte polyzystische Nierenerkrankung
 - Kongenitale Leberfibrose: Meckel-Gruber-Syndrom, Ivemark-Syndrom, Jeune-Syndrom, Vaginalatresie, tuberöse Hirnsklerose, Caroli-Krankheit, von-Meyenburg-Komplexe, Choledochuszysten, autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung, renale Dysplasie, Nephronophthie
 - Caroli-Krankheit und Caroli-Syndrom
 - Isolierte polyzystische Lebererkrankung
- Solitäre Leberzysten
- Mesenchymale Hamartome
- Von-Meyenburg-Komplexe
- Anatomische Varianten der extrahepatischen Gallenwege:
 - Spontane Perforation des Ductus choledochus
 - Extrahepatische Gallenganghypoplasie
 - Anomalien der Gallenblase
 - Choledochuszysten

Die Leberläsionen entstehen bereits während der Entwicklung der größeren segmentalen Gallenwege und der entsprechend mehr oder minder inkomplett remodelierten Duktalplatten. Die Gallenwegstrukturen stehen mit dem übrigen Gallenwegsystem in Verbindung. Die Portalfelder sind durch Bindegewebe vergrößert und enthalten zahlreiche erweiterte Gallekanälchen. Normale interlobuläre Gallengänge im Zentrum der Portalfelder fehlen. Abhängig vom Ausmaß der Fehlbildung sind die **sekundären Veränderungen der Cholestase** wie Zunahme der Fibrose oder Schädigung der Leberzellen ausgeprägt. Die kongenitale Leberfibrose kann sowohl mit der autosomal-rezessiv vererbten polyzystischen Nierenerkrankung als auch mit einer Reihe weiterer Erkrankungen kombiniert sein (► Übersicht). Sie kann bis zu einer portoportalen Fibrose mit portaler Hypertension fortschreiten. Vereinzelt fanden sich dabei auch eine Duktulusproliferation mit milden Zeichen einer intrazellulären Cholestase und eine Epitheldegeneration

aberranter Gallenwege. Rezidivierende Cholangitiden wurden ebenfalls beschrieben.

➤ **Bei Caroli-Krankheit und Caroli-Syndrom kommt es zu einem vollständigen oder teilweisen Stillstand der Remodellierung der Duktalplatte der größeren intrahepatischen Gallenwege und als Folge davon zu sackförmigen oder fusiformen Erweiterungen der Gallengänge.**

In weiterer Folge kommt es zu einer Verzögerung des Gallenflusses sowie zur Bildung von Sludge und intraduktalen Gallengangsteinen, kompliziert durch bakterielle Superinfektionen. Beim **Caroli-Syndrom** ist dies mit einer periportalen Fibrose entsprechend der kongenitalen Leberfibrose kombiniert. Dies wird dadurch erklärt, dass die ursächlichen hereditären Faktoren nicht nur während der frühen Embryogenese der Gallenwege, sondern auch später, während der Entwicklung peripherer Gallengangaufzweigungen wirksam werden.

Duktalplattenfehlbildungen können sich manchmal als mesenchymale Hamartome oder von-Meyenburg-Komplexe manifestieren.

14.2.4 Solitäre Leberzysten

Diese sind nicht Teil des Duktalplattenfehlbildungskomplexes. Sie sind selten und stehen nicht mit Gallengängen, Blutgefäßen oder Lymphgefäßen in Verbindung. Die Pathogenese ist unklar.

14.2.5 Anatomische Variationen der extrahepatischen Gallenwege

Anatomische Variationen der extrahepatischen Gallenwege und Anomalien der Gallenblase sind häufig (bis zu 20 % aller operativen Cholangiographien).

Spontane **Perforationen** des Ductus choledochus sind selten. Sie werden in den ersten 3 Lebensmonaten beobachtet. Die Ursache ist unbekannt.

Die **extrahepatische Gallenganghypoplasie** ist wahrscheinlich eine Manifestation verschiedener hepatobiliärer Erkrankungen. Bei intrahepatischen Cholestasen wird sie als Form der Atrophie durch den verminderten Gallefluss interpretiert.

14.2.6 Kongenitale Gallengangzysten (Choledochuszysten)

Die Pathogenese ist unklar. Es handelt sich entweder um eine Fehlbildung, die zu einem abnormen Aufbau der Gallengangwand führt, um einen erworbenen Defekt (in Verbindung mit einer Variante der Gallengangmündung: „common channel“) oder um einen obstruktiven entzündlichen Prozess des distalen Ductus choledochus. Choledochuszysten können mit einer kongenitalen extrahepatischen **Gallengangatresie** assoziiert sein.

Die Zysten sind verschieden groß und haben eine bindegewebige Wand. Durch sekundäre Entzündungen oder eine Fibrose kann die Wand der Choledochuszysten verdickt sein. Vereinzelt finden sich auch glatte Muskelfasern in der Wand. Seit der häufigen Durchführung von Ultraschalluntersuchungen werden Choledochuszysten (auch asymptomatische) häufiger beschrieben. Abhängig von der Gallestauung kommt es zu sekundären Veränderungen des Leberparenchyms (► Abschn. 14.1).

14.3 Leberzellschaden und Riesenzellbildung

J. Deutsch

Die meisten Lebererkrankungen führen zu einer Schädigung sowohl von Hepatozyten als auch von Gallengangepithelien. Der Zellschaden wird durch zahlreiche Faktoren wie Hypoxie, oxidative Schädigung, Gallensäuren (► Abschn. 14.1), Toxine, Tumornekrose-Faktor α und immunologische Prozesse getriggert.

Bei Neugeborenen und Säuglingen werden häufig **Riesenzellen** beschrieben, deren Entstehung und Funktion noch nicht völlig geklärt sind.

➤ **Riesenzellen sind aktive Zellen mit zahlreichen Mitochondrien, einem prominenten rauen endoplasmatischen Retikulum, zahlreichen zytoplasmatischen Einschlüssen, reichlich Lysosomen sowie einer hohen phagozytischen und enzymatischen Aktivität. Sie enthalten reichlich Glykogen und zahlreiche Zellkerne und haben eine kürzere Lebenszeit als normale Leberzellen.**

Die Riesenzelltransformation stellt möglicherweise eine unspezifische Antwort der Leber auf eine Reihe von Schädigungen dar und entsteht durch **Transformation von Kupferzellen**. In diesem Fall spielen Riesenzellen eine Rolle bei der Immunabwehr der Leber, indem sie durch Immunmodulatoren die Infiltration durch Entzündungszellen, die Proliferation von Fibroblasten sowie Gallengangschädigungen beeinflussen. Möglicherweise entstehen Riesenzellen auch aus Hepatozyten, hämatopoetischen Stammzellen, Monozyten, Makrophagen oder ovalen Zellen.

Riesenzellen wurden auch bei Lebererkrankungen Erwachsener beschrieben (z. B. medikamentös-toxische Schäden, hepatozelluläres Karzinom oder postinfantile Riesenzellhepatitis). Sie sind bei Cholangiopathien weniger prominent.

14.4 Zirrhose und chronisches Leberversagen

W.-D. Huber

Akute oder chronische Lebererkrankungen können auch bei Kindern zu einer Leberzirrhose führen. Die Pathomechanismen der

Fibrogenese und der Regeneration werden zunehmend klarer, in der Zukunft könnten daraus neue Therapiestrategien entwickelt werden. Derzeit stehen vor allem supportive Maßnahmen und als Ultima Ratio die Lebertransplantation zur Verfügung.

