

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

in Zusammenarbeit mit
der Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS),
der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG),
dem Berufsverband Deutscher Pathologen,
dem Kompetenznetz Hepatitis (HepNet)
der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE),
der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (ÖGP),
der Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) und
der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie (SGPath)

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 035/004

Entwicklungsstufe:

2k

Histopathologische Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung

Inhalt

1. [Einleitung](#)
2. [Definition und Diagnosekriterien](#)
 - 2.1. Definitionen
 - 2.2. Diagnosekriterien
3. [Indikation zur Biopsie](#)
4. [Entnahme und Bearbeitung des Biopsiematerials / histomorphologische Evaluation / Scoringsystem](#)
5. [Diagnostik und Differentialdiagnostik](#)
 - 5.1. Differentialdiagnosen
 - 5.2. Differentialdiagnose alkoholische (ASH) / nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)
 - 5.3. Differentialdiagnose ASH, NASH / Hepatitis / Arzneimittelhepatitis
 - 5.4. Sonderform: Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis (CASH)
 - 5.5. Sonderform: Die kindliche Fettlebererkrankung

[Verfahren zur Konsensbildung](#)

1. Einleitung [Tannapfel]

Seit langem ist bekannt, dass das typische Erscheinungsbild der alkoholischen Leberschädigung (einschließlich der Leberzirrhose) auch bei Patienten zu finden ist, die keinen Alkohol konsumieren. Die ungerechtfertigte Diagnose einer alkoholbedingten Lebererkrankung aufgrund des histopathologischen Befundes kann für die Betroffenen gravierende soziale, juristische und versicherungstechnische Folgen haben.

Der Begriff der **nicht-alkoholischen Steatohepatitis** (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) wurde 1980 von Ludwig et al. geprägt¹, die Erkrankungsdefinition später erweitert². Beschrieben wurden Patienten mit dem typischen histomorphologischen Bild einer **alkoholischen Steatohepatitis** (alcoholic steatohepatitis, ASH) bei Fehlen eines übermäßigen Alkoholkonsums³. Die Leitlinie „Histopathologische Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung“ entsprang dem Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, die Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Fettlebererkrankung - mit oder ohne erkennbaren Alkoholkonsum - zu optimieren und zu standardisieren.

Die biopsische Diagnostik gilt bislang als Goldstandard bei der Differenzierung zwischen reversibler Steatose und progredienter Steatohepatitis. Die Publikationen zum Thema, mit dem Anliegen,

einheitliche Standards für die biopsische Diagnostik zu entwickeln, bzw. nicht-invasive oder gering-invasive verlässliche Alternativen zur Biopsie zu finden, sind zahlreich, zumal das Krankheitsbild der alkoholischen bzw. nicht-alkoholischen Steatohepatitis von zunehmender Bedeutung ist. Die Publikationen zur Prädisposition hinsichtlich der Ausbildung von ASH bzw. NASH sind jedoch auf dem Hintergrund ethnischer bzw. physiologischer Unterschiede nicht einheitlich auswertbar. Es ist daher wichtig, die für die deutsche (ggf. europäische) Situation zutreffenden Grundlagen objektiv zu bewerten und daraus sinnvolle, dem Patientengut adäquate Verfahrensweisen für die Diagnostik abzuleiten. Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist daher die Darstellung des derzeitigen Standes der Erkenntnisse zur pathohistologischen Diagnostik von ASH und NASH und darüber hinaus die sachverständige Einschätzung nicht-invasiver Alternativen.

2. Definitionen und Diagnosekriterien

2.1. Definitionen [Langner, Denk]

Eine alkoholische (AFL) und nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) zeichnet sich durch eine variable Einlagerung von Lipiden (v.a. Triglyzeriden) in die Hepatozyten aus. Bei einer Beteiligung von > 5% der Hepatozyten spricht man von "Verfettung", bei < 50% von einer „Fettleber“. Eine zusätzliche Entzündungsreaktion mit hepatozytärer Ballonierung führt zur alkoholischen (ASH) oder nicht-alkoholischen (NASH) Steatohepatitis. Eine ASH bzw. NASH kann zur Fibrose oder Zirrhose führen.

Erläuterung

Die lichtmikroskopisch fassbare Einlagerung von Lipiden in das Zytoplasma der Hepatozyten wird als **Leberzellverfettung (Steatose)** bezeichnet. Eine kleintropfige (mikrovesikuläre) und eine großtropfige (makrovesikuläre) Form der Steatose können unterschieden werden, Mischformen kommen vor⁴.

Die Anhäufung von Fett in der Leber geht pathogenetisch im wesentlichen auf folgende vier Prozesse zurück: (i) vermehrte Aufnahme freier Fettsäuren (aus der Nahrung oder aus dem Körperfettgewebe) über die Pfortader; (ii) vermehrte Synthese freier Fettsäuren in der Leber (aus Glucose über Azetat); (iii) verminderte β -Oxidation von Fettsäuren (v.a. in den Mitochondrien); (iv) verminderte Synthese oder Sekretion von Lipoproteinen (very low density lipoproteins, VLDL) als Hauptweg der hepatischen Elimination von Lipiden⁴.

Als Ursache für die Steatose wurde in der Vergangenheit vorwiegend ein Alkoholabusus – im Sinne einer **alkoholischen Leberverfettung (alcoholic fatty liver, AFL)** – vermutet. Häufiger wird heutzutage jedoch eine Steatose bei (abdominaler, viszeraler) Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und Hyperlipidämie – Teilkomponenten des sogenannten metabolischen Syndroms – beobachtet; auch können weitere Faktoren, z.B. Medikamente oder Toxine und (selten) angeborene Stoffwechselstörungen (z.B. A-/Hypobetalipoproteinämie) oder hormonelle Dysbalancen, wie beim Syndrom des polyzystischen Ovars, eine Steatose – im Sinne einer **nicht-alkoholischen Leberverfettung (non-alcoholic fatty liver, NAFL)** – zur Folge haben. Manchmal bleibt die Ursache auch unklar⁵⁻⁷.

Das morphologische Spektrum der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) reicht – wie das der alkoholischen Fettlebererkrankung – von der einfachen Steatose über die Steatohepatitis zu Leberfibrose und Zirrhose und damit letztlich auch bis zum hepatozellulären Karzinom. Die reine Steatose, ohne begleitende Entzündung oder Fibrose ist im Prinzip reversibel und zeigt in der Regel einen indolenten, nicht progredienten Verlauf. Die Steatohepatitis ist die - aus hepatologischer Sicht - progrediente Läsion innerhalb dieses Spektrums.

Die **Diagnose** einer NAFLD wird also im Zusammenspiel klinischer (Ausschluss eines signifikanten Alkoholkonsums) und histopathologischer (Nachweis einer Steatose oder Steatohepatitis) Befunde gestellt. Die Frage, wann ein übermäßiger (signifikanter) Alkoholkonsum vorliegt, wurde kontrovers diskutiert. Heute wird ein oberer Grenzwert von 20 g Alkohol pro Tag, bei Männern auch von bis zu 40 g/Tag akzeptiert^{8,9}. Die NAFLD gilt als die häufigste Lebererkrankung in den westlichen Industrienationen und damit als häufigste Ursache für eine Erhöhung der Transaminasen.

Die **Prävalenz** der NAFL wird in westlichen Industrienationen mit 20 bis 30%, die der NASH mit 2 bis 3% angenommen^{6,10,11}. Es besteht eine direkte Beziehung zum Körpergewicht: Bei Fettleibigkeit (BMI >30) beträgt die Prävalenz einer sonographisch nachweisbaren

Steatose 76 - 89%, während sie bei Alkoholabhängigen 46 - 50% beträgt¹². Zunehmend wird die NAFLD auch im Kindesalter diagnostiziert und ist auch hier vorwiegend mit Adipositas, vereinzelt auch mit suprasellären Tumoren assoziiert¹³.

Der **natürliche Verlauf** der NAFLD ist im Einzelfall nicht vorhersehbar. Nur ein kleiner Prozentsatz der Betroffenen zeigt eine Progredienz der Lebererkrankung: Man nimmt an, dass sich eine einfache Steatose in etwa 10 bis 20% in eine NASH und diese sich in weniger als 5% in eine Zirrhose weiterentwickeln kann^{11,14,15}. Trotzdem gelten NAFL und NASH heute als wichtigste Ursache der sog. kryptogenen Leberzirrhose^{7,16}.

