

### Erhöhte Leberwerte – was nun? Differenzialdiagnostik hepatobiliärer Erkrankungen

S. Hausmann<sup>1</sup>, H. E. Blum<sup>2</sup>, H.-P. Allgaier<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Innere Medizin, HELIOS-Klinik Titisee-Neustadt

<sup>2</sup>Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

<sup>3</sup>Abteilung Innere Medizin, Evangelisches Diakonieverbund Krankenhaus Freiburg

Insbesondere bei asymptomatischen Patienten mit erhöhten „Leberwerten“ kann die Klärung der Ursache herausfordernd sein. Dennoch müssen vor allem prognostisch relevante und behandelbare hepatobiliäre Erkrankungen diagnostiziert und ggf. therapiert werden. Dabei sollten umfangreiche Untersuchungen auch mit Hinblick auf ein kosteneffektives Vorgehen vermieden werden. Die nachfolgenden Ausführungen sollen aufzeigen, wie hepatobiliäre Erkrankungen differenzialdiagnostisch systematisch abgeklärt werden können. Dies geschieht u. a. durch eine **Kategorisierung laborchemischer Veränderungen** in ein primär hepatozelluläres versus primär cholestatisches Muster. Innerhalb dieser beiden Kategorien kann die Diagnose durch Zusammenschau von Anamnese, körperlichem Untersuchungsbe- fund sowie Alter und Geschlecht des Patienten oft bereits vermutet werden. Dabei ist die Identifizierung spezifischer Risikofaktoren besonders relevant. Die diagnostische Treffsicherheit wird durch Berücksichtigung der Häufigkeit verschiedener hepatobiliärer Erkrankungen weiter erhöht. In den meisten Fällen kann somit die Diagnose durch gezielte weiterführende Untersuchungen gesichert werden (Abb. 1).

#### Signifikanz laborchemischer Veränderungen bei hepatobiliären Erkrankungen

Leber und Gallenwege bilden eine strukturelle und funktionelle Einheit. Daher werden sowohl Erkrankungen mit primärer Affektion des Leberparenchyms als auch solche mit primärer Manifestation im Bereich der Gallenwege unter dem Oberbegriff „**Lebererkrankungen**“ zusammengefasst. Bei der Differenzialdiagnostik hepatobiliärer Erkrankungen kommt der Interpretation klinisch-chemischer Parameter eine zentrale Rolle zu. Dabei werden meist die Laborparameter Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT), Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT), alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) sowie Bilirubin bestimmt und gemeinsam als „Leberwerte“ bezeichnet [1]. Lediglich eine Erhöhung der genannten Parameter über den oberen Grenzwert des Normalen ist pathologisch, während niedrigen Werten keine Bedeutung zukommt. Ein Normalwert ist definiert als Mittelwert gesunder Individuen  $\pm 2$  Standardabweichungen. Somit weisen auch 2,5% der gesunden Population erhöhte „Leberwerte“ auf.

*Durch ein systematisches Vorgehen können hepatobiliäre Erkrankungen meist sicher diagnostiziert werden.*

*Lebererkrankungen umfassen Erkrankungen des Leberparenchyms sowie der Gallenwege.*

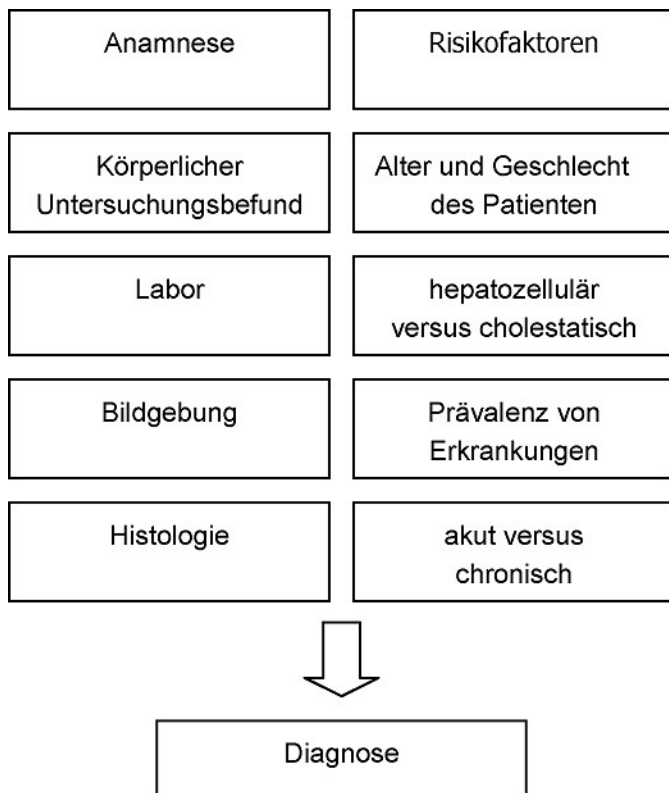


Abb. 1 Differenzialdiagnose hepatobiliärer Erkrankungen.

Die Transaminasen **AST** und **ALT** sind Aminogruppen-übertragende Enzyme mit Bedeutung für die Bildung von Bausteinen für den Zitratzyklus. Die AST (GOT) ist in einer Vielzahl von Geweben nachweisbar („GOT ist überall“). Die höchsten Aktivitäten finden sich in der Leber sowie im Skelett- und Herzmuskel. In der Zelle ist die AST im Zytosol und in den Mitochondrien lokalisiert. Im Gegensatz zur AST wird die ALT als relativ leberspezifisches Enzym angesehen. Eine ALT-Erhöhung aus extrahepatischen Quellen kann aber vorkommen. Die ALT ist ausschließlich im Zytosol lokalisiert.

Die **AP** lässt sich in über zwanzig Unterformen differenzieren. Am bekanntesten sind Leber-, Knochen-, Dünndarm- und Plazenta-AP. Die üblicherweise bestimmte Gesamt-AP setzt sich zu etwa gleichen Teilen aus Leber- und Knochen-AP zusammen. Eine AP-Erhöhung ist physiologisch ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon (Plazenta-AP), bei Kindern in der Wachstumsphase (Knochen-AP) sowie postprandial bei einem Teil der Individuen mit Blutgruppe 0 oder B (Dünndarm-AP).

Die mikrosomale **GGT** ist ein membranständiges Enzym, welches in Leber und Gallenwegen sowie weiteren Organen (u.a. Pankreas, Prostata und Darm), aber kaum im Knochen exprimiert wird. Daher kann die GGT dazu dienen, bei einer AP-Erhöhung eine ossäre Ursache mehr oder weniger wahrscheinlich zu machen [2]. Verschiedene Medikamente (z.B. Antikonvulsiva) und Alkohol können durch Induktion der Synthese eine GGT-Erhöhung bewirken.

Merke: Die ALT weist im Gegensatz zur AST eine deutlich höhere Leberspezifität auf. Eine AP-Erhöhung kann physiologisch sein. Die GGT wird im Knochen kaum exprimiert. Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins (Tab. 1).

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins. Physiologisch werden die Erythrozyten nach einer durchschnittlichen Lebensdauer von 120 Tagen durch Makrophagen in der Milz aus der Zirkulation entfernt. Dabei wird Häm über Zwischenschritte in indirektes (unkonjugiertes, nicht-wasserlösliches) Bilirubin umgewandelt, an Albumin gebunden zur Leber transportiert und aktiv in die Hepatozyten aufgenommen. Dort wird indirektes Bilirubin durch Wirkung der UDP-Glukuronyltransferase mit Glukuronresten gekoppelt und als direktes (konjugiertes, wasserlösliches) Bilirubin aktiv in die Gallenwege sezerniert.

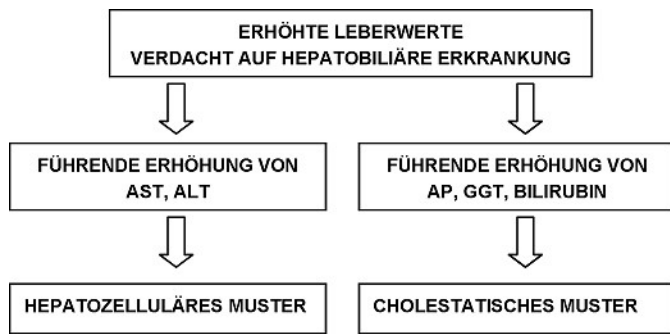


Abb. 2 Hepatozelluläres versus cholestatisches Muster der Leberwerte.

