

“Kennen Sie NASH ?“

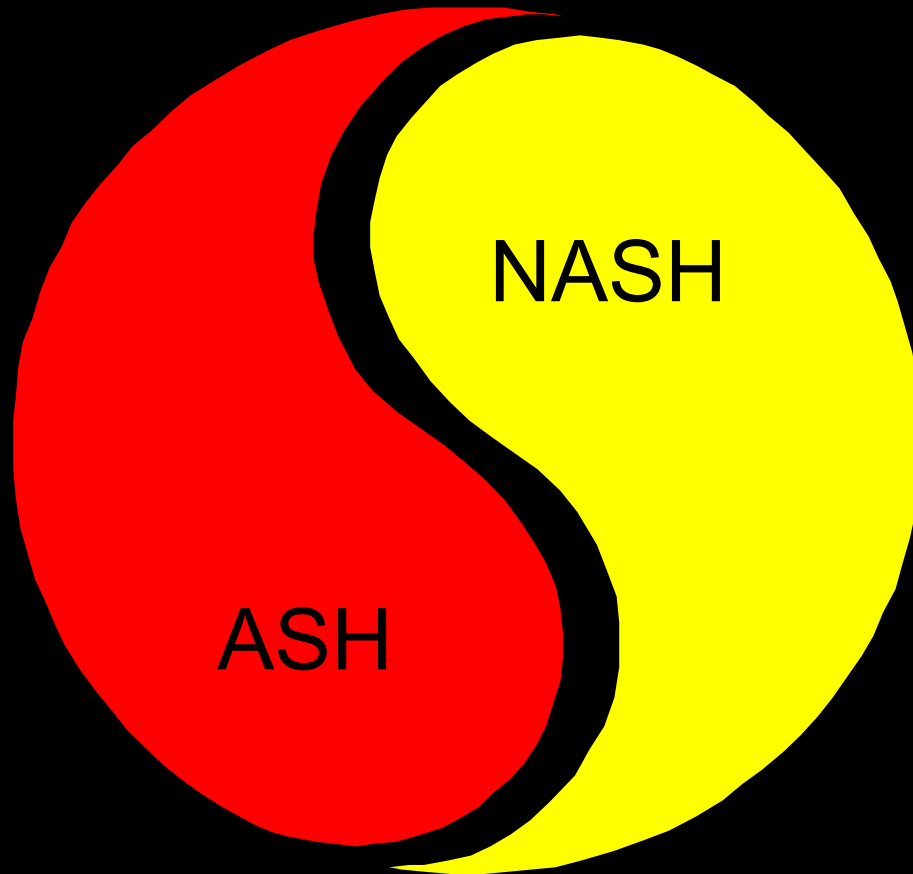
NASH?

- Ludwig 1980¹
„...Krankheit mit den klinischen und pathologischen Charakteristika einer Leberkrankheit, wie man sie üblicherweise bei der alkoholischen Leberkrankheiten sieht...
...jedoch ohne Alkoholkonsum“
- Häufigste Leberkrankheit in der Praxis²

NASH - Definition

- Analogie
 - Histomorphologischer Nachweis von Verfettung und Alkohol-ähnlichem Leberschaden
 - Unterscheidung von ASH histologisch nicht sicher möglich
- Ausschluss
 - Klinik/Labor: Ausschluss von Alkoholkonsum (0 - max. 40g(?)/Tag)
 - Klinik/Labor/Histologie: Ausschluss anderer Hepatopathien