Die **Pathogenese** der NASH ist aber nach wie vor in vielen Details ungeklärt. Die von Day und James aufgestellte „two-hit“-Hypothese postuliert, dass die einfache Steatose mit Anhäufung freier Fettsäuren und Triglyzeriden in der Leber den „ersten Schlag“ (first hit) darstellt, welcher das Organ für einen „zweiten Schlag“ (second hit) empfänglicher macht, der zu Steatohepatitis und bei anhaltender oder rezidivierender Schädigung schließlich zu Fibrose und Zirrhose führt^{17,18}.

Eine zentrale Rolle spielt die Insulinresistenz, die bei nahezu allen Patienten nachweisbar ist¹⁹. Auf dem Boden gesteigerter peripherer Lipolyse und verminderter Glucoseaufnahme in der Muskulatur, kommt es über vermehrte Aufnahme freier Fettsäuren aus dem Blut zu einer Steigerung der hepatischen Triglyzeridsynthese bei gleichzeitiger Hemmung der Triglyzeridsekretion als VLDL infolge verminderter Apoproteinsynthese. Die Zunahme des intrahepatischen Pools freier Fettsäuren führt zu gesteigerter mitochondrialer und peroxisomaler β -Oxidation mit Entstehung freier Sauerstoffradikale (reaktive Sauerstoffspezies, ROS), von oxidativem Stress und gesteigerter Lipidperoxidation. Unterstützt durch die Wirkung proinflammatorischer Zytokine (über Aktivierung von NF- κ B, Freisetzung von TNF α) entwickelt sich eine Steatohepatitis. Über Sternzellaktivierung kommt es zu Leberfibrose bzw. Zirrhose^{7,9,10,14,15,20-22}.

Die mögliche direkte oder indirekte (Steigerung der Insulinresistenz) Bedeutung der Adipozytenhormone (Leptin und Adiponectin) in der Pathogenese der NASH ist heute noch weitgehend unklar, ebenso wie der kürzlich diskutierte Einfluss einer bakteriellen Fehlbesiedlung („bacterial overgrowth“) im Dünndarm mit endogener Produktion von Ethanol und möglicher direkter Zytokinaktivierung^{6,21,23}.

2.2. Diagnosekriterien [Langner, Denk]

Konsens:

In der klinischen Praxis ist es bislang allein auf Basis nicht-invasiver (z.B. klinisch-chemischer) diagnostischer Tests nicht möglich, verlässlich zwischen einer einfachen Steatose und einer Steatohepatitis zu unterscheiden. Die Diagnose „Steatose“ sollte gestellt werden, wenn mehr als 5% der Hepatozyten Fett speichern. Eine Steatohepatitis liegt dann vor, wenn neben der Steatose gemischtzellige entzündliche Infiltrate in den Leberläppchen nachweisbar sind und zusätzlich eine Leberzellschädigung in Form einer Ballonierung vorliegt.

Erläuterung

Klinisch bleiben die meisten Patienten mit NAFLD bezüglich ihrer Lebererkrankung asymptomatisch. Häufig wird die Erkrankung lediglich aufgrund (geringgradig) erhöhter Transaminasenwerte und/oder gamma Glutamyltranspeptidase (GGT) vermutet, wobei ein ASAT/ALAT-Verhältnis von >1 auf eine alkoholische Genese hindeutet. Patienten mit NASH leiden häufig an Krankheiten, die mit einer Insulinresistenz einhergehen. Das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms schließt eine alkoholische Hepatopathie jedoch nicht aus²⁴. In der klinischen Praxis ist es bislang nicht möglich ohne Durchführung einer Leberbiopsie, also allein auf Basis nicht-invasiver (z.B. klinisch-chemischer) diagnostischer Tests, verlässlich zwischen einer einfachen Steatose und einer Steatohepatitis zu unterscheiden^{7,12,25}. Auch gilt der histologische Nachweis einer anhaltenden Leberzellschädigung als bester Marker zur Beurteilung der Progredienz der Lebererkrankung²⁶.

Die Frage, ob die Höhe der Transaminasenwerte mit dem histologischen Bild, speziell mit der nekroinflammatorischen Aktivität und dem Fibrosegrad, korreliert, ist bis heute nicht definitiv geklärt²⁷. Es wurde über den potenziellen klinischen Wert einer Bestimmung der hepatischen Apoptoseaktivität im Serum (aktivierte Caspase-3, Keratin 18-Fragment-Analyse) als nicht-invasives diagnostisches Kriterium für die Diagnose einer NASH berichtet²⁸. Auch wurden vereinzelt nicht-invasive Fibrose-Scores vorgestellt, deren (diagnostischer oder

prognostischer) Stellenwert in der klinischen Routine aber noch unklar ist ^{7,29}.

Morphologisches Kennzeichen der nicht-alkoholischen **Steatose** ist eine vorwiegend makrovesikuläre Akkumulation von Lipiden (v.a. Triglyzeriden) im Zytoplasma der Hepatozyten, beginnend zumeist läppchenzentral (perivenulär). Ein unterer Grenzwert der Verfettung von 5% der Parenchymfläche wird angeführt ^{9,30}, doch scheint dieser nicht ausreichend begründet zu sein ^{10,31}. Eine geringgradige (milde) Steatose betrifft < 33%, eine mittelgradige (mäßige) 33 - 66% und eine hochgradige (schwere) > 66% der Parenchymfläche ^{4,8,31-37}.

Bei einer **NASH** sind neben der unterschiedlich stark ausgeprägten Steatose (zumeist geringe) gemischtzellige (neutrophil granulozytäre und lymphozytäre) entzündliche Infiltrate in den Leberläppchen nachweisbar. Als weiteres diagnostisch notwendiges morphologisches Kriterium gilt der Nachweis einer Leberzellschädigung in Form einer Zellschwellung (Ballonierung), zumeist in der Nachbarschaft verfetteter Hepatozyten und damit ebenfalls typischerweise läppchenzentral. Weitere typische, aber diagnostisch nicht notwendige histomorphologische Parameter sind der Nachweis von periportalen Glykogen-Lochkernen und Lipogranulomen. In den ballonierten Leberzellen können zumeist kleine, schlecht entwickelte Zytoplasmainschlüsse in Form von Mallory-Denk-Körpern (MDB) nachweisbar sein. Die Fibrose beginnt ebenfalls zunächst läppchenzentral in Form einer perivenulären und perisinusoidalen Fibrose sowie zum Teil auch perizellulären Fibrose (Fibrose vom Maschendrahttyp). Im weiteren Verlauf kommt es zu portaler Fibrose mit Ausbildung von brückenbildenden (portoportalen und portozentralen) Septen. Kein einziger der aufgeführten Parameter ist *per se* diagnostisch für das Vorliegen einer NASH; auch die Kombination von Steatose und (geringer) lobulärer Hepatitis sollte ohne den gleichzeitigen Nachweis einer Leberzellschädigung in Form einer Zellschwellung (Ballonierung) nicht als sog. Minimalkriterium herangezogen werden ^{4,8,9,31-36}.

Aus prognostischen Gründen wurden folgende **histopathologische Typen einer NAFLD** von der Cleveland-Gruppe vorgeschlagen: Typ 1 mit einfacher Steatose; Typ 2 mit Steatose und Entzündung; Typ 3 mit Steatose und Zellschwellung (Ballonierung); Typ 4 mit Steatose, Zellschwellung (Ballonierung) und MDBs oder Fibrose. Eine Progredienz zur Zirrhose findet sich vorwiegend bei den Typen 3 und 4, die beide dem typischen histopathologischen Bild einer NASH entsprechen ^{8,9,31-36,38,39}. Bezüglich der morphologischen Formen der kindlichen NASH wird auf Abschnitt 5.5 verwiesen.