■ Definition und Klassifikation

Die Leberzirrhose wird von der World Health Organization (WHO) als diffuser Umbauprozess definiert, der durch Fibrose und Ersatz der ursprünglichen Leberarchitektur durch abnormale Knoten charakterisiert ist. Praktisch alle schweren progressiven Lebererkrankungen münden letztendlich in eine Zirrhose. Zelluntergang (Nekrose), Reaktion auf den Zelluntergang (Fibrose) und Regeneration (Bildung nodulärer Strukturen) laufen parallel ab und führen zu einem Umbau der Leberarchitektur. Dadurch werden die Blutgefäße und die Gallengänge komprimiert und verdrängt. Weitere Zellschäden entstehen durch einen Mangel an Nahrungsstoffen und Sauerstoff sowie als Folge von Intoxikationen durch Stoffwechselmetabolite. So kann sich der Umbauprozess verselbstständigend und unabhängig von der Ursache fort-schreiten.

Es wurden viele Einteilungen der Leberzirrhose bezüglich Histologie, makroskopischer Veränderungen und klinischer Präsentation vorgeschlagen. Jeder dieser Einteilungsversuche hat Vor- und Nachteile. Histologisch unterscheidet man eine periportale von einer irregulären und einer lobulären Zirrhose. Die periportale oder biliäre Zirrhose tritt im Rahmen von extrahepatischen Gallengangatresien auf und ist durch Gallengangreduktion, kanalikuläre Cholestase und periportale Fibrose charakterisiert. Chronische Leberzellnekrosen bei neonataler Hepatitis oder bei den Hepatitiden B und C führen zu einer irregulären Zirrhose mit Einzelzelluntergängen, Fibrosebrücken und Regeneratknoten. Eine lobuläre Zirrhose entsteht durch zentrilobuläre, hämorrhagische Nekrosen wie bei kongenitalen Herzerkrankungen oder konstriktiver Perikarditis. Die histologische Klassifikation der Zirrhose ist jedoch oft verwirrend und nicht immer hilfreich. Meist sind die typischen histologischen Veränderungen der Grunderkrankung im Stadium der fortgeschrittenen Zirrhose nicht mehr sichtbar.

In der folgenden ► Übersicht sind Erkrankungen, die zu einer Leberzirrhose führen können, angeführt.

Erkrankungen und Umstände, die zu einer Leberzirrhose führen können

- Gallengangmalformationen:
 - Gallengangatresie
 - Alagille-Syndrom (syndromatische intrahepatische Gallenganghypoplasie)
 - Intrahepatische Gallenganghypoplasie
 - Choledochuszyste
 - Caroli-Syndrom
- Erkrankungen infektiöser Genese:
 - Zytomegalievirus-(CMV-)Infektion
 - Hepatitiden B, C und D

- Herpes-simplex-Virus-(HSV-)Infektion
- Bakterielle Cholangitis
- Neonatale Sepsis
- Autoimmunerkrankungen:
 - Autoimmunhepatitis
 - Primär sklerosierende Cholangitis
- Vaskuläre Erkrankungen:
 - Budd-Chiari-Syndrom
 - „Veno-occlusive disease“
 - Angeborenes Herzversagen
- Stoffwechselerkrankungen:
 - α_1 -Antitrypsin-Mangel
 - Fruktosämie
 - Galaktosämie
 - Tyrosinämie
 - M. Wilson
 - Zystische Fibrose
 - Glykogenspeichererkrankung, Typen III und IV
 - M. Gaucher
 - Hämochromatose
 - „Indian childhood cirrhosis“, „Tyrolean childhood cirrhosis“
 - M. Nieman-Pick
 - Wolman-Krankheit
- Erkrankungen/Umstände toxischer Genese:
 - Pilzvergiftungen
 - Parenterale Ernährung
 - Malnutrition
 - Verwendung hepatotoxischer Medikamente
 - Hypervitaminose A
- Diverses:
 - Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
 - Neonatale Hepatitis

Klinisch unterscheidet man die kompensierte von der de-kompensierten Leberzirrhose. Bei der **dekompensierten Zirrhose** überwiegen über längere Zeit Zelluntergang und Fibrosierung gegenüber der Regeneration, ein Leberversagen ist die Folge. Aufgrund der reduzierten Lebersyntheseleistung ist die Produktion von Gerinnungsfaktoren und Proteinen vermindert, so dass es zu Blutungen und Aszitesbildung kommen kann. Des Weiteren führt die Akkumulation von neurotoxischen Substanzen zu einer Enzephalopathie. Durch die verminderte Sekretion von gallepflichtigen Substanzen entsteht eine Cholestase, die Juckreiz und Ikterus zur Folge hat. Kennzeichen einer portalen Hypertension sind Splenomegalie und die Bildung von Ösophagus- oder Fundusvarizen.

Die **kompensierte Leberzirrhose** verläuft zunächst unerkannt und wird oft als Zufallsbefund festgestellt. Eine kompensierte Leberzirrhose kann jederzeit in eine dekompen-sierte übergehen.

■ Pathophysiologie

Die Leber reagiert auf Schädigungen in stereotyper Art und Weise.

➤ **Apoptosis, Zellnekrose und konsekutive Fibrogenese sind wichtige Schritte, die zu einer Leberfibrose bzw. -zirrhose führen.**

Eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer Leberzirrhose spielt die **extrazelluläre Matrix**.

In der gesunden Leber sind im subendothelialen Dissé-Raum, dem Spalt zwischen Hepatozyten und sinusoidalem Endothel, „Stellate cells“ (hepatische Sternzellen) und eine basalmembranähnliche Matrix. Diese besteht aus nichtfibrillenbildendem Kollagen (IV, VI und XIV) aus Glykoproteinen und Proteoglykanen. Die normale subendotheliale Matrix ist lebensnotwendig für die Funktion von Hepatozyten, Stellate cells und sinusoidalem Endothel. Zudem findet sich in der Leber eine interstitielle extrazelluläre Matrix, die im Bereich der Leberkapsel, der großen Gefäße und im Portalfeld lokalisiert ist. Diese besteht aus fibrillenbildendem Kollagen (I und III) sowie aus zellulärem Fibronectin und anderen Glykoproteinen. Im Rahmen einer Fibrose steigen die Kollagen- und die Nichtkollagenbestandteile in der Leber um das 3- bis 5-Fache an. Im Dissé-Raum wird die subendotheliale Matrix durch die interstitielle Matrix ersetzt, wodurch es zu einer Schädigung der Hepatozyten kommt. Die **Fibrogenese** wird durch die aktivierten Stellate cells verursacht, indem spezielle Enzyme wie z. B. MMP (Matrixmetalloproteinasen) und deren Inhibitoren (TIMP, „tissue inhibitor of metalloproteinases“) oder Converting-Enzyme (z. B. Stomelysin) freigesetzt werden. Oxidativer Stress, Infiltration mit Entzündungszellen, „platelet-derived growth factor“ (PDGF) aus Thrombozyten, Zytokine und Wachstumsfaktoren (z. B. TGF- β 1, transforming growth factor β 1) aktivieren wiederum die Vitamin-A-reichen Stellate cells, so dass sich diese in fibrinogene kontraktile Myofibroblasten umwandeln. Zunächst hat die veränderte extrazelluläre Matrix nur geringe negative Wirkung auf die Hepatozyten und die Leberfunktion. Wenn jedoch das Netz von Kollagen dicker wird, kann es zunehmend als Barriere zwischen Leberzellen und Blutgefäßen wirken und den Austausch von Substanzen erschweren. Aktivierte Stellate cells führen zu einer Einengung der Sinusoide und zu einer Kontraktion der zirrhotischen Leber. Damit wird der Blutstrom behindert und der portale Druck steigt. Zudem entstehen durch Laminineinlagerungen in den Sinusoiden eine Kapillarisierung und Shunts zwischen Portalgefäßen und Zentralvenen. Dies bewirkt eine weitere ischämische Schädigung.