AST = Aspartat-Aminotransferase,  
ALT = Alanin-Aminotransferase,  
AP = alkalische Phosphatase,  
GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase

Verschiedene Lebererkrankungen können zu einer Erhöhung der Transaminasen führen, die als Indikatoren der hepatozellulären Integrität gelten. Bei primär biliären Erkrankungen sind meist AP, GGT und Bilirubin erhöht, die als Cholestaseparameter bezeichnet werden. Da eine Vielzahl hepatobiliärer Erkrankungen entweder überwiegend mit einer Erhöhung der Transaminasen oder der Cholestaseparameter einhergeht, können vereinfacht ein primär hepatozelluläres und ein primär cholestatisches Schädigungsmuster unterscheiden (Abb. 2) [3].

### Primär hepatozelluläre Erkrankungen

Die Ursache erhöhter Transaminasen kann nur selten unmittelbar aus dem klinischen Kontext abgeleitet werden (z. B. akute Paracetamol-Intoxikation in suizidaler Absicht). Meistens sind weiterführende Überlegungen nötig. Eine Lebererkrankung als Ursache einer Transaminasenerhöhung ist dann anzunehmen, wenn sowohl AST als auch ALT erhöht sind. Ferner sollte ermittelt werden, ob es sich um eine akute (<6 Monate) oder eine chronische (>6 Monate) Erkrankung handelt. Bei akuten und chronischen Erkrankungen können sowohl aus dem Verhältnis von AST zu ALT als auch aus den absoluten Werten der Transaminasen oft differenzialdiagnostisch wertvolle Informationen extrahiert werden. Bei leichteren Leberschäden wird überwiegend die ausschließlich im Zytoplasma lokalisierte ALT freigesetzt. Schwere Läsionen führen zu einer überproportionalen Freisetzung der auch in den Mitochondrien lokalisierten AST. Das Verhältnis AST/ALT („De-Ritis-Quotient“) ist dementsprechend oft < 1 bei leichtem und > 1 bei schwerem Leberschaden. Die absoluten Werte der Transaminasen geben indes wenig Aufschluss über die Schwere eines Leberschadens. So finden sich zum Beispiel teilweise sehr starke Erhöhungen bei der meist unkompliziert verlaufenden Hepatitis A, während AST und ALT bei prognostisch ernstesten Erkrankungen wie chronischer Hepatitis C und Leberzirrhose sowie

**Indikatoren der hepatozellulären Integrität: AST und ALT. Cholestaseparameter: AP, GGT und Bilirubin.**

Tab. 1 Übersicht der wichtigsten Leberwerte

<i>Indikatoren der hepatozellulären Integrität</i>	
<i>Aspartat-Aminotransferase (AST)</i>	ubiquitär vorkommendes Enzym hohe Konzentration in Leber, Skelett- und Herzmuskel überwiegend in Mitochondrien lokalisiert
<i>Alanin-Aminotransferase (ALT)</i>	relativ leberspezifisch Erhöhung durch extrahepatische Quellen möglich im Zytosol lokalisiert
<i>Indikatoren einer Cholestase</i>	
<i>alkalische Phosphatase (AP)</i>	ubiquitär vorkommendes Enzym hohe Konzentration in Leber, Knochen, Dünndarm und Plazenta physiologisch erhöht bei Schwangerschaft und Knochenwachstum
<i>Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)</i>	Vorkommen in Leber, Gallengängen und weiteren Organen in Knochen nur geringe Aktivität mikrosomales Enzym, induzierbar durch Alkohol und Medikamente
<i>Bilirubin</i>	Abbauprodukt des Hämoglobins Anstieg bei Erythrozytenzerfall (indirekte Form), Lebererkrankungen (indirekte oder direkte Form) und Galleabflussstörung (direkte Form)

bei Hämochromatose normal oder nur gering erhöht sein können. Dies impliziert aber auch, dass die Transaminasenhöhe für bestimmte Erkrankungen charakteristisch ist.

Ausgehend von dieser Beobachtung empfiehlt die American Gastroenterological Association (AGA) eine Unterteilung der Lebererkrankungen in solche mit typischerweise milder (<5facher) oder aber markanter (>15facher) Erhöhung von AST bzw. ALT sowie eine weitere Differenzierung anhand des De-Ritis-Quotienten (Tab. 2 [4]). Problematisch ist, dass sich eine bestimmte Erkrankung (z. B. akute Hepatitis C) sowohl entweder mit gering, moderat oder deutlich erhöhten Transaminasen manifestieren kann. Überdies ist eine Vielzahl von Lebererkrankungen mit 5- bis 15fachen AST- bzw. ALT-Erhöhungen assoziiert. Bei deutlichen Transaminasenerhöhungen handelt es sich meist um akute Erkrankungen oder einen akuten Schub bei chronischen Erkrankungen. Die häufigsten Ursachen einer Transaminasenerhöhung werden im Folgenden charakterisiert.

**Alkohol-bedingte Lebererkrankungen.** Nach Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit sind 80% aller chronischen Lebererkrankungen in der BRD auf übermäßigen Alkoholkonsum zurückzuführen [5]. Trinkgewohnheiten sollten durch ein strukturiertes Interview (z. B. CAGE-Test, siehe Abb. 3) sowie eine Fremdanamnese (z. B. Familie, Lebenspartner) erfasst werden [6]. Die Obergrenzen des hinsichtlich einer Leberschädigung unbedenklichen täglichen Alkoholkonsums beim Lebergesunden werden bei Männern mit 750 ml Bier oder 375 ml Wein, bei Frauen mit 500 ml Bier oder 250 ml Wein angegeben. Bei größeren Mengen steigt das Risiko eines Leberschadens signifikant an. Leberschäden durch Alkohol (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) umfassen die Fettleber ohne Entzündung (Steatosis hepatis) oder mit Entzündung (alkoholbedingte Steatohepatitis, ASH) sowie die äthyltoxische Leberzirrhose. Bei starkem Alkoholkonsum entwickelt sich in >90% eine Fettleber, in 10–35% eine ASH und in 8–20% eine Zirrhose. Eine alleinige Steatosis hepatis ist meist asymptomatisch. Im Labor findet sich oft nur eine GGT-Erhöhung, sonographisch eine hyperechogene Leber. Bei ASH hingegen liegen häufig Symptome wie Übelkeit, rechtseitige Oberbauchschmerzen, Ikterus und Fieber vor. Außerdem kommt es zu einer Transaminasenerhöhung mit einem AST/ALT-Quotienten >1 in 92% und >2 in 70% der Fälle. Die AST übersteigt dabei nur selten 300 U/l. Bei höheren Werten muss primär an eine andere Diagnose gedacht werden. Im Gegensatz zur Steatosis ist die Leber bei ASH fast immer vergrößert. Eine definitive Unterscheidung zwischen Steatosis hepatis und Steatohepatitis ist nur histologisch möglich.

**Sowohl die absoluten Transaminasenwerte als auch das Verhältnis von AST zu ALT („De-Ritis-Quotient“) liefern wichtige Informationen.**

**„Häufiges ist häufig“: 80% der chronischen Lebererkrankungen in der BRD sind alkoholbedingt.**

Cut down	Haben Sie erfolglos versucht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?
Annoyed by criticism	Ärgert Sie die Kritik Ihrer Umgebung wegen Ihres Alkoholkonsums?
Guilt	Haben Sie Schuldgefühle wegen Ihres Trinkens?
Eye opener	Brauchen Sie morgens Alkohol, um richtig leistungsfähig zu sein?
Werden ≥ 2 Fragen mit ja beantwortet, besteht Verdacht auf Alkoholabhängigkeit.	

Abb. 3 CAGE-Test zur Erfassung einer Alkoholabhängigkeit.

Tab. 2 Lebererkrankungen mit geringer (<5facher) oder deutlicher (>15facher) Erhöhung der Transaminasen und Differenzierung durch De-Ritis-Quotienten (modifiziert nach [4])

Erkrankungen mit milder Transaminasenerhöhung	Erkrankungen mit markanter Transaminasenerhöhung
AST/ALT > 1 alkoholinduzierte Lebererkrankungen Leberzirrhose diverser Genese	ischämische Hepatitis medikamentös-toxische Leberschäden akute Virushepatitis A–E Autoimmunhepatitis
AST/ALT < 1 chronische Hepatitis B oder C akute Virushepatitis A–E akute EBV- oder CMV-Infektion nicht-alkoholinduzierte Fettlebererkrankungen Hämochromatose medikamentös-toxische Leberschäden Autoimmunhepatitis Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Morbus Wilson Zöliakie	Morbus Wilson akuter Gallengangsverschluss akutes Budd-Chiari-Syndrom

AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST/ALT = De-Ritis-Quotient, EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus

**Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen.** Die nicht-alkoholinduzierte Fettleber (Steatosis hepatis) sowie die nicht-alkoholbedingte Steatohepatitis (NASH) werden unter dem Oberbegriff der „nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)“ zusammengefasst [7]. Die Veränderungen kommen insbesondere bei Adipositas, Diabetes mellitus sowie Hyperlipidämie vor, welche ihrerseits charakteristisch für das **metabolische Syndrom** sind und eine entsprechend hohe Inzidenz aufweisen. Im Gegensatz zur ASH ist bei der NASH der AST/ALT-Quotient meist  $< 1$ . Die Diagnose einer NAFLD beruht auf klinischen Kriterien und dem Ausschluss anderer Ursachen einer Leberschädigung. Eine Leberbiopsie/Histologie wird nicht generell empfohlen.