Abschließend bleibt anzumerken, dass die strukturellen diagnostischen Kriterien einer NAFLD in der Leber ungleichmäßig verteilt vorkommen können, so dass die histologische Diagnose auf Basis der Leberbiopsie mit einem beträchtlichen Stichprobenfehler („sampling error“) verbunden sein kann ⁴⁰. Dies betrifft sowohl die diagnostische Abgrenzung Steatose / Steatohepatitis als auch die Abschätzung des Ausmaßes der Fibrose („staging“); siehe hierzu auch Abschnitt 4.

3. Indikationen zur Biopsie [Schirmacher, Trauner]

Konsens:

Die Leberbiopsie ist der „Gold-Standard“ bei der Sicherung der Diagnose sowie der Bestimmung der entzündlichen Aktivität und möglichen Fibrose einer Fettlebererkrankung. Die Indikation zur Biopsie sollte den möglichen Informationsgewinn durch die Biopsie und seine Konsequenzen im Vergleich zu Aufwand und Komplikationsrate berücksichtigen und daher im klinischen Kontext gestellt werden. Eine allgemeine Empfehlung zur Leberbiopsie bei möglicher oder gesicherter Fettlebererkrankung kann derzeit nicht gegeben werden.

Erläuterung:

Die Indikation zur Leberbiopsie bei einer vermuteten Fettlebererkrankung wird im klinischen Kontext gestellt. Maßgeblich hierfür ist, ob sich aus dem Biopsieergebnis hinreichende Konsequenzen für das Verhalten des Patienten oder die Therapie der Erkrankung ergeben. Diese können im Einzelnen sein:

- Sicherung einer Fettlebererkrankung, insbesondere einer Steatohepatitis, und deren Therapiewürdigkeit; Ausschluss einer Steatohepatitis als Ursache einer unklaren Transaminasenerhöhung; Ausschluss oder Bestätigung von Comorbiditäten; Erhebung eines Ausgangsstatus ^{9,35,41-44}.
- Differentialtherapeutische Erwägungen (z.B. bariatrische Chirurgie, Transplantationswürdigkeit; Behandlung einer evtl. Comorbidität)
- Motivation von Verhaltensänderungen bzw. Überprüfung ihres Effektes (z.B.

Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität)

- Beteiligung an klinischen Studien bzw. Protokoll-Biopsien
- Sonderindikationen (z.B. Beurteilung explantierter Lebern)

In diesem Zusammenhang muss die Leberbiopsie folgende Fragen beantworten:

- Sicherung einer möglichen oder vermuteten Fettleber; Abklärung einer Steatohepatitis; Bestätigung bzw. Ausschluss einer von der Fettlebererkrankung unabhängigen Lebererkrankung (Typing)
- Ausmaß der entzündlichen Aktivität (Grading)
- Ausmaß des Fasergehaltes und einer eventuellen Architekturstörung des Lebergewebes (Staging)

Bei der Analyse dieser Fragen ist die Leberbiopsie derzeit der ‚Gold-Standard‘ und durch kein nicht-invasives Untersuchungsverfahren ersetzbar^{35,42,45-48}. Es wird empfohlen, die Implikationen einer Leberbiopsie im Verlauf der diagnostischen Abklärung einer möglichen oder wahrscheinlichen Fettlebererkrankung mit dem Patienten zu besprechen²⁵. Während eine ausgeprägtere Fettleber mit Hilfe klinischer und bildgebender Verfahren vermutet werden kann, sind insbesondere das Ausmaß der Verfettung und viele mögliche zusätzliche Lebererkrankungen nicht oder nicht sicher mit nicht-invasiven Verfahren bestimmbar. Serologische Untersuchungsverfahren zur Diagnose oder Quantifizierung einer Leberparenchymverfettung existieren nicht. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bestimmung der Transaminasen-Konzentration im Serum bei Erhöhung einen Leberparenchymschaden anzeigen, eine fehlende Transaminasen-Erhöhung bei der Fettlebererkrankung eine entzündliche Aktivität im Lebergewebe jedoch nicht ausschließen kann⁴⁴. Während die Fettlebererkrankung als prinzipiell rasch reversibel und ohne wesentliches Progressionsrisiko eingeschätzt wird, besitzt die Steatohepatitis ein signifikantes Risiko einer Progression in eine schwergradige Fibrose bzw. Zirrhose, so dass der Beurteilung der entzündlichen Aktivität eine wesentliche prognostische Bedeutung zukommt^{39,41,43,47,48}.

Zur Diagnose der Leberfibrose wurden und werden zahlreiche nicht-invasive Verfahren entwickelt. Serologische Testverfahren beruhen auf Algorithmen, die teils fibrose-unabhängige, teils auch mit der Leberfibrogenese in Verbindung gebrachte Parameter integrieren⁴⁹. Zum derzeitigen Stand können sie die Diagnose einer höhergradigen Leberfibrose unterstützen, aber als alleiniges Verfahren insbesondere eine geringgradige oder mäßige Fibrose mit hinreichender Sicherheit weder bestätigen noch ausschließen; sie sind daher für ein Staging nicht geeignet. Die Elastografie ist ein Verfahren zur Messung der Lebersteifigkeit, die mit dem Fasergehalt korreliert. Insbesondere das Vorhandensein oder Fehlen einer schwergradigen Fibrose/Zirrhose kann mit guter Genauigkeit erfasst werden⁵⁰. Die Vorteile der Methode sind ihre Wiederholbarkeit und geringe Inter- und Intraobservervariabilität bei fehlenden Nebenwirkungen; ihre Nachteile liegen in der unzureichenden Erfassung der gering- und mäßiggradigen Fibrose, der fehlenden Graduierungsmöglichkeit, ihrer signifikanten Störung durch andere Leberveränderungen (Verfettung, Entzündungsaktivität, Cholestase, Stauung) und durch extrahepatische Faktoren (Adipositas permagna, Aszites)⁵¹. Aus diesem Grund ist die diagnostische Eignung der Elastografie erst in wenigen Studien bei der Fettlebererkrankung untersucht⁵¹ und damit noch nicht hinreichend validiert. Insbesondere sollte auch ihr Wert in der Verlaufsbeurteilung einer Fettleberkrankheit Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Keines der genannten Verfahren ist zur Beurteilung einer Leberarchitekturstörung geeignet. Andere Verfahren, z.B. Magnetresonanzelastographie zur Messung des Fasergehaltes⁵² sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht bzw. nicht ausreichend validiert und können daher nicht empfohlen werden.

Wenngleich die Leberbiopsie allen anderen Untersuchungsverfahren in Bezug auf die Zahl der relevanten beurteilten Parameter und Aussagekraft überlegen ist, kann sie bei einer möglichen oder hinreichend gesicherten Fettlebererkrankung nicht grundsätzlich als diagnostische Maßnahme empfohlen werden. Mehrere Gesichtspunkte beeinflussen die Biopsieentscheidung:

- Da es sich um eine invasive Untersuchungstechnik handelt, hat vor der Biopsie eine Abwägung von erwartetem Informationsgewinn mit Aufwand und der – wenn auch geringen – Komplikationsrate zu erfolgen. Die Häufigkeit letaler Komplikationen bei Leberbiopsie wird allgemein mit 0,01% angegeben. Schwere, d.h. interventions- bzw. hospitalisierungsbedürftige Komplikationen, wie intraperitoneale Blutungen, treten mit etwa 0,3% auf, während leichtere Komplikationen, wie z.B. passagere Schmerzen, bei 20-30% beobachtet werden⁵³.
- Die Frage nach der klinischen Konsequenz: Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten bei der Fettlebererkrankung sind begrenzt. Insbesondere vor eingreifenden Therapiemaßnahmen, wie bariatrischer Chirurgie oder Lebertransplantation, könnte eine biopsische Untersuchung des Lebergewebes jedoch sinnvoll sein⁵⁴. Mittelfristig ist mit neuen auch medikamentösen Therapieverfahren zu rechnen, in deren Kontext Wert und Notwendigkeit der Leberbiopsie neu zu bewerten sind. In wieweit das Wissen um das Ergebnis einer Leberbiopsie auch das Patientenverhalten (Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität) beeinflusst, muss im Einzelfall abgewogen werden.
- Leberspenderorgane mit <30% Verfettung können ohne Gefahr des primären Transplantatversagens transplantiert werden⁵⁵.