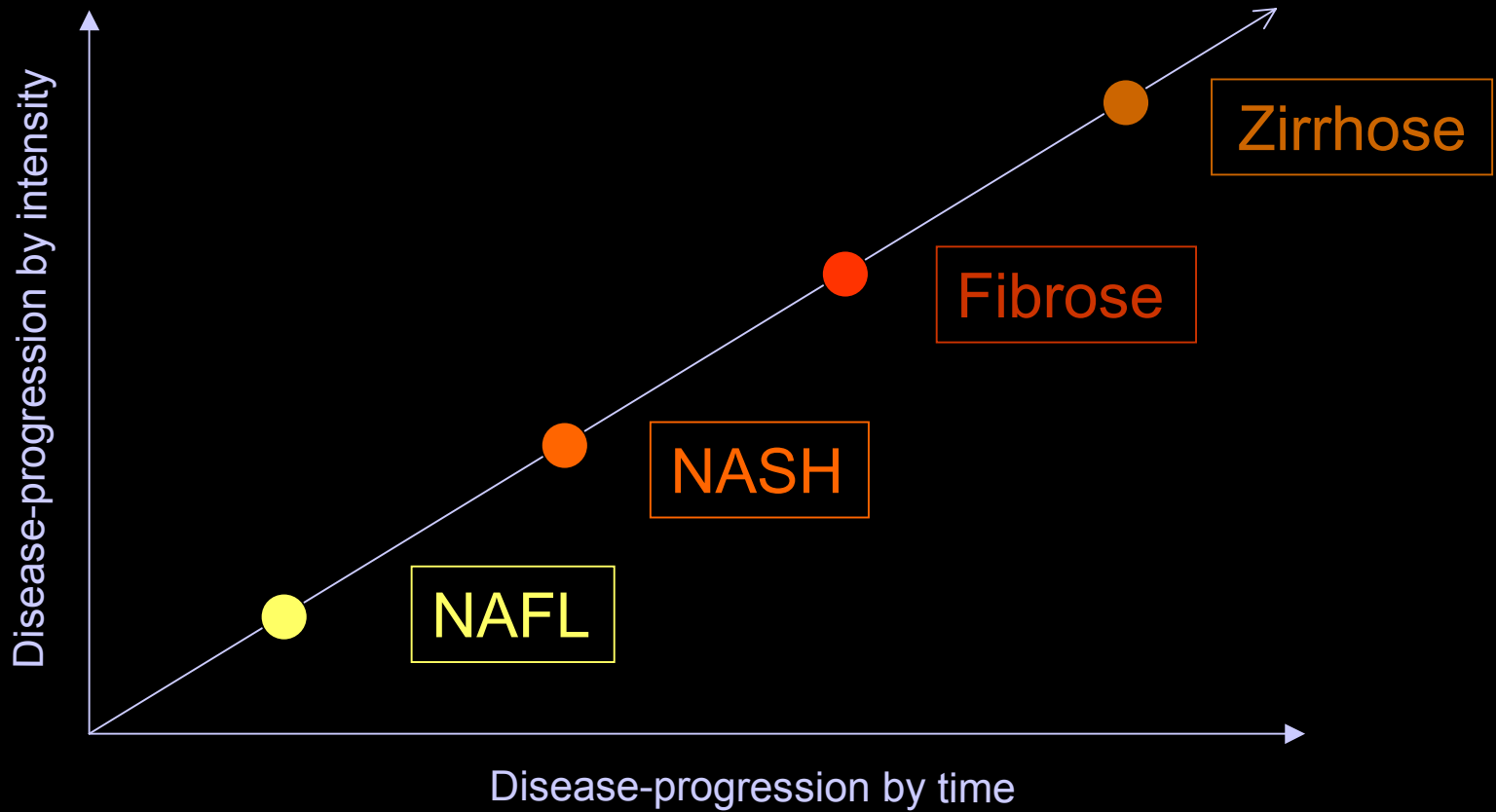
NASH - Definition



„One man's NASH is
another man's ASH“


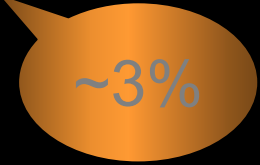
Kingham, Gut 2000

NAFLD



NAFLD

NAFLD - Prävalenz

Studie	NAFL	NASH
A. Patienten		
• Leberbiopsie		
- Propst	15 %	1.2 %
- Hulcrantz	39 %	4.8 %
• CT		
- El-Hassan	10 %	
		
B. Postmortem Analysen		
- Hilden	24 %	2.4 %
- Ground	16 %	2.1 %
C. Ultraschall-Screening		
- Nomura	23 %	
- Lonardo	22 %	
- Bellentani	16 %	

NAFLD - Klassifikation

Primäre NAFLD

- Insulin-Resistenz
 - NIDDM (36-75%)
- Adipositas (69-100%)
- Hyperlipidämie (20-81%)
- Hyperferritinämie

