

Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Strasse 33
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
zlabo@lehre.uni-muenster.de
erren@uni-muenster.de



Klinik von Lebererkrankungen

- Müdigkeit (häufigstes Symptom), Leistungsminderung, Reizbarkeit, Inappetenz, Oberbauchbeschwerden
- Leber vergrößert, druckschmerzhaft, konsistenzvermehrt
- Milz vergrößert (30%), ev. Leuko-/Thrombozytopenie (Hypersplenismus)
- ev. Arthralgien, Exantheme

Untersuchungsgang bei Lebererkrankungen

Anamnese

- Familien- und Eigenanamnese (Lebererkrankungen?)
- Bluttransfusionen
- Auslandsaufenthalte
- Noxen: Alkohol, Medikamente, Gifte (Umwelt, Arbeits- und Hobbybereich)

Inspektion:

- Lacklippen und -Zunge
- Palmar- und Plantarerythem, Dupuytren's Kontraktur, Weißnägel
- Gefäßspinnen (Spider naevii)
- Ikterus, Juckreiz, Kratzspuren
- Aszites, Caput medusae
- Foetor hepaticus
- Frauen: Regelstörungen, sekundäre Amenorrhoe
- Männer: Hypotrichose, Gynäkomastie, Hodenatrophie

Palpation, Sono, etc.

Laborparameter....

Laborparameter

- Zellschädigung: GPT (ALT), GOT (AST), GLDH
- Synthesemarker: PCHE, Albumin/Präalbumin, Gerinnungsfaktoren (Protrombinkomplex, Faktor V)
- Cholestasemarker: Bilirubin, AP (Isoenzyme), γ -GT, (LAP, 5-Nucleosidase)
- Entgiftung: Ammoniak (hepatische Enzephalopathie)
- Viroserologie: Hepatitis A, B, C, D, (E), EBV, CMV
- Fibrosemarker: Prokollagen III-Peptid, Transforming Growth Factor β (TGF- β), Hyaluronsäure, ...
- Autoimmunmarker: ANA, SMA, LKM, ... [AIH, PBC, PSC, (HCV)]
- Tumormarker: α 1-Fetoprotein
- Fe- + Cu-Stoffwechsel: (DD: Hämochromatose vs M. Wilson, Hepatitis vs Cholestase)
- Alkoholmissbrauch: γ -GT, Carboanhydrat-defizientes Transferrin (CDT), Blutbild (makrozytäre Anämie)
- Funktionsteste: Koller-Test, Biotransformation-Teste
- Genuntersuchungen: Hämochromatose, Wilson, Meulengracht, ...

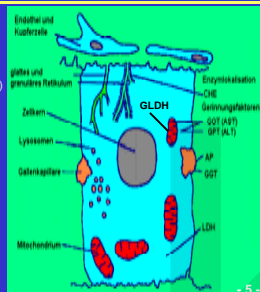
Zelluläre Topographie

Zellulärer Enzyme

- Zytoplasma: GPT, GOT (30%), LDH₅
- Mitochondrien: GOT (70%), GLDH
- Membranengebunden: AP, γ -GT, (LAP)

Sekretionsenzyme

- PCHE
- Gerinnungsfaktoren: Protrombinkomplex, Faktor V
- Albumin, Präalbumin



Leberenzyme

Enzym	Lokalisation		Organspezifisch
	Zytoplasma	Mitochondrien	
GPT (ALT)	+		ja
GOT (AST)	+ (30%)	+ (70%)	nein DD: Herzinfarkt Muskeltrauma
GLDH		+	ja
AP	Membranengebunden (intrahepatisch +, Gallengänge ++)		nein (Knochen, Plazenta)
γ -GT	membranengebunden induzierbar		ja (Niere)
PCHE	+ (RER)		ja

Basisdiagnostik für Screening auf Lebererkrankungen

GPT, γ -GT, PCHE

negativ

positiv

Bei unauffälligem Untersuchungsbefund kann eine Lebererkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden

Auch bei unauffälligem Untersuchungsbefund der Leber muss eine weitere Abklärung erfolgen

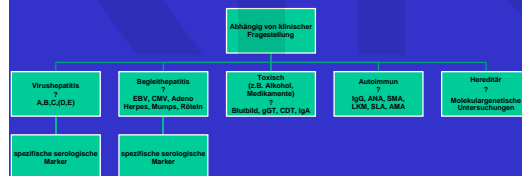
Lebererkrankung Screening Strategie

Parameter	Sensitivität (%)
GPT oder γ -GT	81
GPT, γ -GT und CHE	95
GPT, γ -GT, CHE und AP	97