4. Entnahme und Bearbeitung des Biopsiematerials / histomorphologische Evaluation / Scoringsystem [Dienes]

Konsens:

Entnahme und Bearbeitung des Biopsiezylinders sollte den Standardempfehlungen zur Leberbiopsie folgen.

Die Differentialdiagnose ASH – NASH kann allein aufgrund histologischer Kriterien im Allgemeinen nicht erfolgen. Dennoch können Hinweise herangezogen werden, die die Differentialdiagnostik erleichtern.

Verfettung, entzündliche Veränderungen und hepatozytäre Schädigungszeichen können semiquantitativ als „Brunt Score“ oder als „NAS“ (NAFLD activity score) zusammengefasst, die Basis zur Entscheidung bieten, ob eine Steatohepatitis vorliegt oder nicht.

Die Stadieneinteilung entsprechend dem Fibrosegrad sollte ebenfalls bewertet werden.

Die Zahlenwerte des Scorings allein sollten nicht die histologische Diagnose ersetzen.

Erläuterung

Entnahme und Bearbeitung des Biopsiezylinders folgt den Standardempfehlungen zur Leberbiopsie.

Der Zylinder sollte repräsentativ, etwa 25 mm lang sein und/oder 15 Portalfelder enthalten⁵⁶. Die Fixierung und Prozessierung erfolgen routinemäßig (4% neutral gepuffertes Formalin, Einbettung in Paraffin mit üblicher Entwässerung und Anfertigung von Routinefärbungen wie Hämatoxylin-Eosin, Berlinerblau zum Eisennachweis, PAS-Diastase-Färbung sowie Retikulin- und Bindegewebsfärbung). Die Bindegewebsfärbung sollte eine Trichromfärbung nach Masson-Goldner, oder nach van Gieson sein (mit entsprechenden Vor- und Nachteilen dieser Färbungen). Für eine morphometrische Auswertung ist die Siriusrot-Färbung zu empfehlen. Immunhistologische Färbungen sind routinemäßig nicht notwendig. Zur Erleichterung des Nachweises von Gallengängläsionen kann eine immunhistochemische Reaktion mit Antikörpern gegen Keratin 7 oder 19 durchgeführt werden. Die sensitive Darstellung von möglichen MDB kann mit Ubiquitin-Antikörpern erfolgen. Zur Frage der Ballonierung von Hepatozyten, die im Scoringsystem mit berücksichtigt werden, kann eine Darstellung des Intermediärfilament-Zytoskeletts mit Antikörpern gegen Keratin 8 oder 18 hilfreich sein, das bei der Zellballonierung reduziert ist⁵⁷.

Fibrosebestimmung entsprechend Tabelle 2b.

Bei Befundung und Diagnose einer nicht alkoholischen Steatohepatitis sollten folgende histologische Kriterien mit beurteilt werden: mikro- oder makrovesikuläre Verfettung, Fibrose, lobuläre Entzündung – typischerweise bestehend aus polymorphkernigen Granulozyten, Lymphozyten und aktivierten Kupfferzellen – Lipogranulome, Leberzellballonierung, azidophile Körper, zeroidhaltige Makrophagen und Megamitochondrien. Zusätzliche Veränderungen sind MDB und Glykogen-Lochkerne.

Verfettung, entzündliche Veränderungen und hepatozelluläre Schädigungszeichen werden häufig semiquantitativ im sogenannten Brunt-Score⁵⁸ zusammengefasst (Tabelle 1).

Tabelle 1: NASH-Aktivitäts-Grad

Aktivitätsgrad	Steatose	Ballonierung	Inflammation
Mild Grad 1	1 – 2 (bis 66%)	minimal	Lobulär: 1 – 2 Portal: keine bis mild
Moderat Grad 2	2 – 3 (> 33%, mitunter > 66 %)	deutlich	Lobulär: 2 Portal: mild bis moderat
Schwer Grad 3	3 (≥ 66%)	stark ausgeprägt	Lobulär: 3 Portal: mild bis moderat

Steatose: Grad 1: ≤33%; Grad 2: >33%, <66%; grad 3: ≥66%

Der NAS (NAFLD activity score, Tabelle 2a) stellt eine Weiterentwicklung des Brunt-Scores dar. Für die Ermittlung des NAS wird jede der Komponenten Steatose, lobuläre Entzündung und hepatozytäre Ballonierung semiquantifiziert und anschließend zu einem Gesamt-Score addiert.

Bewertung und semiquantitative Auswertung zur Gradeinteilung⁵⁸:

Grad der Verfettung:

- <5 % = Grad 0
- 5 – 33 % = Grad 1 34 – 66 % = Grad 2
- mehr als 66 % = Grad 3

Graduierung der lobulären Entzündung:

- abwesend = Grad 0
- bis 2 Herde pro Gesichtsfeld (200-fache Vergrößerung) = Grad 1
- 2 bis 4 Herde pro Gesichtsfeld = Grad 2
- Mehr als 4 Herde pro Gesichtsfeld = Grad 3

In die Kategorie Entzündung fallen auch Lipogranulome.

Ballonierung:

- abwesend = Grad 0
- wenige ballonierte Hepatozyten = Grad 1
- zahlreiche ballonierte Hepatozyten = Grad 2

Dieses Scoringssystem ist gut reproduzierbar und kann die Basis zur Entscheidung bieten, ob eine Steatohepatitis zu diagnostizieren ist oder nicht:

0 – 2 definitiv keine Steatohepatits, 3 und 4 fragliche, mehr als 5 definitive Steatohepatits.

Das Scoring ist ebenfalls anwendbar auf pädiatrische Fälle ^(59,60)

Die Stadieneinteilung entsprechend dem Fibrosegrad (Tabelle 2b, nach Kleiner et al. ³⁰) sollte zusätzlich bewertet werden:

Stadium 1 wird unterteilt in 1a mit leichter Fibrose zentral, 1b dichte perisinusoidale Fibrose mit Zentralvenensklerose und angrenzender perisinusoidaler Faservermehrung. 1c bezeichnet nur die portale Fibrose, was im Frühstadium durchaus vorkommt. Die höheren Stadien 2 bezeichnen portale und zentrale Fibrose. In Analogie zur Stadieneinteilung der chronischen Hepatitis wird als Stadium 3 eine brückenbildende Fibrose bezeichnet und Stadium 4 entspricht einer Zirrhose.

Die Anwesenheit von MDB sollte zusätzlich miterfasst werden. ⁶¹

Die vorgeschlagenen Scoringssysteme sind noch nicht allgemein akzeptiert. Zahlenwerte allein sollten nicht die histologische Diagnose ersetzen ³⁰.

Tabelle 2a: NAFLD activity score (Grading)

NAS	Steatose (Prozent Fetteinlagerung in Hepatocyten)	Ballonierte Hepatocyten	Inflammation, lobulär
0	< 5% (0)	keine (0)	Keine (0)
3	5 – 33% (1)	wenig (1)	1 – 2 Foci pro 20-x-Feld (1)
6	34 – 66% (2)	zahlreich (2)	2 – 4 Foci pro 20-x-Feld (2)
8	> 66% (3)	zahlreich (2)	> 4 Foci pro 20-x-Feld (3)

Die Zahlen in Klammern geben den NAS für jedes histologische Kriterium an. Hier ist beispielhaft angegeben, wie sich der NAS zusammensetzen kann.

Tabelle 2b: Fibrosegrad (Staging)

Stage	Histologisches Bild
0	Keine Fibrose
1a	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, zur Identifizierung ist eine Faserfärbung erforderlich
1b	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, bereits in H & E zu erkennen

1c	nur periportale/portale Fibrose
2	Zone 3, plus portale/periportale Fibrose
3	wie oben, aber mit brückenbildender Fibrose
4	Zirrhose

5. Diagnostik und Differentialdiagnostik [Tannapfel]

Konsens:

Die differentialdiagnostische Abgrenzung der NASH bzw. ASH gegenüber der Hepatitis C-Virusinfektion sollte zum einen aufgrund der charakteristischen portalen, entzündlichen Infiltrationsmuster der HCV-Infektion, zum anderen aufgrund der fehlenden typischen hepatozytären Ballonierung sowie der intraazinären granulozytären Entzündung getroffen werden.