Sekundäre NAFLD

Sekundäre NAFLD¹

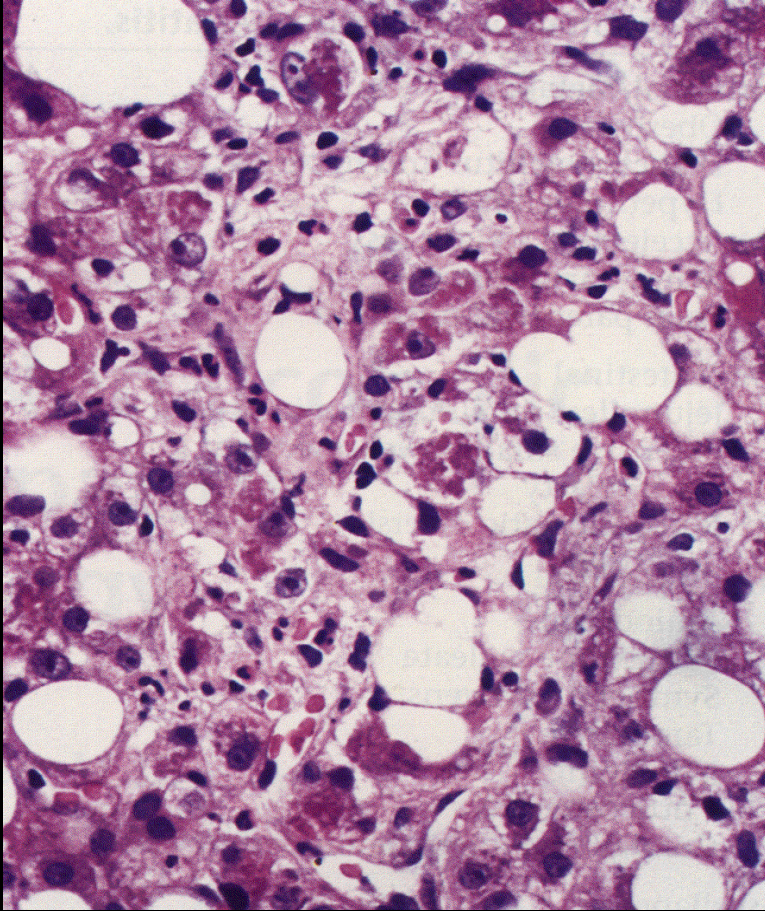
Ernährung	Medikamente	Metabolisch Genetisch	Andere
- Protein-Malnutrition	- Glucocorticoide	- Lipodystrophie	- IBD
- Hunger	- Synthetische Oestrogene	- Dys-Beta-Lipoproteinämie	- Intestinale Divertikel mit bakterieller Ueberwucherung
- Parenterale Ernährung	- Aspirin	- M. Weber-Christian	- AIDS
- Rascher Gewichtsverlust	- Calcium-Blocker	- Akute Schwangerschafts Fettleber	- Umweltgifte
- Jejuno-ilealer Bypass	- Amiodaron		- Phosphor
	- Tamoxifen		- Petrochemikalien
	- Tetrazykline		- Pilzgifte
	- Methotrexat		- Organische Lösungsmittel
	- Valproinsäure		- Bacillus cereus-Toxin
	- Cocain		

¹ Falck-Ytter et al., Sem Liver Dis 2001;21:17-26

Symptome

- Klinik
 - Keine Symptome (50-100%)
 - Oberbauchdruckgefühl rechts
 - Müdigkeit - Malaise
- Labor
 - Lebertransaminasen ↑ (ALT > AST), GGT ↑
 - (Ferritin ↑)
- Sonografie
 - Hepatomegalie/Steatose (“bright liver“) (75%)
 - Splenomegalie (25%)

Histologie



HE-Färbung

- Steatohepatitis
 - Steatosis
 - Ballonierte Hepatocyten
 - Mallory-bodies
 - Lobuläres Infiltrat (Hepatitis)