**Medikamente und Toxine.** Die meisten Medikamente und viele Toxine können Leberschäden hervorrufen. Entsprechend den unterschiedlichen Pathomechanismen reicht das Spektrum von einer asymptomatischen Transaminasenerhöhung bis zum akuten Leberversagen. Bei Verdacht auf medikamentös-toxischen Leberschaden muss gezielt nach **Einnahme von verschriebenen sowie nicht-verschriebenen Substanzen** inklusive oralen Antikonzeptiva, Anabolika, Homöopathika und naturheilkundlichen Stoffen gefragt werden. Außerdem sollte eine (berufliche) Exposition mit Hepatotoxinen erfasst werden (z. B. Tetrachlorkohlenstoff, organische Lösungsmittel, Vinylchlorid, Arsen). Der zeitliche Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Manifestation des Leberschadens sollte geklärt werden. Beim allergievermittelten medikamentös-induzierten Leberschaden können akut Fieber, Exanthem und Arthralgien auftreten. Im Differenzialblutbild findet sich dann typischerweise eine Eosinophilie. Ein Leberschaden durch Medikamente oder Toxine manifestiert sich meist innerhalb der ersten zwei Monate nach Beginn der Exposition, oft jedoch auch deutlich später. Bei Verdacht auf medikamentös-toxischen Leberschaden sollten möglichst alle Medikamente pausiert und die Entwicklung der Transaminasen beobachtet werden. Oft wird die Diagnose durch eine Leberbiopsie/Histologie bestätigt.

**Virushepatitis A–E.** Eine akute Virushepatitis durch ein Hepatitis-A-Virus (HAV), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), Hepatitis-D-Virus (HDV) oder Hepatitis-E-Virus (HEV) ist meist mit moderat bis deutlich erhöhten Transaminasen verbunden, wobei auch nur minimale oder fehlende Enzymerhöhungen insbesondere bei Hepatitis C vorkommen. Der Quotient AST/ALT ist meist  $< 1$ . Symptome sind oft unspezifisch (grippeähnlich, gastrointestinale Beschwerden, Arthralgien, Exanthem). Ein Ikterus tritt bei akuter Hepatitis A in ca. 70%, Hepatitis B in ca. 40% und Hepatitis C in ca. 25% auf. Hepatitis B, C und D können einen chronischen Verlauf nehmen und stellen sehr häufig die Ursache einer Transaminasenerhöhung dar.

Die Hepatitis A wird fäkal-oral übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 15–45 Tage. Betroffen sind meist Reisende in Endemiegebieten, die dort kontaminierte Lebensmittel (z. B. Salate, Meeresfrüchte) verzehrt haben. Weitere Risikogruppen sind Angestellte in öffentlichen Einrichtungen (z. B. Kindergärten, Krankenhäuser) und Kanalarbeiter. Die Diagnosesicherung erfolgt durch Nachweis von anti-HAV-IgM, die bei Erkrankungsbeginn nachweisbar sind.

Hepatitis B und Hepatitis C können sexuell, durch Blutprodukte, sowie perinatal übertragen werden. Dementsprechend sollte der Patient nach Art und Umfang sexueller Aktivitäten inklusive homosexueller Kontakte und bekannten Infektionen des Geschlechtspartners, sowie nach intravenösem Drogenabusus (insbesondere Nadeltausch!), Tätowierungen und Body-Piercing gefragt werden. Das Risiko, in der BRD eine Hepatitis B oder C durch eine Bluttransfusion zu akquirieren, ist aufgrund des vorgeschriebenen HBV/HCV-Screenings extrem gering.

Die Inkubationszeit der Hepatitis B beträgt 30–180 Tage. Durch Bestimmung des Hepatitis-B-surface-Antigens (HBsAg) kann der HBV-Status des Patienten weitgehend charakterisiert werden (Tab. 3). Bei negativem HBsAg sind drei Konstellationen denkbar: (1) Der Patient hatte keinen Kontakt mit dem HBV; in diesem Fall sind auch anti-HBc-IgM und anti-HBs-Antikörper negativ. (2) Es liegt eine ausgeheilte Hepatitis B vor; anti-HBs-Antikörper sind dann positiv. (3) Es liegt eine akute HBV-Infektion vor; die Blutentnahme fiel aber in den Zeitraum zwischen Verschwinden des HBsAg und Auftreten von anti-HBs-Antikörpern. In diesem Fall ist anti-HBc-IgM positiv. Dies gilt auch für die 10% der Fälle einer akuten Hepatitis B, bei denen kein HBsAg nachweisbar ist. Bei positivem HBsAg liegt eine akute

*NAFLD sind mit Erkrankungen des metabolischen Syndroms assoziiert.*

*Bei Verdacht auf medikamentös-toxischen Leberschaden ist die Anamnese oft entscheidend.*

*Bei Verdacht auf Virushepatitis A–E müssen Risikofaktoren erfragt werden. Inkubationszeiten sind zu beachten. Die Diagnosesicherung erfolgt serologisch.*

Tab. 3 Interpretation serologischer Befunde bei Verdacht auf HBV-Infektion

*HBsAg negativ*

<i>weitere Konstellation</i>	<i>mögliche Interpretation</i>
<i>anti-HBc-IgM und anti-HBs-Antikörper negativ</i>	kein Kontakt mit HBV
<i>anti-HBs-Antikörper positiv</i>	ausgeheilte Hepatitis B
<i>anti-HBc-IgM positiv</i>	akute HBV-Infektion, zwischen Verschwinden HBsAg und Auftreten anti-HBs-Antikörper
<i>anti-HBc-IgM positiv</i>	Akute HBV-Infektion ohne Nachweis HBsAg

*HBsAg positiv*

<i>weitere Konstellation</i>	<i>mögliche Interpretation</i>
<i>anti-HBc-IgM positiv</i>	frische HBV-Infektion
<i>anti-HBc-IgM negativ</i>	chronische HBV-Infektion

HBV = Hepatitis-B-Virus, HbsAG = Hepatitis-B-surface-Antigen, anti-HBs-Antikörper = Antikörper gegen Hepatitis-B-surface-Antigen, anti-HBc-IgM = Antikörper vom Typ IgM gegen Hepatitis-B-core-Antigen

HBV-Infektion (anti-HBc-IgM positiv) oder eine chronische HBV-Infektion vor (anti-HBc-IgM negativ). Patienten mit persistierendem HBsAg sind meistens klinisch gesund. In 30% der Fälle liegt eine Erkrankung im Sinne einer chronischen Hepatitis B vor, die durch eine über mehr als 6 Monate anhaltende Virusvermehrung gekennzeichnet ist (typische Konstellation: HBsAg und Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg) positiv; anti-HBs-Antikörper und anti-HBe-Antikörper negativ). In der BRD beträgt die Prävalenz von HBsAg-Trägern 0,4–0,7%.

Untersuchungen auf Vorliegen einer Hepatitis D sind nur bei nachgewiesener HBV-Infektion sinnvoll.

Die Inkubationszeit der Hepatitis C beträgt 15–160 Tage. Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion sollte die Diagnose durch Bestimmung der HCV-RNA gesichert werden. Anti-HCV-Antikörper werden erst 1–5 Monate nach Infektion nachweisbar und sind daher zum Ausschluss einer akuten Hepatitis C nicht geeignet. Bei chronischem Verlauf der Erkrankung (Dauer > 6 Monate) persistieren sowohl HCV-RNA als auch anti-HCV-Antikörper. Die anti-HCV-Antikörper-Prävalenz liegt in der BRD bei 0,6% [8].

Die seltene Hepatitis E wird fäkal-oral übertragen, die Inkubationszeit beträgt 15–60 Tage. Bei akuter Infektion finden sich anti-HEV-IgM.