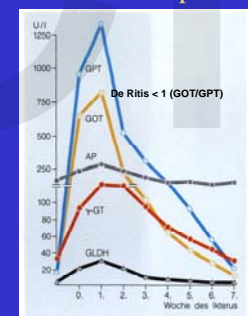
Lebererkrankungen Differentialdiagnostik (Quotientenbildung)

Quotient	Diagnose
GOT/GPT (De Ritis) < 1 > 1	Ertründungstyp Nekrostyp
GPT/GLDH < 10 > 10	Verschläbikterus Hepatozellulärer Ikterus
GOT + GPT/GLDH (Schmidt) < 20 30-40 40-50 > 50	Verschläbikterus Metastasenleber Biliäre Zirrhose, CAH Cholestatische Hepatose Akute Hepatitis Alkoholhepatitis
LDH5/LDH1,2 (HBDH) > 1,7 < 1,3	Leberparenchymschaden Hämolyse, Herzinfarkt
γ -GT/GOT > 6 < 6	Alkoholhepatitis Akute Virushepatitis

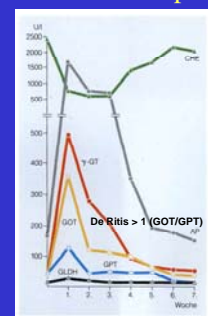
Lebererkrankungen Erweiterte Differentialdiagnostik



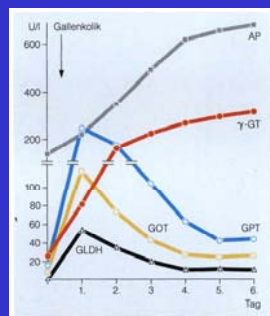
Akute Virushepatitis



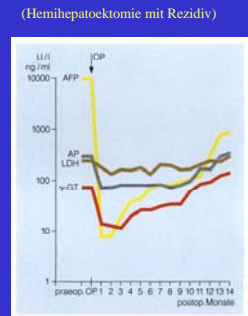
Akute Alkoholhepatitis



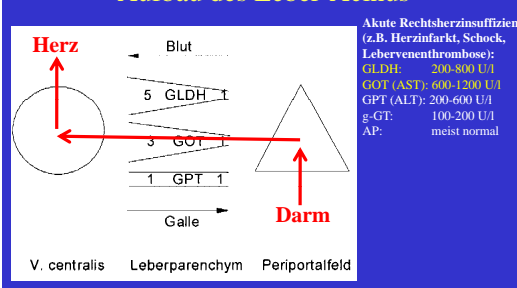
Cholestase



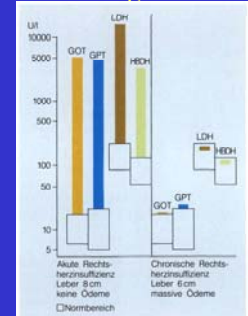
Primäres Leberzell-Carcinom (Hemihepatektomie mit Rezidiv)



Aufbau des Leber-Acinus



Stauungsleber



Autoimmunhepatitis

	ANA antinuclear antibody	SMA smooth muscle antibody	LKM1 liver kidney microsome antibody	SLA + Typ1 (3)	AMA anti-mitochondrial antibodies	ASGPt	LP	LC	p-ANCA anti-pancreatic antibody	Anti- HCV
AIH (Autoimmune Hepatitis)	+ Typ1	+ Typ1	+ Typ2	+ Typ1 (3)	(+)	(+)	-	-	+ Typ1	(-)
PBC (Primäre biliäre Cholestase)	+	(+)	-	-	+	(+)	-	?	(+)	-
PSC (Primäre sklerosierende Cholangitis)	+	-	-	-	-	-	-	?	+	-
Chron. HCV (Chronische Hepatitis C)	(+)	(+)	+	-	(+)	-	-	-	-	+

AIH: Autoimmune Hepatitis (Steroide, Azathioprin)
PBC: Primäre biliäre Cholangitis (Keine immunsuppressive Therapie, Ursodeoxycholsäure)
PSC: Primäre sklerosierende Cholangitis (Keine immunsuppressive Therapie, Ursodeoxycholsäure)
Chron. HCV: Chronische Hepatitis C

- 17 -

Schweregrad Leberzirrhose (Child A, B, C)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	leichtes Koma	Koma
Aszites	keiner	leicht	ausgeprägt
Serum Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Serum Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Serum Bilirubin bei PBC (mg/dl)	1 - 4	4 - 10	> 10
PTZ (%)	> 70	40 - 70	< 40

- 18 -

Präalbumin

- Bildung ausschließlich durch Leber
- Rasche Degradation im Serum
- Bei Synthesestörung daher rascher Abfall
- Empfindlicher Indikator:
 - Störungen der Eiweißsynthese bei Leberschaden
 - Katabolismus
 - Mangelernährung