Der Grad der Fibrose kann mittels **Leberbiopsie** dokumentiert werden. Aufgrund der möglichen Komplikationen wie z. B. Blutungen und Infektionen werden Leberbiopsien jedoch nur nach strenger Indikationsstellung durchgeführt; Serienbiopsien sind nicht zu empfehlen. Außerdem ist der Umbauprozess meist inhomogen ausgeprägt, so dass der Grad der Fibrose, der im Rahmen der Biopsie festgestellt wurde, über Stadium und Prognose der Erkrankung nicht viel aussagt. Studien haben gezeigt, dass Konzentrationen von Peptiden wie N-terminales Peptid vom Typ Prokollagen I, Fibronectin oder Hyaluronsäure besser mit dem Grad der Fibrose bzw. Zirrhose korrelieren. Diese Parameter und diverse Algorithmen, wie z. B. der „Fibrotest“, haben sich im klinischen Alltag weitgehend nicht

durchgesetzt. Bildgebende Verfahren, wie z. B. der Fibroscan (transiente Elastographie) sind vielversprechende neue Methoden, die jedoch noch ihre Validität bei Kindern zeigen müssen.

Eine Leberfibrose ist je nach Dauer und Schweregrad der Erkrankung teilweise reversibel. So kann es nach erfolgreicher Therapie einer Hepatitis C zu einer deutlichen histologischen Verbesserung der ursprünglichen Fibrose kommen. Die Leber besitzt ein hohes **Regenerationspotenzial**. Nach einer Schädigung der Leber von mehr als 10–20 % der Hepatozyten kann die Proliferation der Hepatozyten stark gesteigert werden. Verschiedene Wachstumshormone wie „epidermal growth factor“ und „hepatocyte growth factor“ steigern die Synthese der Hepatozyten-DNA. Auch der „transforming growth factor α “ und Interleukin 6 verursachen eine Hepatozytenproliferation und regulieren so in physiologischer Weise das Wachstum. Der Regenerationsprozess der Leber ist ein komplexer Vorgang, der von vielen Zytokinen, Hormonen und Prostaglandinen gesteuert wird.

➤ **Ob schließlich die Leberschädigung mit Fibrosebildung oder die Regeneration überwiegt, hängt von der Dauer und der Schwere der Erkrankung, von ihrer Ätiologie und von den genetischen Voraussetzungen des Patienten ab.**

■ **Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie**

Kinder und Jugendliche mit einer dekompensierten Leberzirrhose können durch folgende **Symptomatik** auffallen:

- Müdigkeit, Schwäche,
- Gewichtsverlust,
- Wachstumsstillstand,
- Übelkeit, Erbrechen,
- Ikterus,
- Bauchschmerzen, z. B. durch:
 - Magen- oder Duodenalulkus, Stauungsgastritis,
 - gastroösophagealen Reflux,
 - Gallensteine,
 - Leberschwellung (akut),
- Hepatosplenomegalie,
- Aszites,
- Steatorrhö,
- Enzephalopathie,
- Synthesestörung,
- hepatopulmonales Syndrom (s. unten),
- hepatorenales Syndrom (s. unten).

Das makroskopische Bild einer zirrhotischen Leber ist in **Abb. 14.1** dargestellt.

■ **Portale Hypertension**

Eine Leberzirrhose kann auf fast jedes Organsystem Einfluss nehmen. Wenn der Widerstand in den intrahepatischen Blutgefäßen steigt, kommt es zur Entstehung einer portalen Hypertension und somit zur Bildung von **Kollateralkeisläufen** wie z. B. Ösophagus- bzw. Fundusvarizen und Hämorrhoiden. Eine Ösophagusvarizenblutung kann das erste klinische Zeichen einer Leberzirrhose sein. Das Caput medusae entspricht



■ **Abb. 14.1** Makroskopisches Bild einer zirrhatischen Leber. (Mit frdl. Genehmigung von F. Wrba, Abteilung für klinische Pathologie, Medizinische Universität Wien)

der kutanen, periumbilikalen Kollateralenbildung. Der verminderte Abbau von Histidin und die portale Hypertension verursachen eine Stauungsgastritis und fördern die Ulkusbildung. Die portale Hypertension gepaart mit einer Synthesestörung der Leber und hormoneller Dysregulation ist an der Entstehung von Aszites beteiligt.

Diagnostik und Therapie sind in ► Abschn. 14.5 dargestellt.

■ ■ Hepatopulmonales Syndrom

Das hepatopulmonale Syndrom ist durch die Trias aus Lebererkrankung, intrapulmonalen arteriovenösen Shunts und arterieller Hypoxie charakterisiert. Belastungsdyspnoe und Zyanose werden beobachtet. Vasoaktive Substanzen wie Endothelin 1 oder NO bzw. diverse Abbauprodukte öffnen präformierte **intrapulmonale Shunts**, die vor allem basal in den Lungen lokalisiert sind. Charakteristischerweise ist die Atemnot im Sitzen stärker ausgeprägt als im Liegen. Nach Ausschluss kardialer Ursachen (EKG, Echokardiographie) werden zur Diagnosestellung eine Perfusions-Ventilations-Szintigraphie, ein Hyperoxietest und eine Kontrastechokardiographie durchgeführt. Sauerstoffgabe führt zu einer geringfügigen klinischen Besserung.

➤ **Letztendlich ist nur eine Lebertransplantation kurativ, wobei die Rückbildung der intrapulmonalen Shunts eine lange Zeit in Anspruch nehmen kann.**

■ ■ Endokrine Veränderungen

Endokrine Manifestationen werden bei Leberzirrhose häufig beobachtet. Eine verringerte Metabolisierung der Hormone führt z. B. zu einer **Hyperinsulinämie**. Gynäkomastie, zunehmende Feminisierung, verzögerte Pubertätsentwicklung oder – bei bereits vollendeter Pubertätsentwicklung – verminderte Libido und Impotenz entstehen durch die verminderte Synthese von **Testosteron**.

■ ■ Hepatische Enzephalopathie (HE)

Die **neurologischen Symptome** einer hepatischen Enzephalopathie (HE) im Rahmen der Leberzirrhose sind in ■ Tab. 14.1

■ **Tab. 14.1** Klinische Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie

Stadium	Klinische Zeichen
Minimale Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> – Keine klinischen Veränderungen – Keine psychischen oder neurologischen Veränderungen
I	<ul style="list-style-type: none"> – Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus – Psychomotorische Verlangsamung – Verminderung von Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit – Reizbarkeit – Geringe Persönlichkeitsveränderung
II	<ul style="list-style-type: none"> – Müdigkeit – Lethargie – Passagerer Orientierungsverlust – Verhaltensveränderung
III	<ul style="list-style-type: none"> – Somnolenz, Patient jedoch erweckbar – Permanenter Orientierungsverlust – Verwirrtheit – Unzusammenhängende Sprache
IV	Koma mit (Stadium IVa) oder ohne (Stadium IVb) Reaktion auf Schmerzreize

zusammengefasst. Veränderungen von Bewusstseinslage, Persönlichkeit, Konzentrationsfähigkeit, Atmung und Motorik (Schriftbild, Sprache, Auftreten eines Tremors) werden beobachtet. Je jünger ein Kind ist, desto schwieriger ist die klinische Beurteilung einer HE.

