

Erhöhte Leberwerte

Axel Holstege

Erhöhte Leberwerte sind ein häufiger klinischer Befund, der bei symptomatischen Patienten, aber auch als symptomloser Zufallsbefund auftreten kann. Der vorliegende Beitrag erläutert, wie das Muster bestimmter pathologisch veränderter Leberwerte bereits eine erste differenzialdiagnostische Eingliederung ermöglicht und in welchen Fällen eine weiterführende Diagnostik notwendig ist.

Diagnostik und Ätiologie

Welche Laborparameter sind primär sinnvoll und welche Informationen liefern sie?

Laborchemische Parameter | Zum Nachweis einer Lebererkrankung eignen sich zwei Gruppen von Serumenzymen:

- ▶ Parameter der hepatozellulären Integrität sind bei vorwiegender Schädigung des Hepatozyten verändert. Hierzu gehören die Transaminasen
 - ▶ GOT (Glutamat-Oxalazetat-Transaminase; (AST) Aspartataminotransferase) und
 - ▶ GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase; (ALT) Alaninaminotransferase)
- ▶ Cholestaseenzyme zeigen eine Galleabfluss-Störung an:
 - ▶ γ -GT (γ -Glutamyltranspeptidase) und
 - ▶ AP (alkalische Phosphatase)

Anhand dieser Serumenzyme ist eine differenzialdiagnostische Einteilung in drei verschiedene Entitäten von Lebererkrankungen möglich (▶ **Tab. 1**).

Physiologische Leberwerterhöhung | Erhöhte Werte für die AP finden sich aber auch unabhängig von einer Lebererkrankung. Physiologische Ursachen für eine AP-Erhöhung sind das Knochenwachstum (Knochen-AP) oder eine Schwangerschaft (plazentäre AP). Eine isolierte GOT-Erhöhung ohne Krankheitswert ist gelegentlich auf das Vorliegen eines klinisch unbedeutenden Makroenzym zurückzuführen.

Extrahepatische Ursachen | Transaminasenerhöhungen kommen bei vielen extrahepatischen Erkrankungen vor, z.B. nach einem Herzinfarkt oder bei Muskelerkrankungen. Die Freisetzung der Transaminasen erfolgt dabei aus den erkrankten extrahepatischen Geweben. Die Leber kann aber auch das Zielorgan eines systemischen Krankheitsgeschehens mit Schädigung der Hepatozyten sein. Eine solche Mitreaktion der Leber findet sich bei

- ▶ Autoimmunerkrankungen (Sarkoidose, Still-Syndrom, Polymyalgia rheumatica oder systemischer Lupus erythematodes)
- ▶ Hypoxie (kardiale oder pulmonale Genese)
- ▶ Stoffwechselerkrankungen (Amyloidose, Porphyrrie, Glykogenosen, α 1-Antitrypsinmangel)
- ▶ bakteriellen Infektionen (Tuberkulose, Brucellose, Leptospirose)
- ▶ Virusinfektionen („Begleithepatitis“ bei CMV oder EBV-Infektionen) [2].

Vorhersagewert der Transaminasen | Der positiv prädiktive Wert für das Vorliegen einer Lebererkrankung bei einer Erhöhung der GOT und GPT im Serum liegt bei einer a priori Wahrscheinlichkeit von 8% bei nur 33% [3]. Der negativ prädiktive Wert für eine Lebererkrankung bei normalen Transaminasen liegt bei 98%.

Bestimmungen der Transaminasen sind eher zum Ausschluss als zum Nachweis einer Lebererkrankung geeignet.

Tab. 1 Leberwerte und differenzialdiagnostische Abklärung [1].

	GOT	GPT	Gamma-GT	AP	Differenzialdiagnose
Hepatozellulärer Schaden	↑ ↑	↑ ↑	↑	(↑)	Virale Hepatitiden Autoimmune Hepatitis Metabolische Störungen etc.
Cholestase	↑	↑	↑ ↑	↑ ↑	Intrahepatische Cholestase Extrahepatische Cholestase
Toxisch / Infiltration	↑	(↑)	↑ ↑	↑	Alkohol Tumor NASH

Trotz dieser Einschränkungen sind die GOT und insbesondere die GPT einfache und gute diagnostische Hilfsmittel. Natürlich dürfen erhöhte Leberwerte immer nur im Zusammenhang mit einer Anamnese und körperlichen Untersuchung bewertet werden.

Weiterführende Diagnostik – Bildgebung | Sind die Leberenzyme pathologisch verändert, ist der nächste Schritt die Klärung der zugrundeliegenden Ätiologie. Entsprechend den drei Mustern von Leberwerterhöhungen (► **Tab. 1**) sollten zunächst die Lebererkrankungen innerhalb dieser Gruppen durch weitere spezifische Laborparameter und eine Sonografie des Abdomens abgeklärt werden.

Die Bildgebung der ersten Wahl zur Klärung einer diffusen Lebererkrankung ist die Sonografie und auf keinen Fall eine Computer- oder Kernspintomografie.

Einschätzung von Schweregrad und Leberfunktion

Höhe der Transaminasen selten aussagekräftig | Neben der Ätiologie ist auch die Einschätzung des Schweregrades und damit der Prognose der Lebererkrankung wichtig. Die Höhe des Transaminasenanstiegs lässt nur selten einen sicheren Rückschluss auf das Ausmaß der Leberfunktionsstörung zu. Lediglich sehr hohe Werte können ein akutes Leberversagen anzeigen. Sehr niedrige Aktivitäten der AP finden sich dagegen beim Leberversagen im Rahmen eines Morbus Wilson [4].