- 19 -

Fibrosemarker

- Prokollagen III-Peptid
- Transforming Growth Factor (TGFβ)
- Hyaluronsäure
- Weitere in Evaluation

- 20 -

Ammoniak (> 100 µg/dl)

- Verlaufskontrolle hepatische Enzephalopathie
- Leberausfallkoma

Ultima ratio:

- extrakorporale Detoxikation
- Lebertransplantation (LTX)
 - Teil-LTX
 - Splitting-LTX
 - auxiliäre partielle orthotope-LTX
 - orthotope-LTX

- 21 -

Gelbsucht

- Ikterus: Haut/Sklern (Bilirubin i.S. > 2 mg/dl)
- Pseudoikterus: Farbstoffablagerungen
- Cholestase: Gallensäurestauung mit Ikterus, Pruritus und Erhöhung Cholestaseenzyme (AP, γ-GT)

- 22 -

Bilirubin Metabolismus (gesunder Proband)

- 23 -

Prähepatisch (Hämolyse)

Hämolyse-Zeichen:

- **Plausibler Anamnesen**
- **Hb↓**
- **Hb↑**
- **LDH↑**
- **KT↑**
- **Blutgerinnungszeit**
- **Blut: Indirektes Bilirubin ↑, direktes Bilirubin ↓**
- **Blut: Haptoglobin ↓, Urobilinogen ↑**
- **Harn: Bilirubin ↓, Urobilinogen ↑**
- **Urose: Proteinhämaturie**

- 24 -

Bilirubin im Serum

Ikterus	Pathophysiologie	Gesamt Bilirubin	Indirektes Bilirubin	Direktes Bilirubin	Erkrankung
Prähepatisch	Cholesterin- und Gallensäuretransport in der Leber unzureichend	↑	↑↑	∅	Hämolytische Anämie (Haptoglobin, Retikulozyten)
Hepatisch	Bilirubinverwertungsstörung der Leber	↑	↑	↑	Hepatitis (GPT, GOT)
Posthepatisch	Abflußbehinderung des direkten Bilirubins	↑	∅	↑↑	Cholestase (gGT, AP)

- 25 -

Bilirubin und Urobilinogen im Urin

Ikterus	Bilirubin	Urobilinogen
Prähepatisch	∅	↑↑
Hepatisch	↑	↑
Posthepatisch	↑↑	∅

- 26 -

Intrahepatisch

unkonjugiert = indirekt (Glukuronyltransferase):
- M. Meulengracht (5%; Fasten, Schlafentzug, Nikotinsäuretest)
- Crigler-Najar Syndrom

konjugiert = direkt (Ausscheidung):
- Dubin-Johnson-Syndrom (Protoporphyrin I)
- Rotor-Syndrom (Koproporphrin III)

- 27 -

Intrahepatisch (z.B. Hepatitis)

- 28 -

Bilirubin im Serum

Ikterus	Pathophysiologie	Gesamt Bilirubin	Indirektes Bilirubin	Direktes Bilirubin	Erkrankung
Prähepatisch	Glukuronidierungs-Kapazität der Leber unzureichend	↑	↑↑	∅	Hämolytische Anämie (Haptoglobin, Retikulozyten)
Hepatisch	Bilirubinverwertungsstörung der Leber	↑	↑	↑	Hepatitis (GPT, GOT)
Posthepatisch	Abflußbehinderung des direkten Bilirubins	↑	∅	↑↑	Cholestase (gGT, AP)

- 29 -

Bilirubin und Urobilinogen im Urin

Ikterus	Bilirubin	Urobilinogen
Prähepatisch	∅	↑↑
Hepatisch	↑	↑
Posthepatisch	↑↑	∅

- 30 -

Posthepatisch (Cholestase)

- 31 -

Pankreasdiagnostik

- Ischämie/Nekrose: Lipase (akut: > 3x, chronisch: häufig nicht erhöht)
- Amylase (auch Urin), Pankreas-Isoamylase, cave: Makroamylase (Serum vs Urin), hereditäre Hyperamylasämie, Niereninsuffizienz
- Entzündung/Nekrose: CRP, Leukozyten, LDH
- Cholestase: γ GT, AP, direktes Bilirubin (Obstruktion)
- Ätiologie: Triglyceride, Calcium (Ätiologie, Prognose), Parathormon
- Komplikationen: Glucose, Insulin, C-Peptid
- Tumormarker: CA 19-9

Funktionsteste:

- Direkt:
 - (Sekretin-Pankreozymin-Test; zu aufwendig)
- Indirekt:
 - (Fluorescein-Dilaurat-Test; Problem: Maldigestion, Leber- und Niereninsuffizienz)
 - Chymotrypsin (Präparate absetzen) oder Elastase-1 im Stuhl

- 32 -