Grading¹

Steatosis

Ballooning

**Lobular
Inflammation**

**Portal
Inflammation**

Steatosis

Grade 1	<33%*	-	-	-
Grade 2	33-66%	-	-	-
Grade 3	>66%	-	-	-

Steatohepatitis

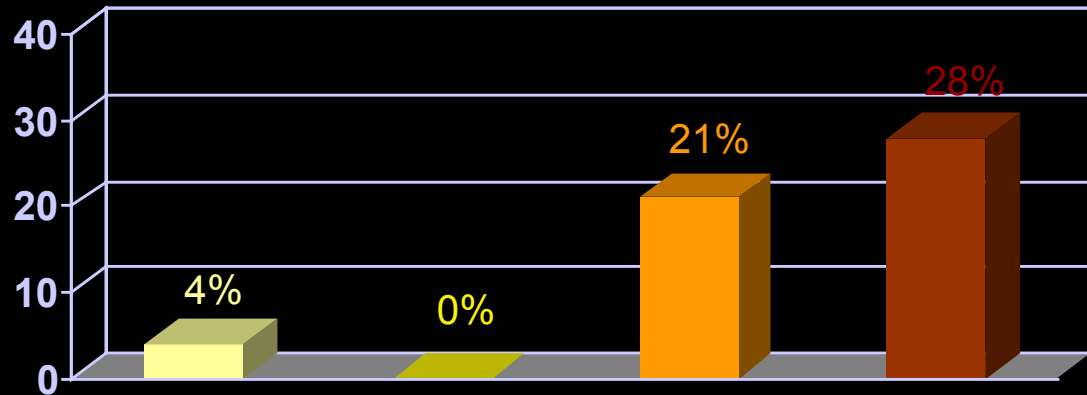
Grade 1 (Mild)	<66% Macrovesicular	Occasional zone 3	Scattered, acute	None or mild
Grade 2 (Moderate)	Any degree Mixed	Obvious zone 3	Ballooning, mild chronic	Mild to moderate
Grade 3 (Severe)	>66% Mixed	Marked zone 3	Ballooning, chronic	Mild to moderate

*Min. 5-10%

¹ Brunt et al., Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74

Histological predictors of cirrhosis¹

Type of NAFL & progression to cirrhosis
(N=132; retrospective analysis over 8.3 [+/- 5.4] years)



- Type 1 Fat alone
- Type 2 Fat + inflammation
- Type 3 Fat + ballooning degeneration (necrosis)
- Type 4 Fat + fibrosis and/or Mallory bodies

¹ Matteoni et al., Gastroenterology 1999;116:1413-1419

Staging¹

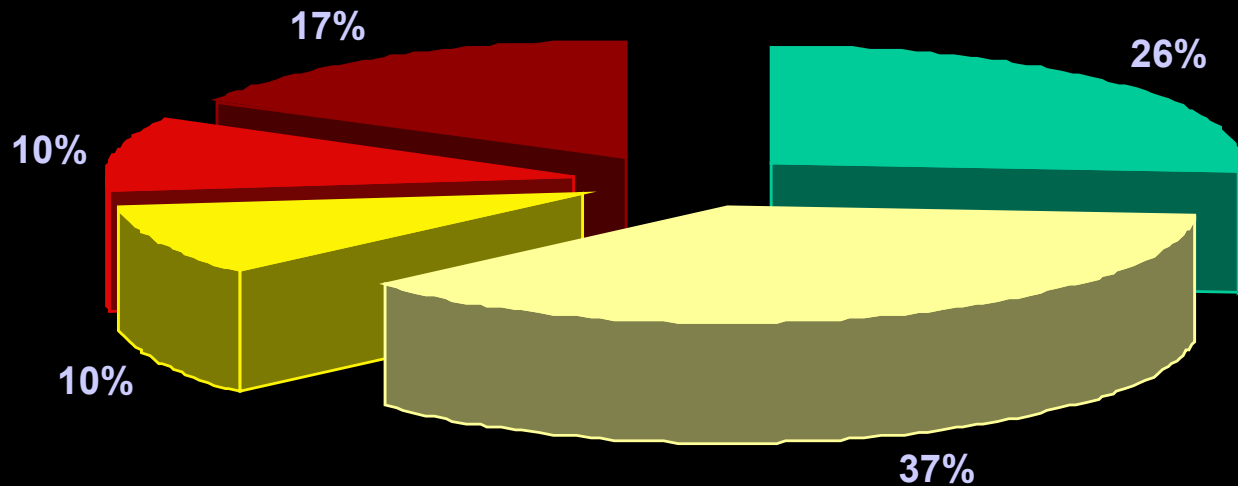
Fibrose

Stage 1	Fibrosis in zone 3 perivenular, perisinusoidal or pericellulär, focal or extensive
Stage 2	+ focal or extensive periportal fibrosis
Stage 3	+ focal or extensive bridging fibrosis
Stage 4	cirrhosis