De-Ritis-Quotient | Bei chronischem Leberversagen im Rahmen einer fortgeschrittenen Leberfibrose oder Zirrhose zeigen sich normale oder nur gering erhöhte Transaminasen. Der Quotient von GOT durch GPT (De-Ritis-Quotient) ist bei einer Leberzirrhose oft über 1 [5].

Lebersyntheseparameter | Zur Einschätzung der Einschränkung der Leberfunktion bei einer Leberzirrhose werden Lebersyntheseparameter wie Albumin, Gerinnungsfaktoren (Faktor V, Quick-Wert) oder die Cholinesterase im Serum gemessen. Hilfreich ist darüber hinaus das konjugierte Bilirubin im Serum. Es spiegelt das Ausmaß der gestörten exkretorischen Kapazität der Leber wider. Drei dieser Laborwerte sind Bestandteil der Child-Pugh-Klassifikation, die eine Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad erlaubt. Es gibt eine Vielzahl weiterer Scores, die z.T. spezifisch für bestimmte Lebererkrankungen entwickelt wurden [6]. In der Eiweißelektrophorese zeigen Patienten mit Leberzirrhose einen breiten und hohen Peak für die γ -Globuline als Ausdruck einer verminderten hepatischen Clearance von enteralen Antigenen mit entsprechender gesteigerter Antikörperbildung [7].

Erkrankungen mit vorwiegender Transaminasenerhöhung

Differenzialdiagnostisch kommen für Transaminasenerhöhungen infektiöse, toxische, ischämische, autoimmune oder metabolische Ursachen in Frage.

Virale Hepatitiden | Anamnestische Hinweise auf eine vorliegende virale Hepatitis sind:

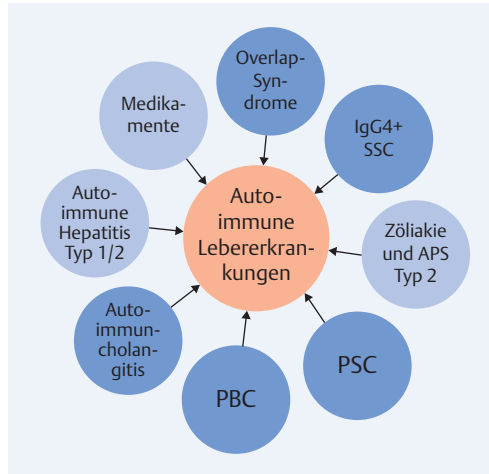
- Auslandsaufenthalt
- sexueller Kontakt mit einer möglicherweise infizierten Person
- Drogenabusus

Zum Screening („primäre Diagnostik“) werden anti-HAV IgG/IgM, HBsAg, anti-HBc und anti-HCV bestimmt (► **Tab. 2**). Eine Hepatitis D ist nur bei Nachweis des HBsAg möglich und nur dann weiter abzuklären.

Tab. 2 Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf virale Hepatitis.

Virus	Primärdiagnostik	Positiver Nachweis: Interpretation	Sekundäre Diagnostik	Positiver Nachweis: Interpretation
HAV	Anti-HAV IgG u. IgM	Akute oder ausgeheilte Infektion, Z. n. Impfung	Anti-HAV IgM	Akute Infektion
HBV	HBsAg anti-HBc	Akute oder chron. HBV Kontakt mit HBV	HBV-DNA HBeAg anti-HBe anti-HBs	Infektiosität, niedrig oder hochreplikative HBV HBeAg positive HBV (Verlaufskontrolle unter Therapie) HBeAg negat. HBV Serokonversion Immunität durch Impfung oder ausgeheilte HBV
HCV	anti-HCV	Kontakt mit HCV (aktive oder ausgeheilte Infektion)	HCV-RNA Genotyp	Infektiosität, Therapiedauer Notwendig zur Festlegung der Therapie
HDV	anti-HDV IgG u. IgM; (nur wenn HBsAg positiv)	Akute oder chronische HDV-Infektion	HDV-RNA	Infektiosität
HEV	anti-HEV	Akute oder ausgeheilte HEV-Infektion	HEV-RNA	Infektiosität

Abb. 1 Spektrum der autoimmunen Lebererkrankungen. Die hellblau gefärbten Kreisflächen geben autoimmune Erkrankungen mit vorwiegender Erhöhung von GPT und GOT wieder, während die dunkelblauen Felder autoimmune cholestatische Lebererkrankungen mit vorwiegender Erhöhung von γ -GT und AP widerspiegeln (APS: autoimmunes polyglanduläres Syndrom).



Sind diese Parameter negativ, sollte auch an eine in Deutschland erworbene Hepatitis E gedacht werden. Die Übertragung kann in unseren Breiten durch den Konsum von rohem oder nicht ausreichend gekochtem Fleisch (Wild, Schwein) erworben werden [8]. Weitergehende Untersuchungen („sekundäre Diagnostik“) wie die Bestimmung des Genotyps oder der Viruslast bei Hepatitis B oder C sind nur zur Beurteilung der Infektiosität oder vor geplanter Therapie erforderlich. Bei Symptomen eines grippalen Infektes sollte an eine Begleithepatitis bei EBV-, CMV-, Adenovirenbefall oder weiteren Infektionen gedacht und eine serologische Abklärung eingeleitet werden [2].