Auslösende Faktoren sind hohe Proteinzufuhr, gastrointestinale Blutungen und Verabreichung von Sedativa. Oft tritt eine HE nach Anlage eines portokavalen Shunts oder eines TIPSS (transkutaner intrahepatischer portosystemischer Shunt) auf.

Unterschiedliche Mechanismen triggern die Entstehung einer HE. Eine **Hyperammonämie** entsteht einerseits durch eine hohe exogene Zufuhr bzw. eine ausgeprägte intestinale Produktion und andererseits durch den verminderten Abbau von Ammoniak in der Leber. Letzterer ist eine Folge der Zirrhose und der portosystemischen Kollateralenbildung, durch die das ammoniakreiche portale Blut an der Leber vorbeigeleitet wird. Normalerweise wird Ammoniak hauptsächlich in der Leber durch den Harnstoffzyklus oder zu Glutamat und Glutamin abgebaut. Ein kleinerer Teil wird über die Nieren ausgeschieden. Bei einer HE kommt es zur Akkumulation von Ammoniak im Gehirn, wo es in den Astrozyten zu Glutamin abgebaut wird. Erhöhte Konzentrationen von Glutamin in den Astrozyten können zu einer Zellschwellung und damit zu einer Aggravierung der HE führen. Akkumulierende kurzkettige Fettsäuren wirken synergistisch mit Ammoniak.

Die Hyperammonämie ist jedoch nur eine Ursache der Entstehung einer Enzephalopathie, da erhöhte Ammoniakwerte nicht immer mit dem Schweregrad der Enzephalopathie korrelieren. Auch das neurotoxische **Mangan** wird in erhöhtem Maße im Gehirn (vor allem im Globus pallidus sowie in

Putamen und Nucleus caudatus) eingelagert und gilt daher als einer der Trigger der HE.

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung der HE spielen zudem **inhibitorische Neurotransmitter** wie z. B. γ -Aminobuttersäure („ γ -amino butyric acid“, GABA). Durch die Vermehrung der GABA-Rezeptoren kommt es zu einer postsynaptischen Aktivierungshemmung der Neuronen und damit zu neurologischen Veränderungen. Interessanterweise können auch endogene oder exogene Benzodiazepine zu einer Vermehrung der GABA-Rezeptoren oder direkt zu einer Schwellung der Astrozyten führen.

➤ **Bei der Therapie der HE versucht man, die auslösenden Faktoren zu vermeiden. So ist eine Malnutrition auszugleichen und die orale oder i.v. Eiweißzufuhr schrittweise auf (0,5–)1–2 g/kg KG/Tag zu reduzieren.**

Ein höherer Anteil von verzweigt-kettigen Aminosäuren bei der Eiweißzufuhr kann von Vorteil sein. Die orale Substitution von Laktulose (3-mal 0,3–0,4 ml/kg KG/Tag) oder Laktuloseeinfüllungen führen zu einer Ansäuerung des Stuhls und damit zu einer geringeren Ammoniakproduktion durch intestinale Bakterien sowie zu einer verringerten Resorption. Der Stuhl-pH-Wert sollte unter 6 liegen, ohne dass jedoch schwere Diarrhöen auftreten dürfen. Antibiotika wie das kaum resorbierbare Neomycin (50–100 mg/kg KG/Tag) reduzieren die ammoniakproduzierenden Bakterien. Sedierungen, vor allem mit Benzodiazepinen, sollten vermieden werden, die Gabe eines Benzodiazepinantagonisten (Flumazenil) kann zu einer deutlichen Verbesserung der HE führen. Zudem ist auch die Gabe von Opiaten zu vermeiden. Sollte die konservative Therapie nicht greifen, wird immer wieder auf eine „Off-label-Therapie“ mit Natriumbenzoat zurückgegriffen oder ein extrakorporales Albumindialyseverfahren (z. B. MARS, „molecular adsorbent recirculating system“) angewandt.

■ ■ Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom entspricht einer progressiven **renalen Insuffizienz** im Rahmen einer schweren Lebererkrankung. Die Ätiologie ist unbekannt, die Pathogenese wird nur teilweise verstanden. Durch eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet (vermutlich verursacht durch NO, Prostazyklin und Prostaglandine) und durch einen verminderten Cardiac output kommt es zu einer effektiven Hypovolämie. Dysregulationen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und im Bereich des Sympathikus führen zu einer intrarenalen Vasokonstriktion und damit zu einer Flüssigkeitsretention und verminderten Natriumausscheidung (<10 mmol/l). Oligurie-Anurie, Urämie, Hyperkaliämie und Hyponatriämie sind die Folgen.

Klinisch werden zwei Formen unterschieden:

- **Typ 1** tritt meist akut auf und führt rasch zu einem Nierenversagen, oft im Anschluss an ein Event, wie z. B. eine Varizenblutung oder eine bakterielle Peritonitis,
- **Typ 2** zeigt ein langsames Auftreten, oft assoziiert mit Aszites.

➤ **Beim Typ 1 und im fortgeschrittenen Stadium des Typs 2 werden eine vasokonstriktorische Therapie, z. B. mit Terlipressin (0,03–0,04 mg/kg KG/Tag), und die gleichzeitige Gabe von Humanalbumin (1–1,5 g/kg KG/Tag) empfohlen.**

Die interventionelle Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) sowie Hämofiltration, Dialyse oder extrakorporale Albumindialyse (z. B. „molecular adsorbent recycling system“, MARS) sind weitere Therapieoptionen. Die Lebertransplantation ist die Therapie der Wahl. Präventiv wird die Gabe von Humanalbumin bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz und einer spontanen bakteriellen peritonealen Infektion diskutiert.

■ ■ Aszites

Aszites und Ödeme sind häufige Komplikationen einer Leberzirrhose und als Zeichen eines **Zusammenbruchs der intravasalen Homöostase** zu werten. Das Gleichgewicht zwischen kapillärem hydrostatischem und kolloidosmotischem Druck ist gestört. Klinisch findet man neben Ödemen einen großen, ausladenden Bauch und gelegentlich Inguinalhernien. Weitere Details zu Pathogenese, klinischem Bild und Therapie sind in ▶ Abschn. 15.5 dargestellt.

■ ■ Bakterielle Infektionen

Aufgrund einer Schwächung des Immunsystems erkranken Patienten mit Leberzirrhose relativ häufig an bakteriellen Infektionen. So treten bei etwa 10 % der Patienten, die zusätzlich zu einer Zirrhose auch einen Aszites aufweisen, spontane bakterielle **Peritonitiden** auf. Meist werden gramnegative Keime, die aus dem Darm oder dem Urogenitalsystem stammen, nachgewiesen. Klinisch imponieren Aszites, Fieber und Bauchschmerzen, serologisch eine Leukozytose und erhöhte Entzündungswerte. Bei Verdacht auf eine spontane bakterielle Peritonitis wird zur Diagnosestellung eine Aszitespunktion mit Anlage einer Kultur empfohlen. Ohne konsequente Antibiotikatherapie ist die Mortalität hoch.