¹ Brunt et al., Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74

Staging¹

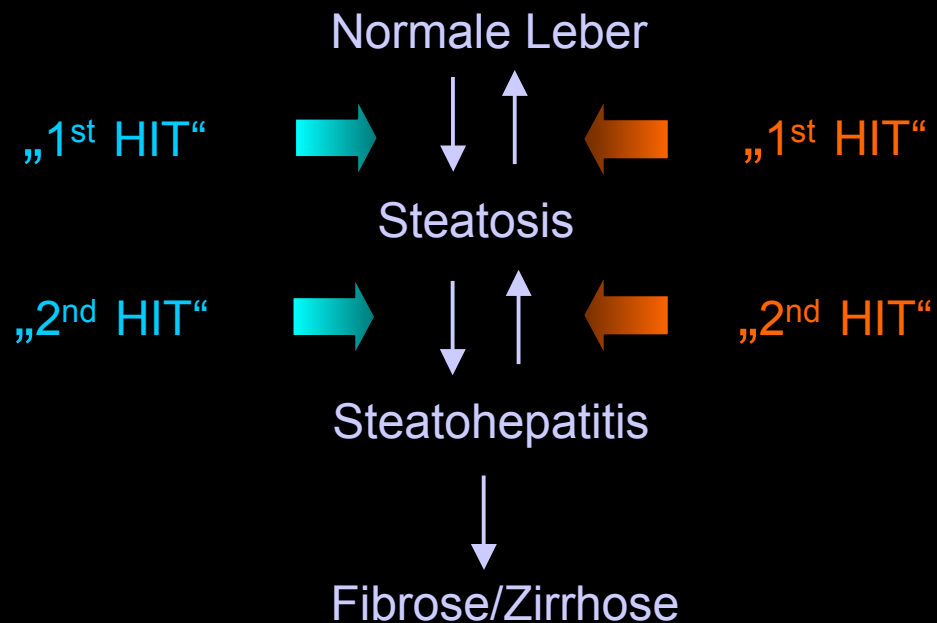
N= 144 Patienten mit NASH-Histologie



■ Normal ■ Stage 1 (Minimal) ■ Stage 2 (Moderate)
■ Stage 3 (Severe) ■ Stage 4 (Cirrhosis)

¹Angulo et al., Hepatology 1999;30:1356-62

Pathogenese¹

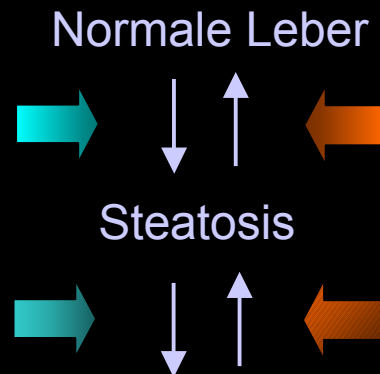


¹Adaptiert von Day et al., Gastroenterology 1998;114:842-845

2nd-HIT-Hypothese¹

Mit Alkohol

Ohne Alkohol



Steatohepatitis

Fibrose/Zirrhose

¹Adaptiert von Day et al., Gastroenterology 1998;114:842-845

„NAFLD is the liver-
manifestation of the metabolic
syndrome“

Marchesini, Diabetes 2001

Clinical predictors of fibrosis ¹

Risikofaktor	Odds Ratio (95% CI)
Alter > 45	5.6 (1.5 - 21.7)
Adipositas (BMI >30)	4.3 (1.4 - 13.8)
AST > ALT	4.3 (1.5 - 12.0)
Diabetes mellitus Typ 2	3.5 (1.2 - 9.8)

¹ Adapted from Angulo et al., Hepatology 1999;30:1356-62 in N Engl J Med 2002;346 (16)1229

Wann biopsieren?

- Diagnose-Sicherung
 - ‚therapeutic impact‘ 14-18% bei erhöhten LFT unklarer Ursache
 - ‚nice to know or need to know‘?
- Grading
 - Primär oder im Verlauf bei therapeutischen Konsequenzen
 - Prognose

Therapie

- „1st Hit“ ↓
 - Gewichtsreduktion
 - Optimale Therapie von Diabetes und Hyperlipidämie
 - Medikation überprüfen
- „2nd Hit“ ↓*
 - Tocopherol (Vit. E)
 - UDCA
 - Phlebotomie
 - Metformin
 - Troglitazone
 - Betaine
 - COX-2-Inhibitoren

Zusammenfassung NAFLD

- Häufige Krankheit
- Symptomatisch primär nur laborchemisch/sonografisch
- Abgrenzung gegenüber anderen Hepatopathien wichtig
- NASH kann zu Fibrose oder Zirrhose führen
- Sichere Diagnose nur histologisch möglich
- Biopsie mangels therapeutischer Konsequenzen und Möglichkeiten selektiv indizieren