Autoimmunhepatitis (AIH) | Insbesondere bei jungen Patientinnen muss bei vorwiegender Erhöhung der Transaminasen im Serum an eine AIH vom Typ 1 oder 2 gedacht werden. Beweisend ist das gleichzeitige Vorliegen der folgenden Kriterien:

- ▶ Nachweis von Autoantikörpern (ANA, antinukleäre Antikörper; ASMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur)
- ▶ Erhöhung der γ -Globuline
- ▶ Ausschluss einer viralen Genese
- ▶ passende Histologie

LKM-Antikörper (Leber-Nieren-Mikrosomen-Antikörper) oder SLA/LP-Antikörper (lösliches Leberantigen-/Leber-Pankreas-Antigen-Antikörper) finden sich bei 6% bzw. 10–30% der Erwachsenen mit einer AIH Typ 2 und sollten erst bestimmt werden, wenn die häufigeren Autoantikörper (ANA, ASMA) negativ sind [9]. Eine Übersicht zu den hepatitischen und cholestatischen autoimmunen Lebererkrankungen gibt ▶ **Abb. 1**.

Eine Kombination aus erhöhten Transaminasen und AIH findet man auch bei Zöliakie. Daher sollte die Bestimmung der Gewebstransglutaminase-Antikörper vom IgG- und IgA-Typ auch bei Patienten ohne typische klinische Zeichen einer Zöliakie erfolgen.

Primäre Hämochromatose | Genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen sind in seltenen Fällen Auslöser für eine Lebererkrankung. Die Familienanamnese ist sehr wichtig, um Hinweise auf die erbliche Genese zu erhalten. Bei klinischem Verdacht auf eine primäre Hämochromatose (Transaminasenerhöhung, „Bronze“-Diabetes, Hautpigmentierung, etc.) erfolgen folgende serologische Screening-Untersuchungen:

- ▶ Eisen (Fe)
- ▶ Transferrin (TF)
- ▶ Transferrinsättigung ($= \text{Fe} / \text{TF} \times 70,9$)
- ▶ Ferritin [10].

Ansonsten gilt der von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) vorgeschlagene Algorithmus (▶ **Abb. 2**). Andere zu einer Hämochromatose führende genetische Störungen sind sehr selten (Typ 2a: mutiertes Hämajuvelin, Typ 2b: mutiertes Hpcidin, Typ 3: mutiertes TFR2, Typ 4: mutiertes Ferroportin-1). Sie sollten nicht primär untersucht werden [12]. Eine kürzliche Metaanalyse zeigte, dass eine Eisenüberladung durch eine MR-Untersuchung zwar ausgeschlossen werden kann, dieses Verfahren aber nicht geeignet ist, Patienten mit einer Eisenüberladung sicher zu identifizieren. Aus diesem Grunde sollte auf dieses kostenintensive Verfahren in der Routinediagnostik verzichtet werden [13].

Cave Es ist zu beachten, dass erhöhte Eisenparameter auch bei Alkoholexposition und nicht alkoholischer Fettleber zu beobachten sind [11]. Eine Untersuchung auf Mutationen des HFE-Gens sollte daher erst dann erfolgen, wenn diese Ursachen ausgeschlossen wurden.

Morbus Wilson | Im Gegensatz zur Hämochromatose entsteht der M. Wilson durch eine Vielzahl verschiedener Mutationen im P-Typ Adenosin Triphosphatase Gen (ATP7B). Dieses Gen kodiert ein membranständiges Enzym, das den Transport von Kupfer durch Zellmembranen vermittelt [14]. Je nach Mutation treten unterschiedlich ausgeprägte Fehlfunktionen dieses Enzyms auf. Es resultieren Kupferablagerungen in vielen Geweben mit entsprechend variablen Befunden und Symptomen:

- ▶ neurologische und psychiatrische Symptome
- ▶ Augensymptome (Kayser-Fleischer-Kornealring, Sonnenblumenkatarakt)
- ▶ renale Störungen
- ▶ Hämolyse
- ▶ Fettleber und Zirrhose.

Die jeweils vorliegende Mutation lässt jedoch keine Rückschlüsse auf den Phänotyp zu. Folgende diagnostische Methoden sind zielführend:

- ▶ Ein extrem niedriger Coeruloplasminspiegel ($< 5 \text{ mg/dl}$) ist ein starker Hinweis auf diese Diagnose. Gering erniedrigte Werte bedürfen einer weiteren Abklärung. Normale Konzentrationen von Coeruloplasmin schließen einen M. Wilson jedoch nicht aus.

- ▶ Die Bestimmung des Kupfergehaltes im 24-Stunden-Urin sollte stets bei Verdacht auf diese Erkrankung erfolgen (typischerweise $>100\mu\text{g}$ bei symptomatischen Patienten) [14]. Auch niedrigere Werte ($>40\mu\text{g}$) müssen als Hinweis auf einen M. Wilson angesehen werden.
- ▶ Der Kupfergehalt in der Leber liefert wichtige diagnostische Informationen. Ein Wert $<40-50\mu\text{g/g}$ Lebertrockengewicht schließt beim unbehandelten Patienten einen M. Wilson aus, während ein Wert von $>250\mu\text{g/g}$ Lebertrockengewicht praktisch immer diagnostisch ist.
- ▶ Eine Mutationsbestimmung ist prinzipiell möglich, sollte aber nur durchgeführt werden, wenn die Diagnose nicht anderweitig eindeutig festzulegen ist. Die Genanalyse erleichtert auch Screeninguntersuchungen von Angehörigen 1. Grades [14].