**Begleitthepatitis.** Eine Vielzahl viraler, bakterieller und parasitärer Infektionen kann mit einer so genannten „Begleitthepatitis“ einhergehen. Meistens führen charakteristische Symptome der jeweiligen Erkrankung den Patienten in die Praxis. Die infektiöse Mononukleose hervorgerufen durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist durch Fieber, Angina tonsillaris/Pharyngitis, generalisierte Lymphknotenschwellung und Leukozytose mit überwiegend mononukleären Zellen und typischen Pfeiffer-Zellen gekennzeichnet. Die akute Infektion wird durch Antikörper gegen virale Antigene (anti-VCA-IgM und anti-EA-D) nachgewiesen. Eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) kann sowohl bei Immunkompetenten als auch Immunsupprimierten ein Mononukleose-ähnliches Bild mit Leberbeteiligung hervorrufen. Die klinische Verdachtsdiagnose wird durch den Nachweis von Virusbestandteilen oder antiviralen Antikörpern unterstützt. Die seltene Leptospirose betrifft meistens Personen mit Kontakt zu Gewässern und Feuchtgebieten (z. B. Angler, Feldarbeiter). Beim Vollbild der schweren Erkrankung kommt es zu Hepatitis, Nephritis und Meningoenzephalitis. Die Diagnose kann durch Nachweis von Erregern oder Antikörpern gesichert werden. Ein Teil der Erreger von Infektionen mit assoziierter Hepatitis führt praktisch nur bei gestörter zellulärer Immunität zur Erkrankung (z. B. Varizellen-Zoster-Virus, Herpes-Simplex-Virus), während andere typischerweise in den Tropen vorkommen (z. B. Bruzellen, Plasmodien).

**Autoimmunhepatitis.** Die Autoimmunhepatitis (AIH) betrifft meist Frauen jüngeren oder mittleren Alters (Tab. 4). Die Inzidenz beträgt 2/100 000/Jahr. Es besteht eine Assoziation zu anderen Autoim-

**Die Möglichkeit einer Begleitthepatitis (meist bei EBV- oder CMV-Infektion) muss überprüft werden.**

**Autoimmunhepatitis: Hypergammaglobulin-**

Tab. 4 Unterteilung hepatobiliärer Erkrankungen nach überwiegend betroffenem Geschlecht

Prädominanz	hepatozelluläres Muster	cholestatiches Muster
Frauen	nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen Autoimmunhepatitis	primär biliäre Zirrhose
Männer	alkoholische Lebererkrankungen hereditäre Hämochromatose	primär sklerosierende Cholangitis

munerkrankungen. Überlappungssyndrome mit primär biliärer Zirrhose (PBC) und primär sklerosierender Cholangitis (PSC) sowie Hepatitis C sind bekannt. Typischerweise liegt bei AIH eine Erhöhung der Gammaglobulinfraktion in der Serumweißelektrophorese vor, welche auf eine polyklonale IgG-Vermehrung zurückzuführen ist. Außerdem lassen sich in >90% erhöhte Titer verschiedener Autoantikörper wie antinukleäre Antikörper (ANA), „smooth muscle“-Antikörper (SMA), „liver-kidney microsome“-Antikörper (LKM) und „soluble liver antigen/liver-pancreas“-Antikörper (SLA/LP) nachweisen. Zur Diagnosesicherung gehört eine Leberbiopsie/Histologie und der Ausschluss einer viralen Hepatitis [9].

**Hereditäre Hämochromatose.** Die hereditäre Hämochromatose (HH) wird meist im Alter von 40 bis 60 Jahren, selten vor dem 20. Lebensjahr, klinisch manifest. Es handelt sich meistens um eine durch Mutation im HFE-Gen bedingte übermäßige enterale Eisenresorption und vermehrte Freisetzung von Eisen aus Makrophagen mit der Folge einer Eisenablagerung in verschiedenen Organen. Obwohl der Gendefekt Männer und Frauen gleichermaßen häufig betrifft, erkranken Frauen – vermutlich aufgrund des chronischen Blutverlustes via Menstruation – wesentlich seltener. Typische klinische Manifestationen umfassen Leberschäden einschließlich Leberzirrhose, eine bronzefarbene Haut, Eisenablagerung im Pankreas mit der möglichen Spätfolge eines Diabetes mellitus („Bronzediabetes“), Kardiomyopathie mit Herzrhythmusstörungen, Arthropathie (meist Metakarpophalangealgelenke II und III) sowie einen hypogonadotropen Hypogonadismus durch Beteiligung der Adenohypophyse. Die HH ist die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit unter Kaukasiern. In >90% liegt eine C282Y-Homozygotie vor (Prävalenz 1 : 300). In ca. 5% der Fälle besteht eine C282Y/H63D-Heterozygotie. Beide Defekte des HFE-Gens können molekular im peripheren Blut nachgewiesen werden. Eine Hämochromatose durch Mutationen in anderen Genen ist möglich, in Mitteleuropa aber selten [10].

**Morbus Wilson.** Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von 1 : 30 000. Durch einen genetischen Defekt kommt es zur verminderten biliären Kupferexkretion mit Kupferretention und -ablagerung in Leber, Gehirn und Augen. Es sind über 200 verschiedene Mutationen beschrieben. Klinische Kennzeichen des Morbus Wilson sind Leberschäden, neurologisch-psychiatrische Symptome (Tremor, Ataxie, Dystonie und Depression), Veränderungen von Kornea und Augenlinse (Kayser-Fleischer-Kornealring und Sonnenblumenkatarakt). Das Spektrum der Leberbeteiligung reicht von einer asymptomatischen Transaminasenerhöhung bis zur Leberzirrhose. Die fulminante Wilson-Hepatitis geht typischerweise mit einer hämolytischen Anämie einher. Beim Morbus Wilson treten oft bereits im Kindesalter passagere Lebersymptome auf. Ein jahrzehntelanges symptomfreies Intervall kann folgen. Ein Teil der Patienten wird zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr erneut unter dem Bild einer chronischen oder akuten Hepatitis symptomatisch. Jenseits des 40. Lebensjahres ist ein Morbus Wilson als Ursache einer Transaminasenerhöhung sehr selten. Bei Verdacht auf Morbus Wilson sollte Cöruoplasmin (CP) im Serum quantitativ bestimmt werden. CP ist das wichtigste Kupfer-transportierende Protein des Organismus und ist bei M. Wilson vermindert (<15 mg/dl). Die renale Kupferausscheidung ist bei Morbus Wilson erhöht (>100 µg/die). In unklaren Fällen sollte eine Leberbiopsie/Histologie mit Bestimmung des hepatischen Kupfergehaltes erfolgen, der bei Morbus Wilson >200 µg/g Trockengewicht beträgt. Kayser-Fleischer-Kornealring und Sonnenblumenkatarakt sind in der Regel nicht durch direkte Inspektion, sondern nur durch eine Spaltlampenuntersuchung erkennbar [11].

## ämie, Autoantikörper, Leberhistologie

**Hereditäre Hämochromatose: Hohe Prävalenz, meist Männer betroffen, Diagnosesicherung durch Genanalyse möglich**

**Morbus Wilson: Leberschäden, neurologisch-psychiatrische Symptome und Augenveränderungen. Cöruoplasmin i. S. vermindert, Kupferausscheidung im Urin erhöht**

**Alpha-1-Antitrypsinmangel.** Beim alpha-1-Antitrypsin (A1AT)-Mangel handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit mit der höchsten Prävalenz in Nordeuropa (Inzidenz Homozygoter 1 : 2 000–3 000). Dabei wird ein durch Mutation verändertes A1AT in der Leber gebildet, retiniert und vermindert ins Serum abgegeben. Die Erkrankung wird in schweren Fällen bereits im Säuglings- oder Kindesalter mit Ikterus prolongatus und/oder panlobulärem Lungenemphysem manifest. Leberschäden können sich bis jenseits des 50. Lebensjahres manifestieren. Das A1AT macht bis 85% der alpha-1-Globulinfraktion in der Serumeiweißelektrophorese aus. Eine unauffällige alpha-1-Zacke spricht daher gegen einen A1AT-Mangel. A1AT kann auch direkt bestimmt werden. Da A1AT ein Akutphaseprotein ist und seine Bildung durch verschiedene Faktoren induziert wird, kann es trotz des Genfektens im Serum eine normale Konzentration aufweisen. Wenn der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines A1AT-Mangels besteht, sollte eine Phänotypisierung durch elektrophoretischen Nachweis des abnormen Genproduktes (meist PiZZ) erfolgen [12].