■ ■ Koagulopathien

Die Leber spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gerinnung. Fast alle Einzelfaktoren (bis auf Faktor VIII, der auch in der Milz und den Lymphknoten gebildet wird) sowie die meisten Inhibitoren (z. B. Antithrombin III) werden in der Leber synthetisiert. So kommt es im Rahmen schwerer Leberschädigungen und ausgeprägter Zirrhosen zu einer Dysbalance dieses empfindlichen Systems. Zudem führt die vermehrte Speicherung der Thrombozyten in der Milz bei portaler Hypertension und konsekutiver Splenomegalie zu einer **Thrombozytopenie**. Auch die Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten ist vermindert. Die Faktoren V, VII, IX und X sind Vitamin-K-abhängig und daher bei einer cholestasebedingten Malabsorption reduziert. Im Rahmen eines akuten Leberversagens und gelegentlich auch bei Leberzirrhose können **Verbrauchskoagulopathien** („disseminated intravascular coagulation“, DIC) beobachtet werden. Der erhöhte Verbrauch von Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren

trägt zu einer Thrombozytopenie sowie zu einer Verminderung der Einzelfaktoren- und Inhibitorkonzentrationen bei. Da sich dieselbe Konstellation auch bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (ohne DIC) findet, erfolgt die Diagnosestellung einer DIC durch Nachweis der Fibrinabbauprodukte (quantitativer D-Dimer-Nachweis), der Prothrombinfaktoren und des erniedrigten Spiegels von Faktor VIII (der bei einer Gerinnungsstörung im Rahmen einer Leberzirrhose normal oder erhöht ist).

- Die erste Maßnahme bei einer durch eine Leberzirrhose bedingten Gerinnungsstörung ist die parenterale Verabreichung von Vitamin K.

Bei schweren Verläufen stehen „fresh frozen plasma“ sowie Einzelfaktoren-, Antithrombin-III- und Fibrinogensubstitutionen zur Verfügung. Bei einer Thrombozytopenie können Thrombozytenkonzentrate, bei einer Anämie Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden.

14.5 Portale Hypertension

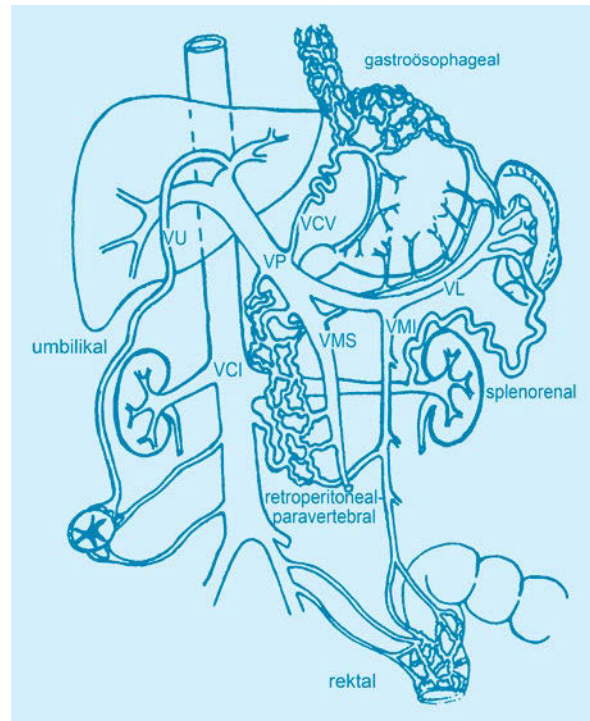
B. Rodeck

Die Blutung aus Ösophagus- oder Fundusvarizen stellt eine potenziell vital bedrohliche Situation dar. Die Ursache besteht in einer portalen Hypertension mit Ausbildung von Kollateralkreisläufen vom Pfortader- zum Systemkreislauf, welche zur Entwicklung von Varizen in Ösophagus und Magen führen. Das akute Management einer oberen intestinalen Blutung besteht in einer Kombination aus medikamentöser Behandlung und endoskopischer Intervention. Neben der Akuttherapie stehen zur Langzeitblutungsprophylaxe endoskopisch-interventionelle, shuntchirurgische und medikamentöse Therapieverfahren zur Verfügung.

■ Pathophysiologie

Das Pfortadersystem beginnt im Kapillarbettssystem des Intestinums und der Milz und endet in den hepatischen Sinusoiden. Ein **Überdruck im Pfortadersystem** liegt vor, wenn der Druck bei etwa >10 mmHg liegt. Der Hochdruck resultiert aus einem vermehrten Pfortaderblutfluss und einem erhöhten Gefäßwiderstand. Die Symptome sind Folgen des Versuchs einer Druckentlastung des Portalsystems über Kollateralkreislaufsysteme (■ Abb. 14.2). Es entwickeln sich Ösophagus-, Magen- und rektale Varizen sowie eine Splenomegalie und ggf. ein Aszites (► Abschn. 15.5). In der Folge der Splenomegalie kann ein Hypersplenismus mit Thrombopenie und Leukopenie auftreten. Ein weiteres mögliches Problem im Kindesalter stellt die Gedeihstörung dar.

Die Ursache der Druckerhöhung kann präsinusoidal liegen, z. B. bei Pfortaderthrombose (**prähepatischer Block**). Eine Omphalitis während der Neonatalzeit sowie ein Nabelvenenkatheter sind potenzielle Ursachen, außerdem thrombophile Grunderkrankungen (Protein-C- und Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Faktor-V- und Faktor-II-Leiden-Mutation, Methyltetrahydrofolatmangel; Ahuja et al. 1999),



■ **Abb. 14.2** Portosystemische Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension. VCI/V. cava inferior; VCV/V. coronaria ventriculi; VL/V. lienalis; VMI/V. mesenterica inferior; VMS/V. mesenterica superior; VP/V. portae; VU/V. umbilicalis

myeloproliferative Erkrankungen, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie und Antiphospholipidsyndrom. Langfristig resultiert eine kavernöse Transformation der Pfortader im Leberhilusbereich, die sonographisch gut zu erkennen ist. Eine sehr seltene Ursache eines prähepatischen Blocks ist ein arterioportaler Shunt (Inon u. D'Agostino 1987).

Bei chronischen Lebererkrankungen (**intrahepatischer Block**) stellt die portale Hypertension eine Hauptursache der Morbidität und Letalität bei Kindern dar.

Eine posthepatische Abflussbehinderung führt ebenfalls zu einem Pfortaderhochdruck (**posthepatischer Block**). Ein Beispiel hierfür ist das Budd-Chiari-Syndrom, ausgelöst durch eine Thrombose oder Gefäßmembranen der Lebervenen oder der V. cava inferior (Dilawari et al. 1994). Eine andere, seltenere Ursache ist die Pericarditis constrictiva.

■ Klinisches Bild

Eine **Blutung aus Ösophagusvarizen** ist die bedrohlichste klinische Manifestation der portalen Hypertension. Häufig wird die portale Hypertension bei sich langsam entwickelnder Leberzirrhose oder bei einem prähepatischen Block erst mit dem Auftreten der Varizenblutung diagnostiziert. Gastrointestinale Blutungen können auch aus Fundusvarizen, der Magenschleimhaut (bei portal-hypertensiver Gastropathie) sowie gastralen, duodenalen oder auch rektalen Varizen stammen.