5.1. Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch ist eine Unterscheidung zwischen ASH und NASH, bzw. eine Abgrenzung zu Virushepatitiden sowie chemotoxisch bedingten Steatohepatitiden von Belang. Zu berücksichtigen sind zudem histopathologische Besonderheiten bei Fettlebererkrankungen im Kindesalter.

Die Kriterien, die für die morphologische Definition der Steatohepatitis angewandt werden, beinhalten die **Leberzellverfettung (Steatose)**, prädominant in Zone 3, eine **lobuläre und/oder Portalfeld-betonte Entzündungsreaktion (Inflammation)**, den direkten Leberzellschaden in Form **ballonierter Hepatozyten**, ggf. Mallory-Denk-Körper (MDB), **Fibrose** und ggf. auch eine Akkumulation von Eisen.

- **Steatose**
 In nahezu allen Studien, die zu ASH und NASH existieren, wird eine Leberzellverfettung dokumentiert⁴.
 Die makrovesikuläre Steatose resultiert aus der Diskrepanz zwischen Synthese und/oder Export von Lipiden aus den Hepatozyten.
 Die mikrovesikuläre Steatose als möglicher Vorläufer der makrovesikulären Steatose wird als Folge eines schweren hepatozytären Schadens verstanden, als Resultat einer gestörten Beta-Oxidation von Fettsäuren. Auch die Toxizität bestimmter Medikamente kann zu einer mikrovesikulären Leberzellverfettung führen.
 Im Verlauf einer ASH bzw. NASH kann es zum vollständigen Verlust des Fettes kommen, so dass beispielsweise eine kryptogene Zirrhose mit lediglich geringer Leberzellverfettung nicht selten auf eine NASH zurückzuführen ist^{16,62}.
- **Lobuläre und/oder portale Entzündung und hepatozytäre Ballonierung**
 ASH und NASH zeichnen sich durch ein lobuläres Entzündungszellinfiltrat mit einer wechselhaften Anzahl von Leukozyten aus. Die Entzündungszellen umgeben dabei nicht selten ballonierte Hepatozyten. Sogenannte Lipogranulome, d.h. Entzündungszellen (inkl. Kupffer-Zellen und eosinophile Granulozyten), die einen verfetteten Hepatozyten umgeben, können vorhanden sein, gelten jedoch nicht als pathognomonisch für NASH oder ASH^{16,63}.
 Der direkte Leberzellschaden zeigt sich in einer Ballonierung der Hepatozyten, die bis hin zu Nekrosen bzw. Apoptosen fortschreiten kann. Hepatozyten der Zone 3 sind am häufigsten betroffen^{4,9,31,37}.
 MDB stellen kein differentialdiagnostisches Kriterium zwischen ASH und NASH dar.
- **Fibrose**
 Das charakteristische Fibrosemuster von ASH und NASH ist eine perizelluläre Faserneubildung. Kollagen findet sich innerhalb der Disse-Räume. Sowohl bei ASH als auch bei NASH ist zunächst die Zone 3 betroffen, wobei in der Leber von Patienten mit Diabetes Typ 1 (NASH-Patienten) nicht selten eine periportale Fibrose beobachtet wird. Es scheint so zu sein, dass die alkoholische Steatohepatitis eher eine portalfeldbetonte Fibrose aufweist. Für sich allein stellt dieses Fibrosierungsmuster kein relevantes differentialdiagnostisches Kriterium zur Unterscheidung dar.

5.2. Differentialdiagnose alkoholische (ASH) / nicht alkoholische

Steatohepatitis (NASH)

Eine sichere Differentialdiagnose ASH – NASH kann allein aufgrund histologischer Kriterien im Allgemeinen nicht erfolgen⁶³. Dennoch gibt es Hinweise, die die Differentialdiagnostik erleichtern können^{33,59}. Publierte Belege zur Differentialdiagnostik finden sich bisher jedoch nicht:

- **Fett**
Die mikrovesikuläre Steatose oder die „schaumige“ Degeneration der Leber scheinen ein Hinweis auf eine beginnende hepatische Dekompensation bei Patienten mit ASH zu sein und sind bei NASH seltener.

Patienten mit NASH weisen zumeist eine höhergradige Leberzellverfettung auf als solche mit ASH. Die periportal lokalisierten Hepatozyten zeigen häufiger eine nukleäre Vakuolisierung (Glycogen-Lochkern).

Patienten mit Diabetes mellitus zeigen neben den Lochkernen auch eine Fibrose, die zumeist in Zone 1 beginnt. Dort finden sich u.U. auch MDBs. Patienten, die eine deutliche Gewichtserhöhung oder einen jejuniolealen Bypass mit NAFL aufweisen, zeigen eher eine portale Inflammation neben einer geringen portalen Fibrose. Lediglich bei dekompensierter ASH kann es zu einer nennenswerten Cholestase kommen, wobei diese zumeist intrakanalikulär und u.U. auch durch Sekundärphänomene wie Pankreatitis oder Hämolyse mitverursacht ist.

- **Entzündung**
Generell gilt, dass das entzündliche Infiltrat bei NASH etwas geringer ausgeprägt ist als bei ASH. MDB sind häufiger und ausgeprägter bei ASH als bei NASH. Eine sog. Satellitose, eine granulozytäre Demarkierung eines Hepatozyten mit MDB, ist häufiger in ASH- als in NASH-Lebern.

- **Fibrose**
Als hinweisend, wenn auch nicht spezifisch für eine ASH, gelten die sog. sklerosierenden hyalinen Nekrosen, meist in Kombination mit obliterativen Gefäßläsionen. Letztere sollen für die nicht-zirrhose portale Hypertension bei Patienten mit ASH verantwortlich sein. Sklerosierende hyaline Nekrosen werden als Kombination von Leberzellnekrosen und -verlust (prädominant in Zone 3) und dichter, perivenulärer und perisinusoidaler Fibrose bis hin zu venöser Obliteration (mit oder ohne MDB) verstanden.

Die venöse bzw. perivenuläre Fibrose, Phlebosklerose und die (seltener) lymphozytäre Phlebitis kommen häufiger in ASH- als in NASH-Lebern vor. Die Phlebosklerose ist ein häufiges Zeichen bei Alkohol-assoziiierter Leberzirrhose.

Eine Cholestase wird in etwa einem Drittel aller Lebern mit ASH gefunden. Sie ist bei Patienten mit NASH seltener. Duktuläre Proliferate sind häufiger bei ASH als bei NASH anzutreffen.

Tabelle 3: Merkmale zur Differentialdiagnostik ASH und NASH

Befund	ASH	NASH
Steatose	+	++
Ballonierung	++	++
Lobuläre Entzündung	++	+ / ++
Portale granulozytäre Entzündung	++	- / +
Mallory-Denk-Körper (MDB)	+++	+
Satellitose	+++	-
Akute Cholestase	+	-
Perisinusoidale Fibrose	+	+
Sklerosierende hyaline Nekrose	++	-
Obliterative venöse Okklusion (VOD)	++	-

5.3. Differentialdiagnose ASH, NASH / Hepatitis / Arzneimittelhepatitis

Die differentialdiagnostische Abgrenzung der ASH bzw. NASH gegenüber Hepatitis -C- Virusinfektion bzw. medikamentös-toxischer Leberschädigung („Arzneimittelhepatitis“) ist möglich. Kombinationsbilder aus diesen Erkrankungen erfordern die Diskussion und Einbeziehung der klinischen Parameter, um die wesentlichen Teilursachen herausarbeiten zu können.

Die charakteristischen portalen entzündlichen Infiltrationsmuster der HCV-Infektion erlauben eine Abgrenzung gegenüber einer ASH bzw. einer NASH ⁶⁴. Im Einzelfall müssen Kombinationsbilder (HCV bei Patienten mit NASH) unter Wichtung klinischer Daten diskutiert werden.

Eine chronische Hepatitis C-Virusinfektion kann ebenfalls zu einer makrovesikulären Leberzellverfettung führen. Insbesondere zeigen Patienten, die mit einem Genotyp 3 HCV-Virus infiziert sind zumeist eine höhergradige Leberzellverfettung. Hier fehlen allerdings die typischen hepatozytären Ballonierungen sowie die intralobuläre granulozytäre Entzündung, die bei ASH bzw. NASH anzutreffen sind.