**Leberzirrhose.** Beim Vorliegen einer Leberzirrhose unterschiedlicher Genese deckt die körperliche Untersuchung meist Stigmata der chronischen Lebererkrankung wie Spider naevi, Lacklippen/-zunge, Weissnägel, Palmareythem oder eine Dupuytrenkontraktur auf („Leberhautzeichen“). Die Transaminasen sind meist nur gering erhöht oder normal. Unabhängig von der Ursache der Leberzirrhose ist der De-Ritis-Quotient oft > 1. Weitere typische Laborbefunde sind eine verlängerte Prothrombinzeit und eine Hypalbuminämie (eingeschänkte Lebersyntheseleistung) sowie eine Hyperbilirubinämie (eingeschränkte hepatische Exkretionskapazität). Die Serumeiweißelektrophorese zeigt neben der Abnahme der Albuminfraktion typischerweise eine Zunahme der Gammaglobuline. In fortgeschrittenen Stadien mit portaler Hypertension treten Aszites und portokavale Anastomosen auf, welche als prominente Bauchdeckenvenen („caput medusae“) imponieren können. Häufig liegen Splenomegalie, Makrozytose und Thrombopenie, seltener eine Panzytopenie vor [13].

**Zöliakie.** Die Zöliakie ist eine häufige, durch Gluten ausgelöste, vermutlich autoimmune Erkrankung (Prävalenz 1 : 100–200), welche histologisch u. a. durch Atrophie der Dünndarmzotten gekennzeichnet ist. Der Verlauf ist oft asymptomatisch. Bei nur etwa 40% manifestiert sich ein Malabsorptionssyndrom. Die Zöliakie ist in 35% mit einer milden Transaminasenerhöhung verbunden, welche sich unter glutenfreier Diät fast immer innerhalb von 12 Monaten zurückbildet [14]. Andere Autoimmunerkrankungen ohne (z. B. Dermatitis herpetiformis, Diabetes mellitus Typ 1) oder mit hepatobiliärer Manifestation (z. B. PBC, AIH) treten bei Zöliakie gehäuft auf. Die Diagnose einer Zöliakie wird durch Dünndarmbiopsie/Histologie und Nachweis von Transglutaminase-Antikörpern gesichert. Als weiteres diagnostisches Kriterium gilt die Besserung der Symptome des assoziierten Malabsorptionssyndroms unter glutenfreier Diät.

**Weitere hepatische Ursachen erhöhter Transaminasen.** Ischämische Leberläsionen, insbesondere das Vollbild einer Schockleber, spielen in der allgemeinärztlichen Praxis eine untergeordnete Rolle, deshalb wird hier nicht weiter darauf eingegangen. Eine Leberventhrombose (Budd-Chiari-Syndrom) ist mit Hyperkoagulabilität (z. B. im Rahmen einer myeloproliferativen Erkrankung) und Tumordinfiltration (z. B. Nierentumor, hepatozelluläres Karzinom) assoziiert und kann oft duplexsonografisch ausgeschlossen werden. Ein akuter Gallengangsverschluss kann extrem hohe Transaminasenanstiege bewirken.

**Extrahepatische Ursachen erhöhter Transaminasen.** Eine gemeinsame Erhöhung von AST und ALT zeigt meist eine Lebererkrankung an. Allerdings ist auch ein Transaminasenanstieg aus extrahepatischen Quellen möglich [15]. Dies gilt besonders in Bezug auf die ubiquitär vorkommende AST. Eine AST-Erhöhung bei Hämolyse lässt sich meist durch Bestimmung von Hämoglobin, indirektem Bilirubin, Laktatdehydrogenase (LDH), Retikulozyten, Haptoglobin und einen Coombs-Test zuordnen. Bei AST-Freisetzung aus dem Herzmuskel (z. B. akuter Myokardinfarkt oder Myokarditis) sind regelmäßig auch die kardialen Troponine sowie die Creatinkinase (CK) mit einem CK-MB-Anteil von 6–20% erhöht. Auch Erkrankungen des Skelettmuskels (z. B. progressive Muskeldystrophie, Polymyositis) können zur AST-Erhöhung führen. Meist sind zusätzlich die CK mit geringem CK-MB-Anteil und die Aldolase erhöht. Der AST-Anstieg bei Hypothyreose ist hauptsächlich auf die assoziierte Myopathie zurückzuführen. Bei Hyperthyreose kommt es indes häufiger zu einem ALT-Anstieg. Die Ursache ist unklar. Abb. 4 fasst wichtige differenzialdiagnostische Kriterien bei der Abklärung erhöhter Transaminasen zusammen.

*Bei begründetem Verdacht auf alpha-1-Antitrypsinmangel sollte eine Phänotypisierung erfolgen.*

*Bei Leberzirrhose liegen meist typische körperliche Stigmata vor.*

*Zöliakie: Hohe Prävalenz, Manifestation mit Malabsorptionssyndrom*

*seltene Ursachen berücksichtigen*

*Hämolysen sowie Erkrankungen von Herzmuskel, Skelettmuskel und Schilddrüse können AST- und ALT-Erhöhung bewirken.*



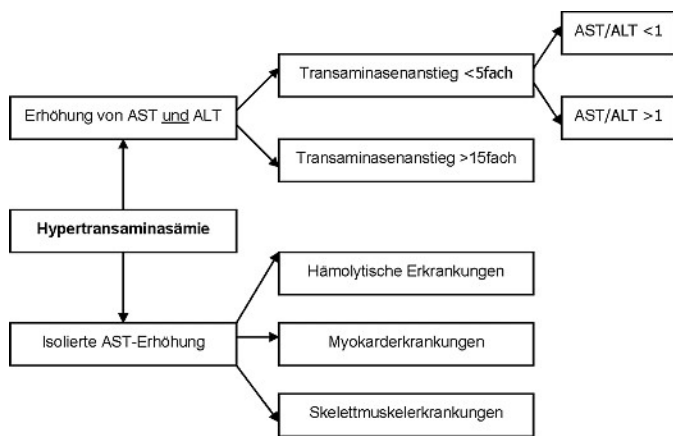


Abb. 4 Kriterien zur Differenzierung erhöhter Serumtransaminasen. AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST/ALT = De-Ritis-Quotient

## Primär cholestatische Lebererkrankungen

Das Schlüsselenzym bei Cholestase ist die alkalische Phosphatase. Physiologische Ursachen einer AP-Erhöpfung (z. B. Schwangerschaft, Knochenwachstum in der Pubertät) müssen ausgeschlossen werden. Ein zusätzlicher Anstieg von GGT und Bilirubin spricht für eine cholestatische hepatobiliäre Erkrankung (Tab. 5). Deutliche AP-Erhöfungen kommen insbesondere bei infiltrativen Lebererkrankungen sowie Gallengangsverschluss vor. Allerdings können sowohl bei ausgedehnter Leberinfiltration durch z. B. Metastasen als auch bei ausgeprägter Gallengangsdilatation normale AP-Werte vorliegen.

**Anamnese und körperliche Untersuchung.** Bei Verdacht auf eine cholestatische Erkrankung können Anamnese und körperliche Untersuchung wichtige Hinweise liefern [16]. Eine Konstellation aus bekannter Cholelithiasis, kolikartigen rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, Ikterus, Dunkelfärbung des Urins und Hellfärbung des Stuhls ist pathognomonisch für eine mechanische Gallengangsobstruktion durch ein Konkrement. Bei zusätzlich hohem Fieber, Schüttelfrost und Transaminasenerhöhung ist eine komplizierende Cholangitis wahrscheinlich. Das Vorliegen von intermittierendem Fieber, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und Leistungsknick sowie Anämie kann den Verdacht auf eine maligne Erkrankung lenken. Ein solcher Verdacht erhärtet sich bei palpablen Tumormassen und/oder Lymphomen. Eine Vielzahl von Medikamenten kann eine AP-Erhöpfung bewirken. Das diagnostische Vorgehen entspricht dem bei medikamentös-toxischen hepatozellulären Läsionen und sollte eine Leberpunktion/Biopsie einschließen.