Oft tritt die Blutung im Rahmen eines Infekts der oberen Luftwege auf oder bei Fieber bzw. nach Gabe von Acetylsali-

cylsäurepräparaten (Spence et al. 1984). Vasoaktive Mediatoren und angiogene Faktoren können bei chronischen Lebererkrankungen, aber auch bei einem prähepatischen Block zur Ausbildung eines **hepatopulmonalen Syndroms** (► Abschn. 14.4) beitragen, das durch intrapulmonale Gefäßdilatationen, arteriovenöse Verbindungen mit Rechts-links-Shunt und/oder pulmonale Hypertension gekennzeichnet ist (Herve et al. 1998). Die Patienten fallen durch verminderte Belastbarkeit, Kurzatmigkeit und zentrale Zyanose auf.

■ Diagnostik

Die diagnostischen und therapeutischen Methoden sind im Jahr 2005 im Baveno IV Consensus Workshop zusammengefasst (De Franchis 2005) und wenig später aus pädiatrischer Sicht bewertet worden (Shneider et al. 2006).

■ ■ Sonographie

Folgende Parameter können im Rahmen der Ultraschalldiagnostik erfasst werden:

- Aszites,
- Organgrößen (z. B. Splenomegalie),
- Organbeschaffenheit (Leberechogenität und -echotextur),
- Gefäßverhältnisse (Durchmesser, kavernöse Transformation der Pfortader, Kollateralenbildung, Flussgeschwindigkeiten und -richtungen).

Der normale **portale Blutfluss** ist hepatopetal gerichtet, mit einer Geschwindigkeit von etwa 10–30 cm/s (Patriquin et al. 1987). Durch die Evaluation des Omentum-minus-Zeichens kann auf das Vorhandensein von Ösophagusvarizen geschlossen werden. Das **Omentum-minus-Zeichen** ist durch den Abstand zwischen der hinteren Leberoberfläche und der Aorta auf Höhe des Abgangs des Truncus coeliacus charakterisiert (De Giacomo et al. 1989) – der Quotient aus Omentum- und Aortendurchmesser ist bei Vorliegen von Ösophagusvarizen erhöht.

■ ■ Röntgendiagnostik

Eine Indikation zu einem **Ösophagogramm** ergibt sich allenfalls vor Durchführung einer prophylaktischen interventionellen Therapie. Die selektive Angiographie mit Messung des hepatisch-venösen Druckgradienten (Differenz zwischen freiem Lebervenenenddruck und Lebervenenverschlussdruck), eine Angiocomputertomographie sowie eine direkte Splenoportographie mit Druckmessung sind Sonderindikationen vorbehalten wie z. B. der Planung shuntchirurgischer Verfahren.

■ ■ Endoskopie

Die **Ösophagogastroduodenoskopie** ermöglicht die Darstellung der Varizen im oberen Gastrointestinaltrakt, die Beurteilung anderer Blutungsquellen wie Ulzera oder portalhypertensive Gastropathie und die interventionelle Therapie.

■ ■ Clinical Prediction Rule: Thrombopenie

Kürzlich ist ein klinischer Vorhersage-Score im Rahmen einer multizentrischen Studie (Gana et al. 2011) evaluiert worden,

der den Standard Deviation Score (SDS) der Milzlänge, die Thrombozytenzahl und die Albuminkonzentration beinhaltet. Auch die Zahl der Thrombozyten allein erlaubt einen Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit von Ösophagusvarizen. Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $176.000 \pm 109.000/\mu\text{l}$ zeigten keine Varizen im Gegensatz zu den Patienten mit Thrombozyten von $89.000 \pm 41.000/\mu\text{l}$.

■ Therapie

Das Management von Varizen im oberen Gastrointestinaltrakt kann folgendermaßen aufgeteilt werden:

- Notfalltherapie bei der ersten akuten Blutung,
- Rezidivprophylaxe nach einer ersten Blutung,
- Primärprophylaxe, bevor eine Blutung auftritt.

■ ■ Notfalltherapie

Vor dem Einsatz der Endoskopie müssen die Vitalparameter des Patienten stabilisiert werden, ggf. auch durch Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytenzahlen von $<50.000/\mu\text{l}$) oder auch von Frischplasma (bei einem Quick-Wert von $<50\%$). Zur akuten Senkung des Pfortaderdrucks können Pharmaka eingesetzt werden, welche die Durchblutung im Splanchnikusbereich drosseln. Die Auswertung einer Metaanalyse (D'Amico et al. 1995) ergab, dass Somatostatin genauso wirksam war wie Vasopressin, eine Sklerotherapie oder eine Ballontamponade. Octreotid, ein Somatostatinanalogon, hat ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als Vasopressin (Sauerbruch u. Schiedermaier 1998). Die folgende Übersicht fasst die Notfalltherapie zusammen.

Vorgehen bei akuter Blutung bei portaler Hypertension

- Anlage eines sicheren i.v. Zugangs
- Infusionstherapie
 - Gegebenenfalls Gabe von Erythrozytenkonzentraten
 - Verabreichung von Frischplasma bei einem Quick-Wert von $<50\%$
 - Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Thrombozytenzahlen von $<50.000/\mu\text{l}$
- Gabe von Octeotrid: 1–3 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$ als initialer Bolus, dann 1–3 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$ als Dauerinfusion
- Gegebenenfalls Anlage einer Sengstaken-Blakemore-Sonde
- Verlegung an ein Zentrum mit Endoskopiemöglichkeit
- Endoskopie mit Sklerotherapie oder Ligaturbehandlung möglichst innerhalb von 12–14 h
- Antibiotikatherapie (z. B. mit Ceftriaxon)

Endoskopie (Sklerotherapie, Ligatur) Die Endoskopie sollte beim nüchternen Patienten erfolgen (► Abb. 14.3). Die Varizen werden kardianah mit Sklerosierungssubstanzen (Polidocanol 1%) paravasal bzw. intravasal unterspritzt bzw. injiziert (Terblanche et al. 1989). Das Volumen der Einzelinjektionen liegt bei 1–3 ml, pro Sklerosierungssitzung werden

in Abhängigkeit vom Alter des Kindes insgesamt 5–20 ml verwendet. Eine Bakteriämie ist sehr häufig, so dass eine antibiotische Behandlung indiziert ist (Ho et al. 1991; Shneider et al. 2006).

Mit der **Gummibandligatur** kommt ein schonenderes Verfahren zum Einsatz (Hall et al. 1988). Die Varize wird in einen dem Endoskop aufgesetzten Applikator eingesaugt, danach erfolgt das Absprennen einer Gummibandligatur auf die Basis der Varize, so dass der Blutfluss schlagartig unterbrochen wird. In einer randomisierten Studie bei Erwachsenen erwies sich die Gummibandligatur der Sklerotherapie als gleichwertig, mit geringeren Komplikations- und Morbiditätsraten (Stiegmann et al. 1992). Bei kleinen Kindern scheitert der Einsatz allerdings an den relativ zu großen Dimensionen des Applikators. Blutende Fundusvarizen werden mit Histoacrylkleber sklerosiert.