Arzneimittelschäden | Ursache für eine Transaminasenerhöhung kann auch eine medikamentös-toxische Leberschädigung sein [15, 16]. Medikamente können nicht nur ein rein hepatitisches Bild sondern auch cholestatische Lebererkrankungen auslösen. Jeweils typische Laborkonstellationen zeigt ▶ **Tab. 3**.

Entscheidend ist die sorgfältige Medikamentenanamnese, die auch Fragen nach Homöopathika, kürzlicher Spritzen-therapie, Drogen, Vitaminen oder Konsum von bestimmten Teesorten (Buschtees) umfassen muss.

Hilfreich für die Diagnose ist, wenn ein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zwischen Einnahme des Medikamentes und dem Auftreten des Transaminasenanstiegs hergestellt werden kann. Extrahepatische Symptome wie ein neu aufgetretener Hautausschlag oder eine Eosinophilie unterstützen den Verdacht auf einen hepatischen Arzneimittelschaden. Im Zweifel ist ein Auslassversuch des Medikamentes durchzuführen, was zu einer raschen Besserung der Leberwerte führen sollte. Die Diagnose einer medikamentös-toxischen Leberschädigung setzt den Ausschluss einer anderen Lebererkrankung voraus [15]. Hilfreich ist die Internetseite <http://livertox.nih.gov/>, die Informationen zu über 650 Arzneimitteln und Leberschäden gibt.

Hypoxische und vaskulär bedingte Schäden | Ein Anstieg der Transaminasen kann auch auf eine ischämische Schädigung der Leber zurückgeführt werden. Ursachen hierfür sind:

- ▶ eine schlechte Oxygenierung des Blutes z. B. im Rahmen einer Lungenerkrankung [17]
 - ▶ Rechtsherzinsuffizienz
 - ▶ Blutdruckeinbruch mit Schockzeichen
- Sehr selten ist das Budd-Chiari Syndrom mit Verschluss der Lebervenen. Auslöser ist in diesem Fall

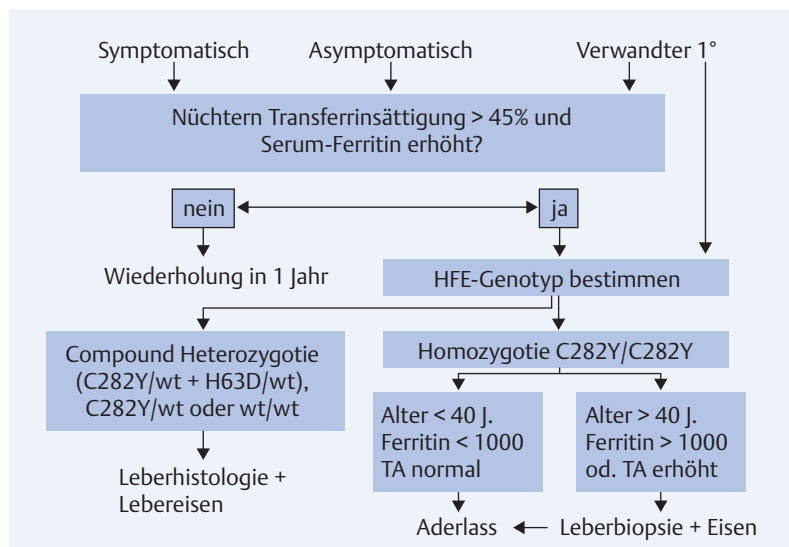


Abb. 2 Algorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf eine Hämochromatose. (Asymptomatisch = Gruppe von Patienten mit dem Zufallsbefund erhöhter Transaminasen).

häufig ein myeloproliferatives Syndrom, das durch eine Mutationsanalyse des JAK2- Gens nachgewiesen werden kann [18]. Eine Zirkulationsstörung im Bereich der Lebersinusoiden (sinusoidales Obstruktionsyndrom, SOS) tritt gelegentlich nach einer Chemotherapie auf. Charakteristische Symptome sind eine Gewichtszunahme mit und ohne Aszites, ein hepatisch bedingter Schmerz im rechten Oberbauch und eine Lebervergrößerung mit Ikterus [19]. Die Diagnosestellung erfolgt durch eine Messung des Lebervenenverschlussdrucks mit Hilfe eines Ballonkatheters ($>10\text{ mm Hg}$) oder eine Histologie aus der Leber.

Metabolische Störungen | Eine hyperkalorische Ernährung über wenige Tage oder Wochen (akute nicht-alkoholische Fettleber, NASH) [20] oder eine schlechte Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus Typ 1 (glykogene Hepatopathie) [21] können einen deutlichen Transaminasenanstieg verursachen.

Alpha1-Antitrypsinmangel | Ein Alpha1-Antitrypsinmangel ist eine seltene Ursache für eine chronische Lebererkrankung im Erwachsenenalter. Erniedrigte Werte für Alpha1-Antitrypsin können entweder über eine direkte Bestimmung des Serumspiegels oder bei fehlendem Peak im Bereich der Alpha1-Globulinbande in der Eiweißelektrophorese nachgewiesen werden (▶ **Abb. 3**). Die Diagnose wird bei niedrigen Werten über die elektrophoretische Bestimmung des Phänotyps (PiZZ) gesichert.