**Sonographie.** Bei cholestatischer Erkrankung sollte primär eine Leber- und Gallenwegssonographie durchgeführt werden. Bei fokalen Leberläsionen ist häufig eine gezielte Biopsie/Histologie zur Klärung des Befundes erforderlich. Bei dilatierten Gallenwegen kann die Ursache oft bereits sonografisch erkannt werden (z. B. papillennahes Choledochuskongrement, Pankreaskopftumor). Zu weiteren Klärung kann eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) indiziert sein. Dieses Verfahren bietet im Gegensatz zur Magnetresonanz-basierten Darstellung des Gallen- und Pankreasganges (MRCP) die Möglichkeit einer erweiterten Diagnostik (Biopsie) und ggf. einer therapeutischen Intervention (z. B. Papillotomie, Konkrementextraktion, Einbringen einer Gallengangsendoprothese).

*AP-Erhöfungen können physiologisch oder pathologisch sein.*

*Anamnese und körperliche Untersuchung liefern oft wertvolle Informationen.*

*Bei Cholestase ist meist eine Oberbauchsonografie indiziert.*

Tab. 5 Häufige hepatobiliäre Ursachen einer AP-Erhöpfung

partieller oder kompletter Gallengangsverschluss

Medikamente

primär biliäre Zirrhose (PBC)

primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

infiltrative Lebererkrankungen

akute oder chronische Hepatitis

Leberzirrhose

**Primär biliäre Zirrhose.** Bei unauffälliger Sonographie und geringer Wahrscheinlichkeit einer medikamentös-toxischen Ursache sollte eine primär biliäre Zirrhose (PBC) ausgeschlossen werden. PBC-Patienten sind in ca. 90% Frauen, meist zwischen 35 und 60 Jahren alt. Die Prävalenz der PBC beträgt 2 : 10 000. Es handelt sich um eine vermutlich autoimmun-vermittelte Entzündung intrahepatischer Gallengänge mit konsekutiver Cholestase und fibrotischem Umbau des Leberparenchyms. Meist klagen die Betroffenen über Juckreiz und Abgeschlagenheit. Erst spät im Verlauf tritt ein Ikterus auf, der mit Steatorrhoe und den Folgen eines Mangels fettlöslicher Vitamine (insbesondere verlängerte Prothrombinzeit und Osteomalazie) verbunden sein kann. Typischerweise besteht eine Hyperlipidämie, oft mit Ausbildung von Xanthelasmen und Xanthomen. Bei PBC sind antimitochondriale Antikörper (AMA) in 95% nachweisbar und hochspezifisch für die Erkrankung. Meist finden sich auch erhöhte IgM-Titer und Kryoglobuline. Zur Sicherung der Diagnose kann eine Leberbiopsie/Histologie indiziert sein.

**Primär sklerosierende Cholangitis.** Eine wichtige Differenzialdiagnose der PBC ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). PSC-Patienten sind in >75% Männer, meist im Alter von 30 bis 50 Jahren. Die Prävalenz beträgt 0,5 : 10 000. Die Ätiologie ist ungeklärt, pathogenetisch liegt eine Entzündung der Gallengänge mit fibrotischem Umbau der Leber vor. Prominente Symptome sind Ikterus und Pruritus. Asymptomatische Verläufe sind insbesondere in der Frühphase der Erkrankung häufig. Es besteht eine klare Assoziation mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), insbesondere der Colitis ulcerosa (CU); 80% der Patienten mit PSC haben eine CU und 5% der Patienten mit CU haben eine PSC [17]. Als immunologischer Marker bei PSC dienen perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA), deren Spezifität aber gering ist. Diagnostikum der Wahl bei Verdacht auf PSC ist die ERCP. In typischen Fällen weist der Gallengang perlschnurartige Veränderungen mit segmentalen Stenosen auf. Die Diagnose kann zusätzlich durch eine Leberbiopsie/Histologie bestätigt werden. Bei gesicherter PSC muss der gesamte Verdauungstrakt auf Manifestationen einer CED untersucht werden. Dies geschieht in der Regel mittels Oesophagogastroduodenoskopie (ÖGD), Ileokolonoskopie sowie ergänzender Dünndarmuntersuchung (z. B. Videokapselendoskopie).

**Weitere Ursachen erhöhter Cholestaseparameter.** Kann die Ursache einer cholestatischen hepatobiliären Erkrankung mit den genannten Methoden nicht ermittelt werden, sollte eine Leberhistologie gewonnen werden [18]. Auf diese Weise kann in einem Teil der Fälle ein diffus-infiltrativer Leberprozess nachgewiesen werden. Typische Erkrankungen mit diffuser Leberbeteiligung sind neben Metastasen und Lymphomen die Sarkoidose, Amyloidose, Tuberkulose sowie die granulomatöse Hepatitis.

Während die gleichzeitige Erhöhung von AP, GGT und Bilirubin eine cholestatische Lebererkrankung sehr wahrscheinlich machen, kommen bei isolierten Anstiegen dieser Parameter weitere Differenzialdiagnosen in Betracht. Auf die physiologischen Ursachen einer AP-Erhöpfung wurde bereits eingegangen. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen einer pathologischen Erhöhung der AP sind neben den hepatobiliären Ursachen Erkrankungen mit Knochenbeteiligung (z. B. Morbus Paget, Osteomalazie, Knochentumoren, multiples Myelom, Hyperparathyreoidismus, Abb. 5). AP-Anstiege kommen auch bei Lebervenenstauung im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz sowie bei Vaskulitiden, intestinaler Ischämie, Malignomen und Lymphomen vor.

Eine isolierte GGT-Erhöpfung kann im entsprechenden Zusammenhang Hinweis auf eine Alkoholtoxizität sein, ohne diese jedoch beweisen zu können. Ein Anstieg der GGT ist bei Antikonvulsiva-Therapie typisch. Geringe GGT-Erhöfungen sind unspezifisch und müssen in der Regel nicht weiter abgeklärt, aber beobachtet werden.

Die häufigste Ursache einer isolierten Erhöhung des unkonjugierten Bilirubin im Erwachsenenalter ist der Morbus Gilbert-Meulengracht. Er betrifft 5% der Bevölkerung und hat keine klinische Bedeutung [19]. Männer sind häufiger betroffen. Pathophysiologisch liegt eine verminderte Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase zugrunde. Durch bestimmte Trigger (Fasten, Stress, Infekte) kann es zum Auftreten eines Ikterus kommen, wobei das Gesamtbilirubin meist <3 mg/dl und fast immer <6 mg/dl liegt. Andere familiäre Hyperbilirubinämiesyndrome wie das Crigler-Najjar-, Dubin-Johnson- und Rotor-syndrom sowie die benigne rezurrenente intrahepatische Cholestase (BRIC) und familiäre intrahepatische Cholestase (FIC) sind selten. Eine häufige Ursache eines Anstiegs des indirekten Bilirubins ist

**Primär biliäre Zirrhose:**  
meist Frauen, Leitsymptom Juckreiz, AMA sind diagnostisch

**Primär sklerosierende Cholangitis:** meist Männer, Assoziation mit CED, typischer ERCP-Befund

**In unklaren Fällen kann eine Leberbiopsie weiterhelfen.**

**Isolierte Erhöhungen von AP, GGT oder Bilirubin müssen keine krankhafte Bedeutung haben.**

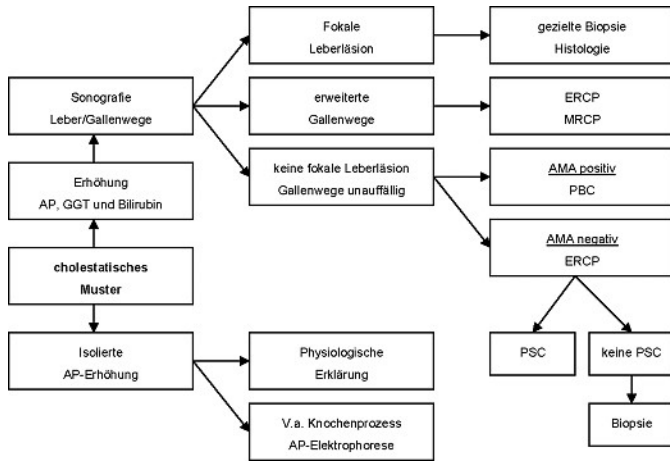


Abb. 5 Diagnostisches Vorgehen bei Cholestase.  
 AP = alkalische Phosphatase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, ERCP = endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, MRCP = Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie, AMA = anti-mitochondriale Antikörper, PBC = primär biliäre Zirrhose, PSC = primär sklerosierende Cholangitis

ein Erythrozytenabbau, welcher bei intravaskulärer Hämolyse, intramedullärer Hämolyse (ineffektive Erythropoese) und bei Resorption ausgedehnter Hämatome auftritt.