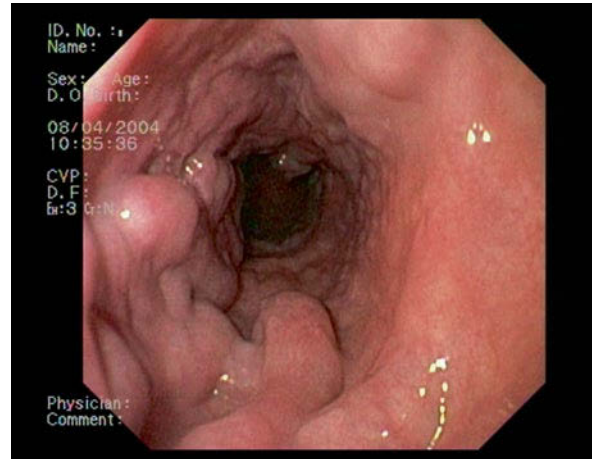
Blutstillung mittels Sengstaken-Blakemore-Sonde Bei der **mechanischen Kompression** mit einer Sengstaken-Blake-more-Sonde wird der untere Ballon der Sonde im Magen aufgefüllt und verhindert so das Herausrutschen der Sonde. Der obere Ballon wird bis zu einem maximalen Druck von 50 mmHg gefüllt.

- **Wegen der Gefahr von Kompressionsnekrosen darf die Sonde nicht länger als 24 h belassen werden. Das Verfahren sollte nur bei sonst nicht beherrschbaren Blutungen und nur kurzfristig bis zur endoskopischen Versorgung als Ultima Ratio zum Einsatz kommen.**

Chirurgische Therapie Die ösophageale Transsektion mit Devascularisation, bei der der Ösophagus getrennt und wieder anastomosiert wird, stoppt die Varizenperfusion, hat aber ein relativ hohes Morbiditätsrisiko. Selten ist es möglich, in einer akuten Blutungssituation bei einer intrahepatischen Erkrankung eine Lebertransplantation durchzuführen. Als Überbrückungsverfahren ist in den vergangenen Jahren die Einlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stents (TIPSS) eingeführt worden. Dabei wird unter sonographischer und Röntgendurchleuchtungskontrolle über einen transjugulär eingeführten Katheter eine Verbindung zwischen den Lebervenen und der Pfortader geschaffen und mit einem Stent gesichert (Johnson et al. 1996).

■ ■ Rezidivprophylaxe und Langzeittherapie

Endoskopie Ein wichtiger Aspekt im Verlauf ist die **sekundäre Prophylaxe** mit Sklerosierung bzw. Ligatur von Rezidivvarizen. In einer Metaanalyse von 748 Patienten war die Sklerotherapie hinsichtlich der Mortalität der allein konservativen Therapie überlegen (Infante-Rivard et al. 1989). Im Vergleich zur Ligaturbehandlung ergibt sich für Letztere ein Vorteil hinsichtlich der Anzahl der Folgeeingriffe und der Blutungsrezidivhäufigkeit (Shneider 2001). Auch nach kompletter Eradikation sind regelmäßige Endoskopien in etwa jährlichen Abständen notwendig, um Rezidive zu erkennen und zu behandeln.



■ **Abb. 14.3** Endoskopische Darstellung von Ösophagusvarizen

Chirurgische Therapie Die kurative Therapie besteht bei Kindern mit Leberzirrhose in der **Lebertransplantation**. Bei Kindern mit Pfortaderthrombose können **Shuntverfahren** durchgeführt werden. Der direkte portokavale Shunt führt zu einer sofortigen Absenkung des portalvenösen Drucks, die portale Perfusion der Leber nimmt jedoch drastisch ab, und das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie ist hoch. Weniger zentrale Shuntverfahren wie der mesokavale oder der distale splenorenale Shunt senken das Enzephalopathierisiko, stellen aber letztlich auch nur Kollateralverfahren dar (Shneider 2001). In den vergangenen Jahren ist der portoportale Shunt mit V.-jugularis-Interponat zwischen der extrahepatischen V. portae oder der V. mesenterica superior und intrahepatischen, noch offenen Pfortaderästen im Bereich der linken Pfortaderbifurkation (Recessus Rex) entwickelt worden, der zu einer Wiederherstellung der physiologischen Abflusssituation des Portalsystems führt (de Ville et al. 1998). Er wird bei einem prähepatischen Block eingesetzt.

Medikamentöse Therapie In Metaanalysen bei Erwachsenen hat sich gezeigt, dass **β-Blocker** die Frequenz von Blutungen senken, sowohl bei Patienten nach einer ersten Blutung im Sinne einer Rezidivblutungsprophylaxe als auch bei Patienten, die bislang noch keine Blutung erlitten hatten (D'Amico et al. 1995). Die Therapie ist jedoch nur dann erfolgreich, wenn eine Reduktion der Ruheherzfrequenz um 25 % erzielt werden kann; idealerweise sollte der Pfortaderdruck um etwa 12 mmHg absinken. Kontrollierte Studien für das Kindesalter gibt es nicht, in einer Pilotstudie bei Kindern zeigten sich allerdings bei einer Dosierung von >1 mg Propranolol/kg KG ähnliche Effekte (Shashidhar et al. 1999). Wegen der Nebenwirkung einer Hypoglykämie bei Kindern unter 3 Jahren und der Abhängigkeit des Cardiac output von der Herzfrequenz sollte Propranolol in dieser Altersgruppe zurückhaltend eingesetzt werden.

■ ■ Primärprophylaxe

Die Frage der primären Blutungsprophylaxe ohne eingetretene Varizenblutung im Kindesalter wird kontrovers diskutiert. Im

Rahmen von standardisierten Protokollen sollten Kinder mit portaler Hypertension endoskopisch diagnostiziert werden. Medikamentös können **β-Blocker** bei älteren Kindern mit kleineren Varizen zum Einsatz kommen. Eine prophylaktische Varizenligatur bei großen oder zunehmend größer werdenden Varizen kann im Rahmen von klinischen Studien empfohlen werden. Eine Sklerotherapie ist ebenfalls möglich; die Ligaturbehandlung hat jedoch höhere Priorität (Shneider et al. 2006).

➤ **Wichtig ist die Aufklärung der Eltern im Rahmen der Diagnosemitteilung über die theoretischen Risiken und die klinischen Symptome einer gastrointestinalen Blutung.**

Literatur

Literatur zu Abschn. 14.1

- Anderson JM (1996) Leaky junctions and cholestasis: a tight correlation. *Gastroenterol* 110: 1662–1665
- Anderson JM, Van Itallie CN (1995) Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol* 269: G467–G475
- Chen HL, Liu YJ et al. (2005) Developmental expression of canalicular transporter genes in human liver. *J Hepatol* 43: 472–477
- Desmet VJ (1992) Modulation of the liver in cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 7: 313–323
- LaRusso NF (1996) Morphology, physiology, and biochemistry of biliary epithelia. *Toxicol Pathol* 24: 84–89
- MacSween RNM, Ishak KG, Burt AD et al. (eds) (2002) *Pathology of the liver*. Churchill Livingstone, London
- Masyuk TV, Huang BQ, Ward CJ et al. (2003) Defects in cholangiocyte fibrocystin expression and ciliary structure in the PCK rat. *Gastroenterology* 125: 1303–1310
- Muller M, Jansen PL (1998) The secretory function of the liver: new aspects of hepatobiliary transport. *J Hepatol* 28: 344–354
- Phillips MJ, Suchy FJ (2001) Mechanisms and morphology of cholestasis. In: Suchy, FJ Sokol RJ, Balistreri WF (eds) *Liver disease in children*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 22–37
- Shneider BL (1999) Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28: 124–131
- Strazzabosco M (1997) New insights into cholangiocyte physiology. *J Hepatol* 27: 945–952
- Suchy FJ (2007) Functional development of the liver. In: Suchy J, Sokol RJ, Balistreri WF (eds) *Liver disease in children*, 3rd edn. Cambridge University Press, Cambridge, pp 4–27
- Trauner M, Arrese M, Soroka CJ (1997) The rat canalicular conjugate export pump (MRP2) is down-regulated in intrahepatic and obstructive cholestasis. *Gastroenterology* 113: 255–264
- Zakim D, Boyer TD (2003) *Hepatology. A textbook of liver disease*. Saunders, Philadelphia
- Desmet V, Roskams TA (2003) Cholestatic syndromes of infancy and childhood. In: Zakim D, Boyer TD (eds) *Hepatology. A textbook of liver disease*. Saunders, Philadelphia, pp 1481–1536
- Desmet VJ, Van Eyken P (1995) Embryology, malformations and malpositions of the liver. In: Haubrich W, Schaffner F, Berk JE (eds) *Bockus gastroenterology*. Saunders, Philadelphia, pp 51–61
- Mowat AP (1994) *Liver disorders in childhood*. Butterworth-Heinemann, Oxford
- Schweizer P, Müller G (1990) *Gallengangsatresie*. Hippokrates, Stuttgart
- Suchy J, Sokol RJ, Balistreri WF (2007) *Liver disease in children*, 3rd edn. Cambridge University Press, Cambridge