Tab. 3 Laborchemische Konstellationen durch Arzneimittelschäden.

hepatitisch	GPT $>2 \times$ oberen Normwert
	GPT / AP >5 ; jeweils Mehrfaches des oberen Normwertes
cholestatisch	AP $>2 \times$ oberen Normwert
	GPT / AP <2

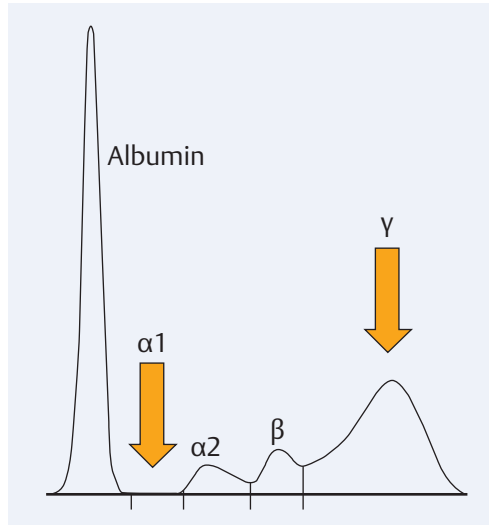


Abb. 3 Eiweißelektrophorese bei alpha-1 Antitrypsinmangel und Leberzirrhose. Der alpha-1 Globulin Peak fehlt. Die y-Globuline sind bei vorhandener Leberzirrhose deutlich vermehrt.

Erkrankungen mit Anstieg der Cholestaseenzyme

Liegen erhöhte Cholestaseenzyme vor, ist der nächste Schritt die Unterscheidung zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase (► **Tab. 1**). Hierzu reicht zumeist eine Sonografie von Leber und Gallenwegen aus (► **Abb. 4**). Danach ist eine weitere differenzialdiagnostische Unterteilung möglich:

Erkrankungen ohne Erweiterung der Gallenwege

Primär-biliäre Cholangitis | Die primär biliäre Cholangitis (PBC) hieß bis vor kurzem noch primär biliäre Zirrhose. Da aber nicht immer eine Zirrhose bei dieser Erkrankung vorliegt, erfolgte der noch nicht generell akzeptierte aber logische Vorschlag zur Änderung des Namens [22]. 90% der Betroffenen sind Frauen, die oft unter weiteren extrahepatischen Autoimmunerkrankungen leiden. Laborchemisch findet sich neben der Erhöhung der Cholestaseenzyme ein Anstieg von IgM. Da die entzündliche Zerstörung der Gallenwege im Bereich der Portalfelder die Ausscheidung gallepflichtiger Substanzen behindert, ist auch das Serumcholesterin erhöht. Die autoimmune Genese der Erkrankung wird durch das Vorhandensein von Autoantikörpern unterstrichen:

- ▶ Antimitochondriale Antikörper vom Subtyp 2 (AMA) oder
- ▶ PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (Antikörper gegen ein 210kD Protein (gp210) oder 100kD Protein (sp100)) [23].

Die PBC-spezifischen ANAs helfen jedoch nur bei bis zu 30% der AMA-negativen Patienten zur Diagnosestellung und sollten nur bei diesen unklaren Fällen eingesetzt werden. Eine Biopsie ist nur

notwendig, wenn die spezifischen Autoantikörper nicht nachweisbar sind oder ein Overlapsyndrom mit z. B. einer AIH vorliegen könnte.

Primär sklerosierende Cholangitis | Von der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) sind hauptsächlich Männer betroffen (Verhältnis 2:1 zu Frauen). Die Erkrankung ist in 70% der Fälle mit einer Colitis ulcerosa assoziiert und fällt durch einen Anstieg der Cholestaseenzyme auf. Die Sicherung der Diagnose erfolgt primär durch eine MRCP oder bei weiterhin bestehender Unklarheit mittels ERCP. Hiermit können die typischen Aufweitungen und Stenosierungen der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege nachgewiesen werden. Die Histologie sichert die Diagnose nur bei ca. 30% der Patienten, die dann zumeist an einer Sonderform, der „small-duct PSC“, leiden. Die pANCA sind Autoantikörper, die zur Sicherung der Diagnose einer PSC wenig hilfreich sind, da sie zu wenig spezifisch und sensitiv sind [24].

Sekundär sklerosierende Cholangitis/IgG4-assoziierte Cholangitis | Wichtig ist die Abgrenzung einer IgG4-assoziierten Cholangitis von einer PSC, da bei dieser Erkrankung die Gallengangsveränderungen im Gegensatz zur PSC unter einer immunsuppressiven Therapie vollständig reversibel sind [25].

Dies gelingt mit der Bestimmung der HISORT Kriterien:

- ▶ Histologie Gewinnung
 - ▶ Bildgebung
 - ▶ IgG4 und ggf. Quotient von IgG4/IgG1 [26]
 - ▶ Nachweis weiterer Organbeteiligungen
 - ▶ Nachweis des Ansprechens auf Kortikosteroide
- HISORT ist die Abkürzung für Histology, Imaging, Serology, other Organ Involvement, Response to Steroid Treatment [25, 27].

Bei der IgG4-assoziierten Cholangitis sind die Gallengangsveränderungen im Gegensatz zur PSC unter einer immunsuppressiven Therapie vollständig reversibel.