Die medikamentös-toxische Hepatitis zeichnet sich durch eine portale und vor allem intraazinäre Entzündung aus, die vorwiegend aus neutrophilen und auch eosinophilen Granulozyten besteht. Darüber hinaus findet man Cholestase, in schweren Fällen Leberzellnekrosen. Eine Leberzellverfettung gehört *per se* nicht zur „Arzneimittelhepatitis“ (Ausnahmen sind z.B. Tamoxifen und Amiodaron), betrifft aber häufig Patienten, die bestimmte Risikofaktoren (BMI, Diabetes mellitus) aufweisen.

Tabelle 4: Medikamente, die zu Leberzellverfettung führen können (Auswahl)

Acetylsalicylsäure
Amiodaron
Didanosine, Stavudine
MDMA (Amphetamine)
Tetrazykline
Valproinsäure

5.4. Sonderform: Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis (CASH)

Konsens:

Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Fettleber besitzen ein erhöhtes Risiko, eine Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis (CASH) zu entwickeln. Für diese Personen wird eine besondere Überwachung der Leberfunktion vor Leberresektion empfohlen. Bestehen vor Einleitung einer Chemotherapie erhöhte Leberwerte, so müssen neben einem möglichen Befall durch die maligne Erkrankung auch andere chronische Lebererkrankungen als Differentialdiagnose der Fettlebererkrankung abgeklärt werden. Dazu ist ggf. auch eine Leberbiopsie erforderlich.

Chemotherapie und Leberschädigung

Schwere Leberveränderungen wurden nach vorausgegangener Chemotherapie im Rahmen von Leberresektionen vor allem kolorektaler Metastasen beobachtet. Diese Nebenwirkungen einer Chemotherapie auf die den Tumor umgebende Leber können zu postoperativen Leberfunktionseinschränkungen führen.

Die beschriebenen Veränderungen ähneln den histologischen Befunden, die nach Konditionierungschemotherapie und anschließender allogener Stammzelltransplantation an der Leber erhoben wurden. Die Leberschäden nach Chemotherapie sind dabei entscheidend vom Grad der Lebererschädigung abhängig. Nach neoadjuvanter Chemotherapie kann nicht nur ein SOS (sinusoidales Obstruktionssyndrom ⁶⁵) auftreten, sondern auch eine unterschiedlich ausgeprägte hepatozytäre Schädigung, von einer leichten Steatose über Steatohepatitis bis hin zur Kombination Steatohepatitis mit SOS ⁶⁶. Generell können alle Zellpopulationen der Leber Ziel medikamentöser Schädigungen sein. Cholangiozyten gelten als relativ inert. Hepatozyten, gefolgt von Gefäßendothelien, sind die primären Zellsysteme, deren Schädigung auch lichtmikroskopisch sichtbar werden kann. Die Veränderungen reichen bis hin zur Fibrose, begleitet von Gefäßwandschäden und parenchymatösen Blutungen.

- Leberzellverfettung
Die Leberzellverfettung nach Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) gilt generell nach Absetzen der Therapie als reversibel. Insbesondere bei präexistenter Fettleber

treten aber vermehrt Komplikationen auf, wenn eine Leberresektion durchgeführt wird. Eine Chemotherapie-induzierte Leberzellverfettung kann zu Funktionseinbußen nach Leberresektion führen.

- **Steatohepatitis (Fettleberhepatitis)**
Man weiß, dass z.B. 5-FU, Taxane oder auch platinhaltige Chemotherapeutika oxidativen Stress nicht nur auf Tumor- sondern auch auf nicht-neoplastische Parenchym- und Stroma-Zellen ausüben⁶⁷. Es wird daher in der Literatur der Begriff „CASH“ (Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis)^{68, 69} vorgeschlagen. Für einige Medikamente ist der Metabolisierungsweg detailliert bekannt. So gilt der Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan (CPT11) als Auslöser einer CASH selbst in einer nicht vorgeschädigten Leber. Man nimmt an, dass aufgrund der Glucuronidierung im Hepatozyten eine prädominante hepatozytäre Schädigung vorliegt. Als Ausdruck der subletalen Leberschädigungen kommt es zu Ballonierungen, zu mikrovesikulären Verfettungen und schließlich zur Entzündung mit konsekutiver Fibrose. Die hepatozelluläre Cholestase gilt, wie die Ballonierung, als Zeichen der direkten Zellschädigung. Da Irinotecan in der Therapie des kolorektalen Karzinoms fast ausschließlich in Kombination mit dem Antimetaboliten 5-Fluorouracil verwendet wird, können sich die hepatotoxischen Wirkungen addieren.
- **Gefäßendothelschädigung**
Die Endothelzellen können ebenfalls durch oxidativen Stress geschädigt werden. Histologisch zeigt sich eine Okklusion der Gefäße durch Bindegewebe,^{70,71,69,72} wobei es zu einem Nebeneinander von Entzündung, Fibrose und lokaler Thrombose mit embolischem Verschluss nachgeschalteter kleiner und größerer Gefäße kommt. Durch Schädigung dieser Zellen in den terminalen hepatischen Venolen und sublobulären Venen kommt es einerseits zur Aktivierung der Gerinnungskaskade (Thrombose), andererseits zur Hyperfibrinolyse (Blutungen). Die Folge dieser disseminierten intravasalen Koagulation in der Leber ist die Entzündung mit konsekutiver Fibrose, bis hin zum Gefäßverschluss. Makroskopisch imponieren diese Lebern als blutreich, spongiös und livide verfärbt (sog. „blue liver“) und sind elastizitätsvermindert. Auch dabei kann es zur Addition der Effekte verschiedener Substanzen kommen. Platinhaltige Chemotherapeutika (insbesondere Oxaliplatin) besitzen ebenfalls starkes hepatotoxisches Potential (Endothelschädigung, sinusoidale Läsionen, SOS-Syndrom). In Leberresektaten von Patienten, die mit einer Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin behandelt wurden, finden sich neben der Sinusoidschädigung mit Blutungen, Gefäßthrombosen und -fibrosen auch Zeichen der CASH mit hepatozytären Nekrosen, Leberzellverfettung und Cholestase. Diese Veränderungen können bereits 20 Tage nach Therapiebeginn sichtbar sein.
Die histologischen Veränderungen nach Anwendung zielspezifischer Therapien, wie z.B. durch monoklonale Antikörper gegen den EGF-Rezeptor oder VEGF sind bisher nicht kontrolliert untersucht
- **Klassifikationssystem zur Stadieneinteilung**
Die genaue Beziehung von Leberzellverfettung und SOS ist bislang nicht klar definiert. Eine weitere offene Frage ist die Dosis-Wirkung-Beziehung. Darüber hinaus ist unklar, ob die histologischen Veränderungen reversibel sind. Eine lineare Korrelation von Leberschädigung und erhöhten Leberwerten im peripheren Blut scheint nicht zu existieren. Bisher gibt es weder ein klinisches noch ein histologisches Klassifikations- oder Graduierungssystem, das eine „Stadieneinteilung“ der Veränderung ermöglicht und vor allem keines, das eine Prognoseabschätzung erlaubt. Somit kann nur empfohlen werden, bei Risikopatienten für die Entwicklung einer Fettleber (z.B. hoher BMI, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus u.a.) eine besondere Überwachung der Leberfunktion vor Leberresektion durchzuführen^{70,73}. Bestehen vor Einleitung der Chemotherapie erhöhte Leberwerte, die nicht auf den Leberbefall durch den Tumor zurückgehen, sollte neben einer engmaschigen laborchemischen Kontrolle die Möglichkeit einer Leberbiopsie erwogen werden, um das genaue Ausmaß von Leberzellverfettung, Ballonierung oder Fibrose zu quantifizieren. Insbesondere sollte in Studien bei Patienten, die nach Chemotherapie Leberreseziert werden, die histologische Aufarbeitung des die Metastase umgebenden Lebergewebes besondere Beachtung finden.