### Zusammenfassung

Die Differenzialdiagnostik hepatobiliärer Erkrankungen umfasst eine Vielzahl von Entitäten mit unterschiedlicher Prognose. Basis der Diagnostik sind eine exakte Anamnese und die körperliche Untersuchung, ggf. einschließlich Abdomensonographie. Durch eine Unterteilung klinisch-chemischer Parameter in ein hepatozelluläres versus cholestatisches Schädigungsmuster lässt sich das Spektrum der möglichen zugrundeliegenden Erkrankungen oft eingrenzen. Ätiologie-spezifische Untersuchungen lassen meist eine eindeutige Klärung der Ursache der hepatobiliären Erkrankung zu, die ggf. Voraussetzung für das weitere therapeutische Vorgehen ist (Abb. 6).

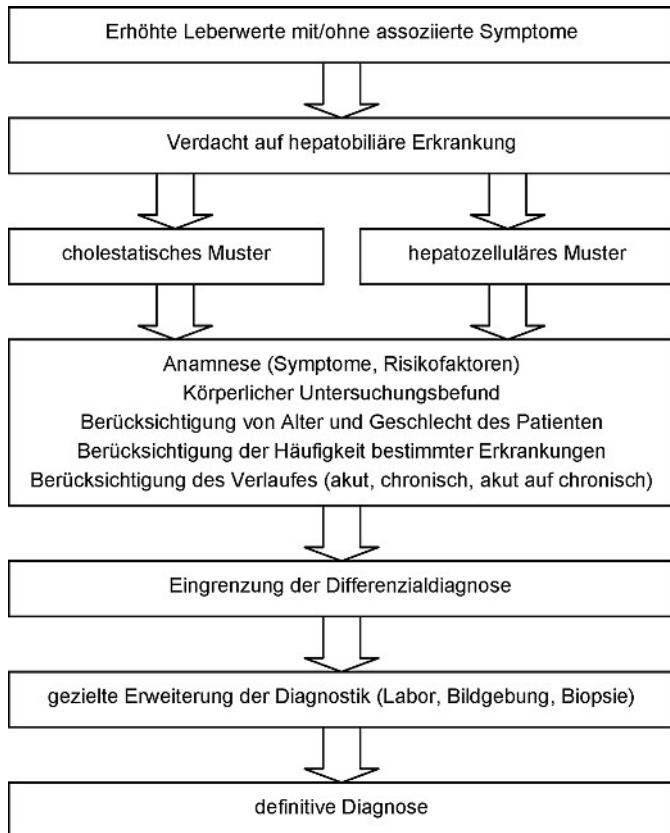


Abb. 6 Diagnostisches Vorgehen bei erhöhten Leberwerten.

**Interessenkonflikte:** keine.

## Literatur

- <sup>1</sup> Thomas L. Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST). In: Thomas L (Hrsg). Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main 2005; 56–67
- <sup>2</sup> Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, USA 2002; 1227–1239
- <sup>3</sup> Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of liver function. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. (Hrsg). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16. Aufl. McGraw-Hill, New York 2005; 1813–1816
- <sup>4</sup> Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002; 123: 1367–1384
- <sup>5</sup> Bundesgesundheitsbericht für Deutschland. Chronische Leberkrankheit und -zirrhose. Kapitel 5.22. <http://www.gbe-bund.de> 1998
- <sup>6</sup> Mersy DJ. Recognition of alcohol and substance abuse. Am Fam Physician 2003; 67: 1529–1532
- <sup>7</sup> Choudhury J, Sanyal AL. Clinical aspects of fatty liver disease. Sem Liver Dis 2004; 24: 349–362
- <sup>8</sup> Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005; 5: 558–567
- <sup>9</sup> Czaja AJ. Autoimmune liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21: 293–299
- <sup>10</sup> Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. N Engl J Med 2004; 350: 2383–2397
- <sup>11</sup> Langer C, Denk H. Wilson's disease. Virchows Arch 2004; 445: 111–118
- <sup>12</sup> Schisky ML, Oikonomou I. Inherited metabolic liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21: 275–282
- <sup>13</sup> Ghany M, Hoofnagle JH. Approach to the patient with liver disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. (Hrsg). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16. Aufl. McGraw-Hill, New York 2005; 1808–1813
- <sup>14</sup> Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. Hepatology 1995; 22: 833–836
- <sup>15</sup> Novacek G. Leber und nicht-hepatale Leberwerte. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2: 30–33
- <sup>16</sup> Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342: 1266–1271
- <sup>17</sup> Dollinger MM, Fechner L, Fleig WE. Frühdiagnostik von Lebererkrankungen. Internist 2005; 46: 411–420
- <sup>18</sup> Schwake L, Müller U, Theilmann L, et al. Klinischer Nutzen und diagnostische Bedeutung der Leberbiopsie bei chronisch erhöhten Leberwerten nicht viraler Genese. Z Gastroenterol 2003; 41: 303–309
- <sup>19</sup> Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ 2005; 172: 367–379

---

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hans-Peter Allgaier · Evangelisches Diakonie Krankenhaus · Wirthstraße 11 · 79110 Freiburg ·  
E-mail: [allgaier@diak-fr.de](mailto:allgaier@diak-fr.de)

---

## Zur Person



Prof. Dr. med. Hans-Peter Allgaier,

### Akademische Ausbildung

- 10/79–10/86 Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
1997–6/2002 Oberarzt der Abteilung Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie) Medizinische Universitätsklinik Freiburg  
7/2002 Chefarzt der Inneren Abteilung der Helios Klinik Titisee-Neustadt  
Leiter der Fachgruppe Gastroenterologie, Onkologie, Endokrinologie und Rheumatologie im HELIOS Konzern  
Transfusionsverantwortlicher der HELIOS Klinik Titisee-Neustadt  
10/2003 Ernennung zum Ärztlichen Direktor der HELIOS Klinik Titisee-Neustadt  
seit 5/2006 Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin des Evang. Diakoniekrankenhauses Freiburg

### Aktuelle klinische Tätigkeiten

1. Chefarzt Innere Abteilung Evang. Diakoniekrankenhaus Freiburg
2. Regelmäßige Vortragstätigkeit
3. Regelmäßige Laienfortbildungen

# Fragen

## CME Fragebogen

Hausmann, S. et al. Erhöhte Leberwerte – was nun? (Z Allg Med 2006; 82: 352–367)

### 1. Welche Aussage trifft zu?

- A Bei prognostisch relevanten hepatobiliären Erkrankungen ist eine Transaminasenerhöhung obligat.
- B Die Diagnose einer hepatobiliären Erkrankung erfordert meist invasive Untersuchungsmethoden.
- C Durch eine rationale Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen kann ein Beitrag zur Kostensenkung im Gesundheitswesen geleistet werden.
- D bei fehlenden Symptomen ist eine gravierende hepatobiliäre Erkrankung ausgeschlossen.
- E eine Unterteilung in ein hepatozelluläres versus cholestatisches Muster erhöhter Leberwerte ist differenzialdiagnostisch wenig hilfreich.

### 2. Welche Aussage zu „Leberwerten“ ist richtig?

- A Die Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) ist ein leberspezifisches Enzym.
- B Die Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT) ist ein mitochondriales Enzym.
- C Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist stets pathologisch.
- D Die Gamma-Glutamyl-Transferase ist im Knochen stark konzentriert.
- E Eine Erhöhung des Bilirubins kann extrahepatische Ursachen haben.

### 3. Welche Antwortkombination ist richtig?

Bei erhöhten Transaminasen sind sowohl die absoluten Werte der Enzyme als auch deren Verhältnis zueinander von diagnostischer Bedeutung weil ein De-Ritis-Quotient  $< 1$  für einen leichten Leberschaden spricht.

- A beide Aussagen richtig, Verknüpfung richtig
- B beide Aussagen richtig, Verknüpfung falsch
- C Nur die erste Aussage ist richtig.
- D Nur die zweite Aussage ist richtig.
- E Beide Aussagen sind falsch.

### 4. Welche Aussagen treffen zu?

- 1) Alkohol-bedingte Lebererkrankungen umfassen Steatosis hepatis, Steatohepatitis und Leberzirrhose.
  - 2) Alkoholtoxizität ist eine häufige Ursache chronischer Lebererkrankungen.
  - 3) Für die Steatosis hepatis ist eine kleine, knotig veränderte Leber typisch.
- A Alle Aussagen treffen zu.
  - B Nur 1 und 2 treffen zu.
  - C Nur 1 und 3 treffen zu.
  - D Nur 2 und 3 treffen zu.
  - E Keine der Aussagen trifft zu.