IgG4-Spiegel im Serum von >2,8 bis <5,6 g/l und von >5,6 g/l besitzen einen positiv prädiktiven Wert (PPW) von 74% bzw. 100% für eine Ig4-assoziierte Cholangitis. Bei niedrigeren Werten erlaubt ein IgG4/IgG1 Quotient von >0,24 eine weitere Absicherung dieser Diagnose mit einem PPW von 55% [26].

Störungen der Transporter der kanalikulären Membran | Bei 34% der erwachsenen Patienten mit ungeklärter Erhöhung der Cholestaseenzyme konnten heterozygote Mutationen des Gens ABCB4 nachgewiesen werden [28]. Dieses Gen kodiert einen ATP-abhängigen Transporter von Phospholipiden (MDR3) im Bereich der kanalikulären Membran der Hepatozyten. Die immunhistologische Untersu-

chung auf MDR3 zeigt eine fehlende oder reduzierte Anfärbung bei allen Patienten mit Nachweis von ABCB4-Mutationen. Im Bereich der kanalikulären Membranen gibt es neben MDR3 viele weitere Transporter [29], die als Ursache für chronisch cholestatische Lebererkrankungen in Frage kommen. Auch Medikamente können über eine Hemmung dieser ATP-abhängigen Transporter eine cholestatische Arzneimittelschädigung auslösen. Immunhistologische Untersuchungen auf Mutationen kanalikulärer Transporter an Lebergewebsproben sind leider nur für einzelne Transporter verfügbar und nur in wenigen Speziallabors möglich. Ein vermutlich Zytokin-vermittelter paraneoplastischer Anstieg der Cholestaseenzyme z. B. bei einem Nierenzellkarzinom (Stauffer Syndrom) ist selten [30].

Erkrankungen mit Erweiterung der Gallenwege

Symptomatik | Bei diesen Patienten liegt ein Abflusshindernis im Bereich der großen Gallenwege vor. Klinisch finden sich:

- ▶ ein Ikterus von Haut oder Skleren
- ▶ ein dunkler Urin
- ▶ ein heller acholischer Stuhl

Schmerzhafter Ikterus | Bei einer Choledocholithiasis kommt es zu Schmerzen im Epigastrium oder im rechten oberen Quadranten des Abdomens mit Ausstrahlung in den Rücken (Gallekoliken), mit einer Persistenz von mindestens 15 Minuten [31], ggf. verbunden mit Übelkeit und Erbrechen. Der nächste diagnostische Schritt ist bei nicht ganz sicherer Diagnose eine kernspintomografische Darstellung der Gallenwege (MRCP) (▶ **Abb. 5**) oder eine Endosonografie. Ansonsten erfolgt sofort als therapeutische Maßnahme eine ERCP zur Steinentfernung.

Fieber, abdominelle Schmerzen und Ikterus weisen auf eine komplizierende Entzündung der Gallenwege (Charcotsche Trias) hin [32]. Die akute Cholangitis ist ein lebensbedrohlicher Notfall.

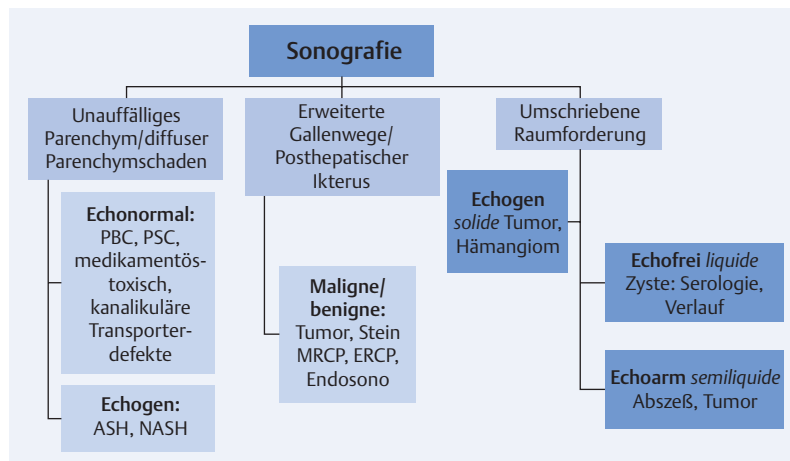


Abb. 4 Differentialdiagnostische sonografische Weichenstellung bei Erhöhung der Cholestaseenzyme (γ -GT +/- AP).

Schmerzloser Ikterus | Hier liegt meist eine maligne Genese der laborchemischen Cholestasekonstellation vor. Klinisch kann eine schmerzlose, prall elastische Gallenblase getastet werden (Courvoisiersches Zeichen) wenn die Stenosierung des Gallengangs distal der Einmündung des Ductus cysticus liegt. Häufigste Ursachen sind ein Pankreaskopfkarzinom, Gallengangskarzinom oder periampulläres Karzinom. In diesen Fällen ist die primäre Bildgebung eine Ultraschalluntersuchung.

Erkrankungen mit im Vordergrund stehender γ -GT-Erhöhung

Eine isolierte Erhöhung der γ -GT findet sich bei toxischen oder infiltrativen Erkrankungen der Leber. Der Ultraschall erlaubt dabei die Differenzierung zwischen Verfettung oder umschriebenen Raumforderungen.

Nicht alkoholische Fettleber (NAFLD) und Steatohepatitis (NASH) | Risikofaktoren für eine NAFLD oder NASH sind

- ▶ insbesondere die Komponenten des metabolischen Syndroms: Adipositas, Hypertriglyzeridämie und Diabetes mellitus
- ▶ Medikamente

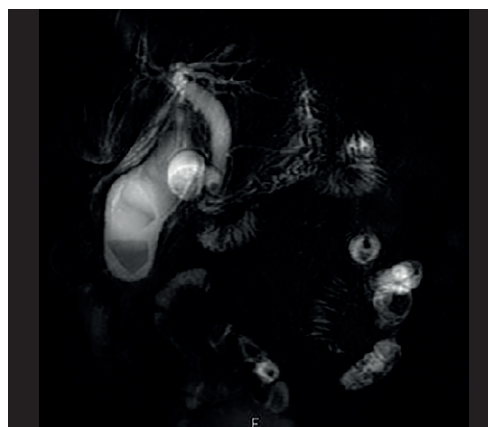


Abb. 5 Choledocholithiasis, Cholezystolithiasis und Cholezystitis (freie Flüssigkeit im Gallenblasenbett) im kernspintomografischen Bild (MRCP).



Prof. Dr. med. Axel Holstege
war Chefarzt der
Medizinischen Klinik 1 am
Klinikum Landshut.
axel.holstege@t-online.de

- ▶ endokrine Störungen
- ▶ genetische Polymorphismen des Lipidstoffwechsels.

Neben einer isoliert erhöhten γ -GT kommen auch geringe Transaminasen- und AP-Erhöhungen vor. Der sonografische Befund einer Verfettung der Leber zusammen mit dieser Laborkonstellation und entsprechenden Risikofaktoren macht die Diagnose einer Fettleber sehr wahrscheinlich.

Die Sonografie ist das bildgebende Verfahren der ersten Wahl und kann wie die Computertomografie oder Kernspintomografie nur eine Aussage zur Verfettung, nicht dagegen zur Fibrose oder Entzündung machen. Dies gelingt nur über die Histologie [33, 34] oder den Einsatz von Fibrosescores [35].

Die Einschätzung der Fibrose über die Messung der Lebersteifigkeit (z. B. Fibroscan) ist bei Patienten mit NAFLD oder NASH insbesondere bei Adipositas von geringerer Sensitivität und Spezifität [36, 37].

Alkoholische Fettleber und Fettleberhepatitis (ASH) | Die Diagnostik [38] unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei nicht-alkoholischer Fettleber. Entscheidend ist die Klärung der Frage, ob ein erhöhter Alkoholkonsum vorliegt. Die Risikoschwelle für einen schädlichen Konsum liegt bei Frauen bei 20 g Alkohol/Tag und bei Männern bei 40 g/Tag. Die Bestimmung des desialysierten Transferrins (CDT) hat nur bei exzessivem Alkoholkonsum eine ausreichende Sensitivität [39]. Weitere allerdings ebenfalls wenig sensitive laborchemische Indikatoren für einen erhöhten Alkoholkonsum sind ein erhöhtes MCV, eine Thrombozytopenie, eine Hyperurikämie oder ein messbarer Alkoholspiegel bei elektiver Untersuchung.

Im Gegensatz zur NASH findet sich bei der ASH häufiger ein GOT/GPT (De-Ritis) Quotient von über 2. Die GOT ist meist < 300 U/l und die GPT < 100 U/L. Bei dem bedrohlichen Bild einer akuten alkoholischen Fettleberhepatitis ist der Nachweis eines deutlich erhöhten Bilirubins im Serum charakteristisch.

Raumforderungen in der Leber | Die Sonografie erlaubt die weitere Unterscheidung von soliden (benigne und maligne Tumoren: echogen), semi-liquiden (Abszedierungen: echoarm) und zystischen intrahepatischen Prozessen (echofrei). Die Kontrastmittel-gestützte Sonografie kann mit hoher Sicherheit die Dignität der Leberläsion klären [40]. Weitere bildgebende Verfahren, eine sonografisch gesteuerte Leberpunktion zur Histologiegewinnung oder serologische Untersuchungen (z. B. bei V. a. einen Echinokokkus cysticus) sichern ggf. die Diagnose.

Sporadische Erhöhung von Leberwerten ohne Symptome

Bei sporadisch isolierter Erhöhung von Leberwerten wird zunächst keine weitere Abklärung empfohlen, da 30–50% der Patienten mit erhöhten Transaminasen Normalwerte bei der Kontrolle der Werte zeigen [41, 42]. Dauerhafte Erhöhungen der Transaminasen, die das Zweifache des oberen Normwertes nicht überschreiten und bei weiterer Abklärung mittels Bluttesten und Sonografie ohne Diagnose bleiben, können unter Beobachtung bleiben. Eine Leberbiopsie bleibt in dieser Situation meist ohne Einfluss auf das weitere Vorgehen.

Eine isolierte Erhöhung der AP weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine ossäre Ursache hin. Hilfreich kann die Bestimmung der Isoenzyme der AP oder der 5'-Nucleotidase zur Klärung der Frage sein, ob die Ursache der Erhöhung der AP eher hepatisch oder ossär bedingt ist.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Erhöhte Leberwerte sind ein häufiger klinischer Befund. Das Muster der pathologisch veränderten Transaminasen und Cholestaseenzyme liefert wichtige differentialdiagnostische Hinweise.
- ▶ Die Bestimmung der Transaminasen dient eher zum Ausschluss einer Lebererkrankung; für die Bestimmung des Schweregrades einer Lebererkrankung sind Lebersyntheseparameter und krankheitsspezifische Scores besser geeignet.
- ▶ Es gibt auch physiologische und extrahepatische Ursachen für eine Leberwerterhöhung; asymptomatische Patienten mit sporadischer Transaminasenerhöhung bedürfen zunächst nur einer Verlaufskontrolle ohne weitere Abklärung. Bei bis zu 50% der Betroffenen normalisieren sich die Werte im Verlauf.
- ▶ Eine vorwiegende Transaminasenerhöhung zeigt eine Hepatozytenschädigung an. Zur weiteren Abklärung ist neben der ausführlichen Anamnese eine Ergänzung spezifischer Laborparameter (z. B. Virusserologie, Auto-Antikörper, Eisenstatus) und nur in seltenen Fällen eine Leberhistologie notwendig.
- ▶ Liegt in erster Linie eine Erhöhung der Cholestaseenzyme vor ist eine sonografische Differenzierung zwischen extra- und intrahepatischer Cholestase sowie zur Abgrenzung umschriebener Raumforderungen erforderlich. Bei einer isolierten Erhöhung der γ -GT ist die Sonografie die Bildgebung der Wahl zur Diagnose einer Fettleber.

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-100041>

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an Vortragshonorare von Falk Foundation und Recordati Pharma erhalten zu haben.

DOI 10.1055/s-0042-100041
Dtsch Med Wochenschr
2016; 141: 1640–1646
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Literatur

- 1 Holstege A. Überraschende Transaminasenerhöhung. *MMW-Fortschr Med* 2014; 156: 62 – 63
- 2 Vogt W, Holstege A. Problem: Abklärung mäßig erhöhter Transaminasen und γ -GT. In: Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP, Hrsg. Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Stuttgart: Thieme; 1997; 151 – 160
- 3 Von Herbay A, Strohmeyer G. Die erhöhte γ -GT. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 1041 – 1044
- 4 Willson RA, Clayson KJ, Leon S. Unmeasurable serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease associated with fulminant hepatic failure and hemolysis. *Hepatology* 1987; 7: 613 – 615
- 5 Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 734 – 739
- 6 Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 166 – 183
- 7 Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973; 1(7818): 1494 – 1496
- 8 Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus Infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388 – 1397
- 9 Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62 (1 Suppl): S100 – 111
- 10 Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328 – 343
- 11 Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS et al. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology* 2004; 126: 1293 – 1301
- 12 Bomford A. Genetics of haemochromatosis. *Lancet* 2002; 360(9346): 1673 – 1681
- 13 Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 55 – 63
- 14 Roberts EA, Schilsky ML; American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008; 47: 2089 – 2111
- 15 Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52: 730 – 742
- 16 Holstege A. Leberschäden durch Medikamente. Kapitel 6.7.2. In: Messmann H, Hrsg. *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme; 2012; 599 – 605
- 17 Li J, Zhang YL, Chen R et al. Elevated serum liver enzymes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chin Med J* 2015; 128: 2983 – 2987
- 18 Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008; 111: 4922 – 4929
- 19 McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD et al. Venooclusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 255 – 267
- 20 Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008; 57: 649 – 654
- 21 Rogal SS, Ukomadu C, Levy BD et al. A Sweet Source of Abdominal Pain. *N Engl J Med* 2011; 364: 1762 – 1767
- 22 Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: e57 – e59
- 23 Marzorati S, Invernizzi P, Lleo A. Making sense of autoantibodies in cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 33 – 46
- 24 Schwarze C, Terjung B, Lilienweiss P et al. IgA class antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 283 – 289
- 25 Holstege A, Zolinski P, Woody L et al. The patient with unexplained elevated serum liver enzymes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 535 – 550
- 26 Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59: 1954 – 1963
- 27 Beuers U, Hubers LM, Doorenspleet M et al. IgG4-Associated Cholangitis - A Mimic of PSC. *Dig Dis* 2015; 33 Suppl 2: 176 – 180
- 28 Ziol M1, Barbu V, Rosmorduc O et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008; 135: 131 – 141
- 29 Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol* 2013; 3: 1035 – 1078
- 30 Jangouk P, Hashash JG. An unusual cause of painless jaundice. Renal cell carcinoma (Stauffer syndrome). *Gastroenterology* 2014; 146: 913, 1138
- 31 Lammert F, Neubrand MW, Bittner R et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 971 – 1001
- 32 Zimmer V, Lammert F. Acute bacterial cholangitis. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 166 – 172
- 33 Burt AD, Lackner C, Tiniakos DG. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 207 – 220
- 34 Tannapfel A, Denk H, Dienes HP et al. Histopathologische Diagnose der nicht alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 486 – 498
- 35 Musso G, Gambino R, Cassader M et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011; 43: 617 – 649
- 36 Petta S, Maida M, Macaluso FS et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 62: 1101 – 1110
- 37 Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 27 – 36
- 38 Holstege A. Leberschäden durch Alkohol. Kapitel 6.7.1. In: Messmann H, Hrsg. *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme; 2012; 594 – 599
- 39 Alte D, Luedemann J, Rose HJ et al. Laboratory markers carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume are not useful as screening tools for high-risk drinking in the general population: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28: 931 – 940

- 40 Strobel D, Bernatik T, Blank W et al. Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (≤ 20 mm) and subcentimetric (≤ 10 mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med.* 2011; 32: 593 – 597
- 41 Lazo M, Selvin E, Clark JM. Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results. *Ann Intern Med* 2008; 148: 348 – 352
- 42 Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients *N Engl J Med* 2000; 342: 1266 – 1271