5.5. Sonderform: Die kindliche Fettlebererkrankung

Konsens:

Die kindliche NASH weist im Vergleich zur erwachsenen NASH histologische

Unterschiede auf und zeigt sich klinisch zumeist nur durch eine geringe persistierende Erhöhung der Transaminasen. Bevor eine Leberbiopsie erwogen wird, sollten zunächst andere chronische Lebererkrankungen abgeklärt und ggf. eine mäßige Gewichtsabnahme erreicht werden. Falls danach noch erforderlich, sollte eine Leberbiopsie zur definitiven Sicherung der Diagnose erfolgen.

In Analogie zur erwachsenen, nicht alkoholischen Fettleber wird der Begriff NAFL auch für die nicht alkoholische Fettleber im Kindesalter benutzt⁷⁴. Entsprechend wird der Begriff NASH in der Pädiatrie für die aggressivere Form der Leberzellverfettung mit hepatozytärer Degeneration und Fibrose verwendet^{75,76}.

Bei etwa 80% der betroffenen Kinder und Jugendlichen ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ein Nebenbefund von Übergewicht und Adipositas. Die übrigen Patienten sind normgewichtig, überwiegend aber Diabetiker.

Für die Diagnose einer NAFL im Kindesalter wird gefordert, dass mindestens 5 bis 10% des Lebergewichtes aus Fett besteht. In Analogie zur Diagnostik der Fettlebererkrankung des Erwachsenen werden eine geringgradige (milde) Steatose (weniger als ein Drittel der Hepatozyten betroffen), eine mittelgradige (mäßige) Steatose (zwei Drittel der Hepatozyten betroffen) und eine hochgradige (schwere) Steatose (mehr als zwei Drittel der Hepatozyten betroffen) unterschieden⁷⁷. Da etwa 4 bis 8% der deutschen Kinder und Jugendlichen, also etwa 1/2 bis 1 Million, adipös sind^{77,78}, sind schätzungsweise 400.000 von einer NAFL betroffen. Extrapoliert man Daten aus Erwachsenenkollektiven, um Aussagen zur möglichen Entwicklung einer Leberzirrhose treffen zu können, liegt hier der Anteil von 1 bis 3%. Etwa 4000 Kinder und Jugendliche in Deutschland weisen daher ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitig progrediente Leberfibrose bzw. Zirrhose auf. In Analogie zur Erwachsenen-NAFL ist zumeist nur eine geringe, ein- bis zweifach persistierende Erhöhung der Transaminasen auffällig. Die Frage der Leberbiopsie ist umstritten. Es besteht jedoch Konsens, dass zunächst, insbesondere bei wiederholt erhöhten Leberwerten, chronische Lebererkrankungen wie z.B. Hepatitis B und C, Morbus Wilson und Autoimmunhepatitiden abgeklärt werden sollten.

Es sollte angestrebt werden, eine Reduktion des Übergewichtes zu erreichen. Bei Patienten, die nicht im Laufe eines halben Jahres durch mäßige Gewichtsabnahme eine Normalisierung ihrer Leberwerte erreichen, sollte eine Leberbiopsie zur definitiven Sicherung der Diagnose und zur Abschätzung der Prognose durchgeführt werden. Ergeben sich während der Diagnostik Hinweise auf eine andere oder eine konkurrierende Lebererkrankung (Autoantikörper-Nachweis, Coeruloplasmin-Erniedrigung), sollte die Diagnose nicht auf einen Zeitpunkt nach Gewichtsreduktion verschoben, sondern sofort angestrebt werden, ggf. mit Leberbiopsie.

Unterschiede zwischen kindlicher und adulter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung: Untersuchungen zur Prognose der NAFL bei Kindern fehlen bisher. Unklar ist auch, welchen Einfluss Pubertät und Wachstum auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung haben. Nach Daten aus der Erwachsenenmedizin liegt das Risiko für Patienten mit NASH, innerhalb von 5 Jahren eine fortgeschrittene Leberfibrose zu entwickeln, bei 25%, das Risiko, im gleichen Zeitraum eine Zirrhose zu entwickeln, bei 15%⁹. Die Bedeutung unterschiedlicher ethnischer Gruppen wird kontrovers diskutiert. Ein erhöhtes Risiko findet man bei Kindern hispanischer und asiatischer Herkunft. Im Unterschied zu Erwachsenen mit nicht-alkoholischer Lebererkrankung sind im Kindes- und Jugendalter vermehrt Jungen betroffen^{65,79}.

In einer ersten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die pädiatrische, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung bzw. Hepatitis sich zwar im Wesentlichen an die Erwachsenen-NASH anlehnt, doch unterschiedliche morphologische Aspekte aufweisen kann. Hinsichtlich Entzündung und Fibrose lassen sich zwei Subtypen unterscheiden⁶⁰. Generell findet man in NASH-Lebern von Kindern und Jugendlichen weniger lobuläre, dafür vermehrt portale entzündliche Veränderungen und auch eher eine portale und weniger eine perisinusoidale, intraazinäre Fibrose^{75,79,80}. Diese histologische Besonderheit könnte die frühzeitige Progression des NAFLD-Scores bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erklären. Die Biopsien zeigen eine deutlichere Verfettung als beim Erwachsenen-NASH-Typ. Die für Erwachsene so charakteristische hepatozytäre Ballonierung fehlt ebenso, wie eine deutliche lobuläre Inflammation inklusive der perisinusoidalen Fibrose. Lediglich in 12% der Fälle liegt eine vergleichbare histologische Erscheinungsform bei Kindern und Erwachsenen vor^{60,81}. Differentialdiagnostisch müssen ein Morbus Wilson, weitere, auch seltene Leberstoffwechselerkrankungen, oder auch Gewichtsverlust bei Diarrhöen im Sinne chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit Lebermitbeteiligung erwogen werden. Die

Literatur

Reference List

1. Ludwig, J. et al. (1980) Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 55, 434-438
2. Bacon, B.R. et al. (1994) Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107, 1103-1109
3. Ludwig, J. et al. (1997) Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 398-403
4. Burt, A.D. et al. (1998) Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin. Diagn. Pathol.* 15, 246-258
5. Church, T.S. et al. (2006) Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 130, 2023-2030
6. Dancycier, H. (2006) Pathogenese und Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen. *Dtsch. Ärzteblatt* 103, A1301-A1307
7. Farrell, G.C. and Larter, C.Z. (2006) Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43, S99-S112
8. Brunt, E.M. (2001) Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin. Liver Dis.* 21, 3-16
9. Neuschwander-Tetri, B.A. and Caldwell, S.H. (2003) Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37, 1202-1219
10. Cortez-Pinto, H. et al. (2006) Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J. Hepatol.* 44, 197-208
11. Day, C.P. (2006) Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin. Med.* 6, 19-25
12. Bellentani, S. et al. (2004) The epidemiology of fatty liver. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 1087-1093
13. Alfieri, M.E. and Treem, W.R. (2006) Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Ann.* 35, 290-299
14. Kacerovsky, M. and Roden, M. (2007) Nichtalkoholische Fettleber. *Diabetologie* 3, 176-183
15. Mendez-Sanchez, N. et al. (2007) Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 27, 423-433
16. Caldwell, S.H. et al. (1999) Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 29, 664-669
17. Day, C.P. and James, O.F. (1998) Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114, 842-845
18. Day, C.P. (2002) Pathogenesis of steatohepatitis. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 16, 663-678
19. Chitturi, S. et al. (2002) NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 35, 373-379
20. Duvnjak, M. et al. (2007) Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 13, 4539-4550
21. Edmison, J. and McCullough, A.J. (2007) Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin. Liver Dis.* 11, 75-104
22. Medina, J. et al. (2004) Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 27, 2057-2066
23. Tarzger, G. et al. (2006) Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 64, 679-683
24. Dufour, J.F. and Oneta, C.M. (2004) Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Ther. Umsch.* 61, 505-512
25. AGA (2002) American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 123, 1702-1704
26. Gramlich, T. et al. (2004) Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum. Pathol.* 35, 196-199
27. Sonsuz, A. et al. (2000) Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 1370-1371
28. Wieckowska, A. et al. (2006) In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 44, 27-33
29. Angulo, P. et al. (2007) The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45, 846-854
30. Kleiner, D.E. et al. (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41, 1313-1321
31. Brunt, E.M. and Tiniakos, D.G. (2005) Pathological features of NASH. *Front Biosci.* 10, 1475-1484
32. Brunt, E.M. and Tiniakos, D.G. (2002) Pathology of steatohepatitis. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 16, 691-707
33. Brunt, E.M. (2002) Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 6, 399-420, vii
34. Brunt, E.M. et al. (2003) Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod. Pathol.* 16, 49-56
35. Brunt, E.M. et al. (2004) Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 35, 1070-1082
36. Brunt, E.M. (2005) Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol. Res.* 33, 68-71
37. Brunt, E.M. (2005) Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin. Diagn. Pathol.* 22, 330-338
38. Falck-Ytter, Y. et al. (2001) Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin. Liver Dis.* 21, 17-26
39. Matteoni, C.A. et al. (1999) Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116, 1413-1419
40. Ratziu, V. et al. (2005) Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 128, 1898-1906
41. Teli, M.R. et al. (1995) The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 22, 1714-1719
42. Angulo, P. and Lindor, K.D. (2002) Non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17 Suppl, S186-S190
43. Harrison, S.A. et al. (2003) The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 2042-2047
44. Mofrad, P. et al. (2003) Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 37, 1286-1292
45. Neuschwander-Tetri, B.A. (2002) Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 4, 31-36
46. Joy, D. et al. (2003) Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 539-543
47. Adams, L.A. and Talwalkar, J.A. (2006) Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 40, S34-S38
48. Wieckowska, A. et al. (2007) Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 46, 582-589
49. Younossi, Z.M. et al. (2008) A Novel Diagnostic Biomarker Panel for Obesity-related Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Obes. Surg.*
50. Castera, L. et al. (2008) Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J. Hepatol.* 48, 835-847
51. Friedrich-Rust, M. et al. (2008) Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134, 960-974
52. Bonekamp, S. et al. (2009) Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J. Hepatol.* 50, 17-35
53. Strassburg, C.P. and Manns, M.P. (2006) Approaches to liver biopsy techniques--revisited. *Semin. Liver Dis.* 26, 318-327

54. Tannapfel, A. and Reinacher-Schick, A. (2008) Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). *Z. Gastroenterol.* 46, 435-440
55. Nocito, A. et al. (2006) When is steatosis too much for transplantation? *J. Hepatol.* 45, 494-499
56. Rousselet, M.C. et al. (2005) Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 41, 257-264
57. Lackner, C. et al. (2008) Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J. Hepatol.* 48, 821-828
58. Brunt, E.M. et al. (1999) Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 2467-2474
59. Brunt, E.M. (2007) Pathology of fatty liver disease. *Mod. Pathol.* 20 Suppl 1, S40-S48
60. Schwimmer, J.B. et al. (2005) Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 42, 641-649
61. Mandler, M.H. et al. (2005) Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease 8. *Liver Int.* 25, 294-304
62. Oneta, C.M. and Dufour, J.F. (2003) Diagnostik, Prognose und therapeutische Möglichkeiten der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung. *Schweiz Med Forum* 37, 862-868
63. Reid, A.E. (2001) Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 121, 710-723
64. Sanyal, A.J. et al. (2006) Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 43, 682-689
65. DeLeve, L.D. et al. (2002) Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin. Liver Dis.* 22, 27-42
66. Karoui, M. et al. (2006) Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 243, 1-7
67. Tannapfel, A. et al. (2001) Analysis of liver allograft rejection related genes using cDNA-microarrays in liver allograft specimen. *Transplant. Proc.* 33, 3283-3284
68. Gentilucci, U.V. et al. (2006) Chemotherapy-induced steatohepatitis in colorectal cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 24, 5467-5468
69. Zivkovic, A.M. et al. (2007) Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 285-300
70. Aloia, T. et al. (2006) Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J. Clin. Oncol.* 24, 4983-4990
71. Vauthey, J.N. et al. (2006) Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 24, 2065-2072
72. Nordlinger, B. et al. (2007) Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur. J. Cancer* 43, 2037-2045
73. Nakano, H. et al. (2008) Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann. Surg.* 247, 118-124
74. Baumann, U. (2005) Die kindliche Fettlebererkrankung. *Dtsch. Ärzteblatt* 102, A2634-A2639
75. Rashid, M. and Roberts, E.A. (2000) Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 30, 48-53
76. Roberts, E.A. (2002) Steatohepatitis in children. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 16, 749-765
77. Hubscher, S.G. (2004) Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 1107-1115
78. Moss, A. et al. (2007) Prevalence of overweight and adiposity in German school children. *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* 50, 1424-1431
79. Roberts, E.A. (2007) Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin. Liver Dis.* 11, 155-72
80. Papandreou, D. et al. (2007) Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin. Nutr.* 26, 409-415
81. Schwimmer, J.B. (2007) Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Semin. Liver Dis.* 27, 312-318

Verfahren zur Konsensbildung:

siehe [Methodenreport](#)

Mitglieder der Expertenkommission

Leitung

(Reihenfolge alphabetisch)

Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Denk (Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz (Österreich); Fachvertreter Pathologie Österreich; Österreichische Gesellschaft für Pathologie, ÖGP)

Prof. Dr. med. Hans-Peter Dienes (Institut für Pathologie Universität zu Köln; Fachvertreter Pathologie Kompetenznetz Hepatitis, HepNet)

Univ. Doz. Dr. Cord Langner (Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz (Österreich); Fachvertreter Pathologie Österreich; Österreichische Gesellschaft für Pathologie, ÖGP)

Prof. Dr. Peter Schirmacher (Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg; Fachvertreter DGP; Beiratsmitglied der AG GI-Pathologie in der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, DGP)

Prof. Dr. Andrea Tannapfel (Institut für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum; Vorstand AG Gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, DGP)

Weitere Mitglieder der Expertenkommission:

(Reihenfolge alphabetisch)

PD Dr. med. Daniela E. Aust (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

an der TU Dresden)

Prof. Dr. med. Gustavo Baretton (Institut für Pathologie, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden; Sprecher der AG GI-Pathologie in der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, DGP)

Prof. Dr. Frank Dombrowski (Institut für Pathologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald)

Prof. Dr. med. Wolfgang Fleig (Medizinischer Vorstand und Sprecher des Vorstandes Universitätsklinikum Leipzig AöR; Fachvertreter und Konsensusbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, DGVS)

Prof. Dr. med. Günter Herrmann (Institut für Pathologie, Klinikum Ludwigsburg; Fachvertreter nicht-universitärer Pathologen, Prosektur)

PD Dr. med. Hans-Udo Kasper (Institut für Pathologie am Clemenshospital Münster, Nichtuniversitäre Pathologie, Niederlassung, Berufsverband Deutscher Pathologen)

Prof. Dr. med. Jutta Lüttges (Institut für Pathologie, Klinikum Saarbrücken; Beiratsmitglied der AG GI-Pathologie in der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, DGP)

Prof. Dr. med. Andreas F.H. Pfeiffer (Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Medizinische Fakultät Charité, Campus Benjamin Franklin; Vertreter Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG)

PD Dr. med. Anke Reinacher-Schick (Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt (Medizinische Klinik I, St. Josef-Hospital an der Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. Luigi Terracciano (Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Schweiz; Fachvertreter Pathologie Schweiz, SGPath)

Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner (Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Graz; Vertreter der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, ÖGGH)

Prof. Dr. Christian Trautwein (Medizinische Klinik III - Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten, Univ.-Klinikum Aachen)

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel (Universitätsklinik II, Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck; Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, ÖGGH)

Prof. Dr. med. Stefan Wirth (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Wuppertal; Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, GPGE)

Prof. Dr. med. Christian Wittekind (Institut für Pathologie, Universität Leipzig; Konsensusbeauftragter Berufsverband Deutscher Pathologen)

Supervising und Beratung

Prof. Dr. med. Ina B. Kopp (Ständige Kommission Leitlinien der AWMF, c/o Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg)

Kontaktadresse: Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel
Pathologie, Ruhr-Universität Bochum
c/o Institut für Pathologie
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Tel.: 0234 / 302-4800
Fax: 0234 / 302-4809
e-mail: Andrea.Tannapfel@rub.de

Erstellungsdatum:

11/2009

Überarbeitung:

Überprüfung geplant:

11/2014

Zurück zum [Index Leitlinien der Pathologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Stand der letzten Aktualisierung: 11/2009

© **Deutsche Gesellschaft für Pathologie**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 10.11.2009; 14:32:16