Literatur zu Abschn. 14.3

- Andres JM (1994) Hepatocyte injury and giant cell transformation. In: Suchy FJ (ed) *Liver disease in children*. Mosby-Year Book, St Louis, pp 166–172
- Mowat AP (1994) *Liver disorders in childhood*. Butterworth-Heinemann, Oxford
- Oledzka-Slotwinska H, Desmet V (1969) Morphologic and cytochemical study on neonatal liver „giant“ cell transformation. *Exp Mol Pathol* 10: 162–175
- Roschlau G (1978) *Leberbiopsie im Kindesalter*. Fischer, Jena
- Scheuer PJ (1973) *Liver biopsy interpretation*. Baillière & Tindall, London
- Schlesinger L, Musson RA, Johnson RB (1984) Functional and biochemical studies of multinucleated giant cells derived from the culture of human monocytes. *J Exp Med* 159: 1289–1294
- Thaler H (1982) *Leberkrankheiten*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Zakim D, Boyer TD (2003) *Hepatology. A textbook of liver disease*. Saunders, Philadelphia

Literatur zu Abschn. 14.4

- Beath S (1993) Nutritional support in liver disease. *Arch Dis Childhood* 69: 545–549
- Ferenci P (1989) Successful long term treatment of portal systemic encephalopathy by the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Gastroenterology* 96: 240–243
- Friedman S (1990) Cellular sources of collagen and regulation collagen production in liver. *Semin Liver Dis* 10: 20
- Hardy S, Kleinman R (2001) Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy F, Sokol R, Balistreri W (eds) *Liver disease in children*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 89–127
- Hasper D (2011) New insights into the management of hepato-renal syndrome. *Liver Intern* 31 (Suppl 3): 27–30
- Marx M (2001) Interventional stent implantation in a child with patent ductus venosus and pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 160: 501–504
- Montgomery D, Maher J (2003) Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Zakim D, Boyer T (eds) *Hepatology. A textbook of liver disease*. Saunders, Philadelphia, pp 395–416
- Nakayama H (1985) Stimulation of DNA synthesis in adult rat hepatocytes in primary culture by sera from patients with fulminant hepatic failure. *Biomed Res* 6: 231–237
- Reeves H, Friedman S (2002) Activation of hepatic stellate cells – a key issue in liver fibrosis. *Frontiers Biosci* 7: 808–826
- Rockey C, (2006) Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Zakim D, Boyers T (eds) *Hepatology*. Saunders, Philadelphia, pp 87–109
- Salerno F (2007) Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56: 1310–1318
- Santamaria F (2002) Noninvasive investigation of hepatopulmonary syndrome in children and adolescents with chronic cholestasis. *Pediatr Pulmonol* 33: 374–379

Literatur zu Abschn. 14.2

- Desmet VJ (1987) Cholangiopathies: past, present, and future. *Semin Liver Dis* 7: 67–76
- Desmet VJ (1992) Congenital diseases of the intrahepatic bile ducts: variations on the theme „ductal plate malformation“. *Hepatology* 16: 1069–1083

- Shepherd R (2004) Complication and management of chronic liver disease. In: Kelly D (ed) *Diseases of the liver and biliary system in children*. Blackwell, Oxford, 259–281
- Todd R (2011) Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology Hepatology* 7: 222–233
- Yousef N (2010) Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of Terlipressin therapy in 4 pediatric patients. *JPGN* 51: 100–102
- Literatur zu Abschn. 14.5**
- Ahuja V, Marwaha N, Chawla Y, Dilawari JB (1999) Coagulation abnormalities in idiopathic portal venous thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 1210–1211
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J (1995) The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 22: 332–354
- De Franchis R (2005) Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 43: 167–176
- De Giacomo C, Tomasi G, Gatti C, Rosa G, Maggiore G (1989) Ultrasonographic prediction of the presence and severity of esophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 9: 431–435
- Dilawari JB, Bamberg P, Chawla Y et al. (1994) Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 73: 21–36
- Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G et al. (2011) A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology* 141: 2009–2016
- Hall RJ, Lilly JR, Stiegmann GV (1988) Endoscopic esophageal varix ligation: technique and preliminary results in children. *J Pediatr Surg* 23: 1222–1223
- Herve P, Lebrech D, Brenot F et al. (1998) Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 11: 1153–1166
- Ho H, Zuckerman MJ, Wassem C (1991) A prospective controlled study of the risk of bacteremia in emergency sclerotherapy of esophageal varices. *Gastroenterology* 101: 1642–1648
- Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP (1989) Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 96: 1087–1092
- Inon AE, D'Agostino D (1987) Portal hypertension secondary to congenital arteriportal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6: 471–473
- Johnson SP, Leyendecker JR, Joseph FB et al. (1996) Transjugular portosystemic shunts in pediatric patients awaiting liver transplantation. *Transplantation* 62: 1178–1181
- Patriquin H, Lafortune M, Burns PN, Dauzat M (1987) Duplex Doppler examination in portal hypertension: technique and anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 149: 71–76
- Sauerbruch T, Schiedermaier P (1998) Medikamentöse Behandlung der intestinalen Blutung bei portaler Hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 123: 633–636
- Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ (1999) Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 12–17
- Shneider B, Emre S, Groszmann R et al. (2006) Expert pediatric opinion on the report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatric Transplantation* 10: 893–907
- Shneider BJ (2001) Portal Hypertension. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds) *Liver disease in children*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 129–151
- Spence RA, Johnston GW, Odling-Smee GW, Rodgers HW (1984) Bleeding oesophageal varices with long term follow up. *Arch Dis Child* 59: 336–340
- Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA et al. (1992) Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 326: 1527–1532
- Subramanyam BR, Balthazar EJ, Madamba MR et al. (1983) Sonography of portosystemic venous collaterals in portal hypertension. *Radiology* 146: 161–166
- Terblanche J, Burroughs AK, Hobbs KE (1989) Controversies in the management of bleeding esophageal varices (2). *N Engl J Med* 320: 1469–1475
- Ville de Goyet J de, Alberti D, Clapuyt P et al. (1998) Direct bypassing of extrahepatic portal venous obstruction in children: a new technique for combined hepatic portal revascularization and treatment of extrahepatic portal hypertension. *J Pediatr Surg* 33: 597–601