### 5. Welche Aussage ist falsch?

- A Das Spektrum möglicher Auslöser einer medikamentös-toxischen Leberschädigung ist eng umschrieben.
- B Bei Verdacht auf medikamentös-toxischen Leberschaden sollten möglichst alle Medikamente pausiert werden.
- C Bei Verdacht auf nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen ist eine histologische Sicherung der Diagnose meist nicht zwingend erforderlich.
- D Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen kommen gehäuft bei Diabetes mellitus vor.
- E Eine Vielzahl viraler, bakterieller und parasitärer Infektionen kann mit einer Begleithepatitis einhergehen.

### 6. Welche Aussage trifft zu?

- A Die Hepatitis A hat eine Inkubationszeit von weniger als einer Woche.
- B Hepatitis B und C können durch Tätowierungen und Bodypiercing übertragen werden.
- C Die Durchführung einer Bluttransfusion ist in deutschen Krankenhäusern mit einem besonders hohen Risiko der Übertragung einer Hepatitis C behaftet.
- D Nach Ausschluss einer Hepatitis B ist unbedingt nach einer möglichen Hepatitis D zu fahnden.
- E Die Autoimmunhepatitis wird durch Viren auf den Menschen übertragen.

### 7. Welche Aussage trifft zu?

- A Die Autoimmunhepatitis betrifft regelmäßig ältere Männer.
- B Bei der hereditären Hämochromatose ist die Bestimmung von Autoantikörpern meist der entscheidende Schritt zur Bestätigung der Diagnose.
- C Der Morbus Wilson ist eine Kinderkrankheit, die im Erwachsenenalter keine Rolle spielt.
- D Alpha-1-Antitrypsin ist ein Akutphaseprotein.
- E eine Leberzirrhose ist stets auf eine Alkoholttoxizität zurückzuführen.

### 8. Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Die Zöliakie kommt häufig vor.
- B Bei etwa einem Drittel der Patienten mit Zöliakie sind die Transaminasen erhöht.
- C Eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) bei einer Erkrankung des Herz- oder Skelettmuskels ist ein seltener Befund.
- D Bei Hyperthyreose und Hypothyreose können die Transaminasen erhöht sein.
- E Ein akuter Gallengangsverschluss kann extrem hohe Transaminasenanstiege bewirken.

### 9. Welche Aussage trifft zu?

- A Kolikartige rechtsseitige Oberbauchschmerzen sind typisch für infiltrative Lebererkrankungen.
- B Der Oberbauchsonographie kommt bei der Differenzialdiagnostik cholestatischer Erkrankungen eine wichtige Rolle zu.
- C Die primär biliäre Zirrhose wird mittels ERCP diagnostiziert.
- D Bei einer primär sklerosierende Cholangitis finden sich praktisch immer hohe Titer antimitochondrialer Antikörper (AMA).
- E Die hereditäre Hämochromatose ist stark mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert.

### 10. Welche Aussage ist korrekt?

- 1) Die alkalische Phosphatase hat viele verschiedene Unterformen.
  - 2) Bei mindestens 2facher Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) über dem oberen Referenzwert muss die Diagnose der zugrundeliegenden Störung erzwungen werden.
  - 3) Eine mindestens 3fache Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) über dem oberen Referenzwert beweist praktisch einen Alkoholabusus.
- A Alle Aussagen treffen zu.
  - B Nur 1 trifft zu.
  - C Nur 2 trifft zu.
  - D Nur 3 trifft zu.
  - E Keine der Aussagen trifft zu.

Bitte kopieren, ausfüllen und an die unten angegebene Adresse senden oder bei der Registrierung unter <http://cme.thieme.de> direkt online eingeben.

# Antworten

## CME Antwortbogen

(Teilnahmehinweise siehe S. 367)

### A. Angaben zur Person

Name, Vorname, akad. Titel: \_\_\_\_\_  
Straße, Hausnr.: \_\_\_\_\_ PLZ/Ort: \_\_\_\_\_  
Ich bin Mitglied der Ärztekammer: \_\_\_\_\_  
Jahr meiner Approbation: \_\_\_\_\_  
Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: \_\_\_\_\_  
Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in/für: \_\_\_\_\_  
seit/Jahr der Facharztanerkennung: \_\_\_\_\_  
Spezialisierung innerhalb des Fachgebiets:  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_  
Ich möchte folgende Zusatzbezeichnungen erwerben: \_\_\_\_\_  
Ich habe folgende Zusatzbezeichnungen: \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_  
Ich bin tätig als:  Assistenzarzt  Oberarzt  Chefarzt in folgender Klinik:

Niedergelassener Arzt, seit \_\_\_\_\_  im Ballungsraum  im ländlichen Raum

Sonstiges (bitte eintragen): \_\_\_\_\_

Führen Sie in Ihrer Praxis diagnostische und therapeutische Auftragsleistungen im Bereich des Fortbildungsthemas durch?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Bieten Sie in der Diagnostik und Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas Besonderheiten in Ihrer Praxis/Klinik an?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Machen Sie diese ggf. als Praxisbesonderheiten geltend?

nein  ja, welche? \_\_\_\_\_

Ich bin Abonnent:  ja  nein, der Fragebogen ist aus/von:  Zeitschrift

thieme-connect  Kollegen  der Klinik  Bibliothek  Sonstiges

### B. Didaktisch-methodische Evaluation

1. Wie viele Patienten diagnostizieren/behandeln Sie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema pro Jahr? \_\_\_\_\_
2. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Diagnostik des Fortbildungsthemas: \_\_\_\_\_
3. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Therapie des Fortbildungsthemas: \_\_\_\_\_
4. Bezüglich der Diagnostik/Behandlung im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema  
 fühle ich mich nach Studium des Beitrages in meiner Strategie bestätigt,  
 hat sich meine Strategie folgendermaßen verändert – bitte benennen: \_\_\_\_\_
5. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis wichtige Aspekte des Themas  
a) außer Acht gelassen?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_  
b) zu knapp abgehandelt?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_  
c) überbewertet?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
6. Etwa wieviel Prozent des Beitrages haben Ihnen  
a) zur Auffrischung bereits bekannten Wissens gedient:  
 < 10%  < 25%  < 50%  ≥ 50%  
b) zur Erweiterung Ihres Spezialwissens gedient:  
 < 10%  < 25%  < 50%  ≥ 50%

7. Die Diagnostik/Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas wird
- von mir begonnen und vom Hausarzt weitergeführt
  - von mir begonnen und bis zur endgültigen Diagnosestellung bzw. Therapieeinstellung durchgeführt
  - Diagnostik, Therapie und Langzeitkontrolle erfolgen durch mich (in Abstimmung mit dem Hausarzt)
  - von mir überwiegend als Auftrags-/Konsiliarleistung erbracht.
8. Für die Diagnostik/Therapie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema ziehe ich regelmäßig andere Fachgruppen hinzu.  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
9. Ergeben sich für Sie aus wirtschaftlichen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
10. Stehen Ihnen aus logistischen Gründen im Beitrag genannte Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?  nein  ja, welche? \_\_\_\_\_
11. Die Fragen lassen sich:
- aus dem Studium des Beitrages allein beantworten
  - nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten
12. Ich habe für die Bearbeitung des Refreshers (inkl. Antwortbogen) \_\_\_\_\_ Minuten benötigt.

**C. Lernerfolgskontrolle**  
**Antworten zum Quiz**  
 (nur eine Antwort pro Frage  
 ankreuzen)

1	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	6	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
2	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	7	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
3	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	8	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
4	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	9	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
5	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	10	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E

**Bitte in dieses Feld die CME-Wertmarke kleben**

(Informationen zu den CME-Wertmarken s. S. 367)

**oder Ihre Abonnement-Nummer eintragen:**

(siehe Adressaufkleber der Zeitschrift)

\_\_\_\_\_

**Ihr Ergebnis** (wird vom Verlag ausgefüllt)

Sie haben \_\_\_\_ von \_\_\_\_ Fragen richtig beantwortet und somit

bestanden und 3 CME-Punkte erworben

nicht bestanden.

Stuttgart, \_\_\_\_\_ (Stempel/Unterschrift) \_\_\_\_\_

Zertifiziert durch die Ärztekammer Nordrhein.

**D. Erklärung**

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort/Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie** den vollständig ausgefüllten **Antwortbogen (A-D)**

und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten **Rückumschlag**

an den Georg Thieme Verlag KG, Stichwort „CME-Fortbildung“, z. Hd. J. Ortleb,

Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart. **Einsendeschluss ist der 30.8.2007** (Datum des Poststempels). Die Zertifikate werden spätestens 14 Tage nach Erhalt des Antwortbogens versandt. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen.