

# **Hepatose für Klinik und Praxis**

Herausgegeben von  
**ERWIN KUNTZ**

Mit 30 Abbildungen und 35 Tabellen



**J. F. LEHMANNS VERLAG MÜNCHEN**

# Hepatosé für Klinik und Praxis

Herausgegeben von  
Professor Dr. ERWIN KUNTZ  
ev. Diakonissenanstalt Schwäbisch Hall

Mit 30 Abbildungen und 35 Tabellen



J. F. LEHMANN'S VERLAG  
MÜNCHEN

ISBN 3 469 00404 8

Alle Rechte vorbehalten

© J.F. Lehmanns Verlag München 1972

Gesamtherstellung: Münchner Buchgewerbehaus GmbH,  
München

Printed in Germany

KUNTZ (Hrsg.) Hepatose für Klinik und Praxis

# Seminare für die ärztliche Fortbildung

Herausgegeben von

Professor Dr. ALBERT SCHRETZENMAYR



J. F. LEHMANN'S VERLAG  
MÜNCHEN

## Vorwort

Der Begriff der „Hepatose“ als ein sich primär an der Leberparenchymzelle abspielender degenerativer Prozeß ist im Gegensatz zum angelsächsischen Sprachgebrauch in Deutschland geläufig und wird von der Mehrzahl der deutschsprachigen Hepatologen bewußt beibehalten. Er umfaßt Leberschäden toxischer und metabolischer Genese und grenzt sie damit ab gegen Leberkrankheiten infektiös-entzündlicher Natur, die unter dem Begriff der „Hepatitis“ zusammengefaßt werden — im Gegensatz zur angelsächsischen Hepatologie, die den Begriff der „toxischen Hepatitis“ kennt. Auf die Problematik dieses Begriffes wird in dem Referat von *Klinge* und *Altmann* in diesem Band eingegangen.

Mein früherer Mitarbeiter, Prof. *Kuntz*, Chefarzt der inneren Abteilung des Diakonissenkrankenhauses, Schwäbisch-Hall, hat — der großen praktischen Bedeutung der Hepatosen Rechnung tragend — diese zum Gegenstand einer seiner bekannten und beliebten Haller Fortbildungstagungen gemacht und namhafte Fachleute zu diesem aktuellen Thema zu Wort kommen lassen. Neben grundlegenden Referaten zur Labordiagnostik und Morphologie werden die wichtigsten Formen der „Hepatosen“, also toxischer und metabolischer Leberschäden, ihre Erkennung und Behandlung eingehend besprochen. Diese Formen der Leberschä-

digungen werden in unserer zivilisierten Welt voraussichtlich in der Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen. Es sei nur an die Zunahme des Alkoholismus, des Medikamenten-Mißbrauches oder der alimentären Fettsucht sowie der „chemisation“ unserer Umwelt und deren „interaction“ erinnert, alles Noxen, die zu einer solchen Leberschädigung führen können. Es ist deshalb dem Herausgeber zu danken, daß er dieses wichtige Gebiet der Hepatologie den praktizierenden Kollegen mit so fundierten Beiträgen nahebringt, wie sie in diesem Band zusammengestellt sind. Damit erhält der Arzt die Möglichkeit, sich rasch und umfassend über den derzeitigen Stand dieses aktuellen Problems zu informieren.

Professor Dr. *H. A. Kühn*  
Direktor der Medizinischen Universitätsklinik  
Würzburg

# Inhalt

Vorwort .....	VII
E. KUNTZ: Aktuelle laborchemische Leberfunktionsdiagnostik .....	1
O. KLINGE und H.-W. ALTMANN: Morphologie toxischer Hepatosen .....	35
E. KUNTZ: Die Fettleber .....	66
W. K. LELBACH: Die alkoholische Fettleber — ihre Rückbildung durch Alkohol-Abstinenz	93
D. MÜTING und H. BURCHARD VON SEEBACH: Medikamentös bedingte Leberschäden	118
J. EISENBURG: Ikterus während der Schwangerschaft .....	135
R. PHLIPPEN: Die Hämochromatose .....	162
D. P. MERTZ: Gicht, Diabetes mellitus und Fettleber .....	178
H. WALLNÖFER: Die Behandlung der Hepatosen .....	194
E. KUNTZ: Prävention und Rehabilitation der Lebererkrankungen .....	206

# Aktuelle laborchemische Leberfunktionsdiagnostik

Von E. Kuntz

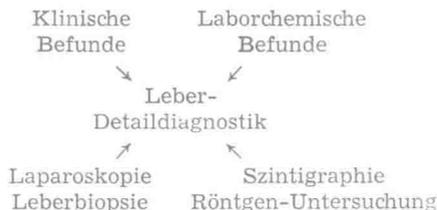
*Zusammenfassung:* Die für Prävention und Therapie der Leberkrankheiten, aber auch für die Rehabilitation der Leberkranken unumgänglich erforderliche Leber-Detaildiagnostik stützt sich auf: 1. Klinische Befunde, 2. Laborchemische Befunde, 3. Laparoskopie, Leberbiopsie, 4. Szintigraphie, Röntgen-Untersuchung. Bei sachgemäßer, konsequenter Nutzung dieser Möglichkeiten können die 6 Ziele der Leberdiagnostik: 1. Differentialdiagnose des Ikterus, 2. Feststellung einer Leberschädigung, 3. Feststellung der Art, 4. des Stadiums, 5. der Aktivität einer Lebererkrankung, 6. des Ausmaßes der Funktionsstörung weitgehend verlässlich erreicht und bei wiederholter Kontrolle der Werte auch Aussagen über Erkrankungsverlauf, Therapieerfolg und Prognose gewonnen werden. Störungen der Leberzellintegrität werden mit Hilfe der Enzymdiagnostik und der Serum-Eisenbestimmung überprüft, Beeinträchtigungen der metabolischen Leistung mittels der Pseudocholinesterase, der Albumin-Synthese, der Gerinnungsfaktoren, der Galaktoseprobe und der Ammoniakbestimmung.

Während der letzten 20 Jahre sind in der Diagnostik der Leberkrankheiten enorme Fortschritte erreicht worden; sie haben zum Teil unsere bisherigen Vorstellungen über das Wesen, die Verlaufsformen und die Abgrenzung verschiedener Leberkrankheiten grundlegend geändert.

## **Die 4 Diagnostik-Säulen**

Die heutige eindrucksvolle Sicherheit in der Leber-

diagnostik ist das Resultat einer fast bis zum Perfektionismus entwickelten Koordination zahlreicher Untersuchungstechniken innerhalb 4 Diagnostik-Säulen:



Hieraus ergibt sich als

### „1. hepatologischer Lehrsatz“:

Der 1936 von Gustav v. Bergmann geprägte Begriff „Hepatopathie“ oder der heute oft gebrauchte Terminus „Leberparenchymschädigung“ sollten nur für das „prädiagnostische Stadium“ einer Lebererkrankung erlaubt sein!

### Die 6 Leberdiagnostik-Ziele

Mit Hilfe dieser 4 Untersuchungsgruppen lassen sich nun die 6 Leberdiagnostik-Ziele nahezu in jedem Einzelfall erreichen, vorausgesetzt, daß wir alle diagnostischen Möglichkeiten einsetzen können. Aus der wiederholten Überprüfung der Aktivität und der Leberfunktion ergeben sich dann auch verlässliche Aussagen über den Krankheitsverlauf, den Therapie-Erfolg und die Prognose:

1. *Differentialdiagnose des Ikterus:*
  - a) prähepatisch (= Produktionsikterus)
    - $\alpha$  Hämolyse
    - $\beta$  Kurzschluß-Hyperbilirubinämie
  - b) posthepatisch (= mechanischer Ikterus)
    - $\alpha$  extrahepatischer Verschuß
  - c) intrahepatisch
    - $\alpha$  Bilirubin-Kupplung (= Konjugationsikterus)
    - $\beta$  Bilirubin-Transport (= Absorptionsikterus)
    - $\gamma$  Bilirubin-Ausscheidung (= Exkretionsikterus)
2. *Feststellung einer Leberschädigung:*
  - a) primär (autochthon)
  - b) sekundär (Lebermitbeteiligung)

3. *Feststellung der Art der Lebererkrankung:*
- |              |                         |
|--------------|-------------------------|
| a) Hepatitis | d) Fibrose              |
| b) Hepatose  | e) Tumoren              |
| c) Zirrhose  | f) herdförmige Prozesse |
4. *Feststellung des Erkrankungsstadiums:*
- |              |                         |
|--------------|-------------------------|
| a) prodromal | a) <b>kompensiert</b>   |
| b) akut      | b) <b>dekompensiert</b> |
| c) chronisch |                         |
| d) geheilt   |                         |

5. *Feststellung der Aktivität*

6. *Prüfung der Leberfunktion*



Hieraus ergeben sich Aussagen über:

- |                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| a) Erkrankungsverlauf   | $\gamma$ stationär |
| $\alpha$ fortschreitend | b) Therapieerfolg  |
| $\beta$ in Rückbildung  | c) Prognose        |

### **Koordinierung der Leberdiagnostik**

Seit etwa 20 Jahren werden Spezifität und Aussagekraft der einzelnen Leberfunktionsproben am laparoskopischen Bild und am histologischen Ergebnis beurteilt. Nunmehr werden erstmals auch tastende Versuche unternommen, die elektronenmikroskopische Beurteilung der hepatozellulären Organellen (endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, Mikrovilli, Mitochondrien, Microbodies, Lysosomen u. a.), die das morphologische Substrat der Leberfunktion darstellen, in die klinische Leberfunktionsdiagnostik miteinzubeziehen („*Organellen-Pathologie*“) (35). Während auch bei normalem histologischem Ergebnis eine Erhöhung leberspezifischer Enzymaktivitäten im Serum eine Leberschädigung beweist, kann demgegenüber ein pathologischer Biopsiefund mit normalen Leberfunktionswerten einhergehen, d. h. eine Lebererkrankung kann „laborchemisch stumm“ sein (1, 11, 33).

Aus einer ungenügenden Koordinierung der morphologischen und laborchemischen Untersuchungs-

ergebnisse resultieren dann die etwas unglücklichen Bezeichnungen wie „falsch-positiv“ bzw. „falsch-negativ“, wenn die Leberfunktionswerte vom als allein-richtig angesehenen morphologischen Befund abweichen. Jedoch zeigten die Untersuchungen von *Munzer* (33), daß nur bei 55% der Fälle Klinik, Leberfunktionsproben und Morphologie übereinstimmten, bei 22% Leberfunktionsproben und klinische Befunde und bei 10% Histologie und Klinik korrelierten und die gleichzeitig normalen Leberfunktionsproben widerlegten.

Somit ergibt sich als

## **„2. hepatologischer Lehrsatz“:**

Bei Diagnostik und Beurteilung von Lebererkrankungen ist grundsätzlich eine gemeinsame klinische, funktionelle und morphologische Betrachtungsweise anzustreben.

## **Schwierigkeiten der Leberdiagnostik**

Wenn man die Ergebnisse von Leberfunktionsprüfungen richtig klinisch einordnen will, muß man sich jedoch einiger grundsätzlicher Schwierigkeiten in der Leberfunktionsdiagnostik bewußt sein:

1. Die große funktionelle Reserve und die gute Regenerationsfähigkeit der Leber bringen es mit sich, daß sich sogar ausgeprägtere morphologische Schäden dem laborchemischen Nachweis entziehen können.
2. Zahlreiche der bisher gebräuchlichen Leberfunktionsproben sind leber-unspezifisch und können auch bei anderen Erkrankungen pathologisch ausfallen. Daher müssen bei der Auswahl von Leberfunktionsproben deren Spezifität, Empfindlichkeit und klinische Aussagekraft berücksichtigt werden.
3. Bei den verschiedenen Lebererkrankungen sind oftmals nur einzelne Partialfunktionen gestört, die bei Anwendung nur vereinzelter Laboruntersuchungen leicht übersehen werden. Daher sind zur Erkennung von Leberfunktionsstörungen stets mehrere Untersuchungsmethoden heranzuziehen,

um aus den verschiedenen Einzelbefunden zu einer umfassenderen Beurteilung zu gelangen.

4. Mit zunehmender Dauer einer Leber- bzw. Gallenwegs-Erkrankung, aber auch mit dem Auftreten gleichzeitiger Komplikationen werden die laborchemischen Leberbefunde immer vieldeutiger oder irreführender.

Somit ergibt sich als

### **„3. hepatologischer Lehrsatz“:**

Es gibt bislang keine Methode, die als solche allein eine globale Aussage über den Leberzustand oder die Leberfunktion ermöglicht.

## **Prinzipien der Leberdiagnostik**

Daher wurden im Laufe der Zeit Hunderte von Leberfunktionsproben entwickelt. Die Anwendung einer Vielzahl solcher Lebertests, meistens in Form kritiklos zusammengestellter „Testbatterien“ oder „Leberlatten“ führte jedoch nicht nur zu einer unnötigen Belastung von Patient und Personal sowie zu einem unwirtschaftlichen Laboreinsatz, sondern brachte darüber hinaus auch keine bessere Leberfunktionsdiagnostik.

Nach Einführung der Enzymdiagnostik hat sich die Leberfunktionsdiagnostik sozusagen „gesundgeschumpft“. Fast alle heutigen Lebertests beruhen im wesentlichen auf 5 verschiedenen Prinzipien (Tab. 1).

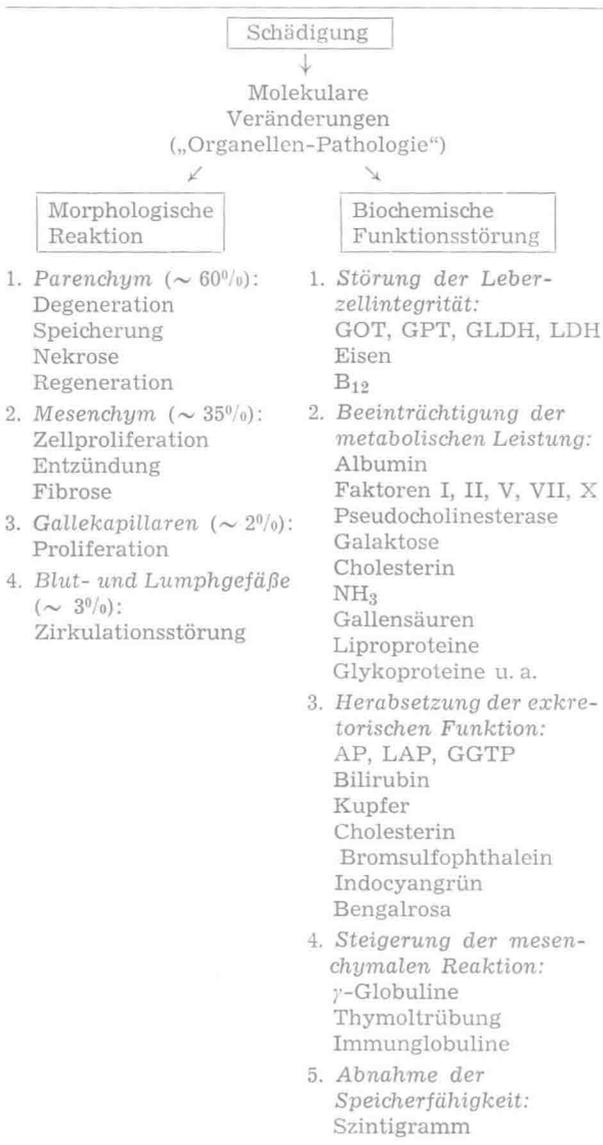
Es muß also unser Bemühen sein, einige wenige nach diesen Prinzipien ablaufende Untersuchungsmethoden auszuwählen, um eine verlässliche und auch ökonomische Leberfunktions-Diagnostik betreiben zu können.

Somit ergibt sich als

### **„4. hepatologischer Lehrsatz“:**

Für eine rationelle und verlässliche Leberfunktions-Diagnostik ist die gleichzeitige Anwendung bestimmter Lebertests erforderlich, die die wichtigsten Partialfunktionen der Leber erfassen, jedoch

Tabelle 1: Schema der verschiedenen morphologischen Reaktionen bzw. biochemischen Funktionsstörungen der Leber



im Einzelfall durch spezielle Untersuchungsmethoden erweitert werden sollten.

## Programm der Leberdiagnostik

Entsprechend dieser Forderung können die Leberfunktionsproben nach ihrem jeweiligen Aussageprinzip — unabhängig von ihrer klinischen Validität — in einem laborchemischen Minimal-, Necessarium- und Maximal-Programm zusammengestellt werden (Tab. 2) (29).

### 1. Störung der Leberzell-Integrität

#### a) Serum-Eisen

Die Bestimmung des Serum-Eisens gilt als eine der ältesten Methoden, um den Austritt einer leberzeleigenen Substanz in das Serum zu erfassen, geht doch die erste Beobachtung einer Hypersiderinämie bei einer ikterischen Lebererkrankung auf *Warburg und Krebs* (1927) zurück (zit. 15). *Hemmeler* hat bereits 1939 das Serum-Eisen zur Abgrenzung eines hepatozellulären Ikterus von einem Verschlussikterus herangezogen (zit. 15).

*Leberkrankheiten mit Hypersiderinämie* (7, 9, 13—15, 52):

1. akute Hepatitis infectiosa,
2. ausgeprägte Fettleber,
3. nekrotisierender Schub einer chronischen Hepatitis bzw. Zirrhose,
4. siderophile chronische Hepatitis,
5. sekundäre Siderose,
6. hämochromatotische Zirrhose.

Die Höhe des Serum-Eisens ist abhängig von Stärke und Ausdehnung der Leberzellschädigung, aber auch vom Gehalt der Leberzelle an Eisen. Anscheinend wird nur dann Eisen aus der Leberzelle freigesetzt, wenn diese strukturell geschädigt bzw. nekrotisiert ist. Nach Abklingen einer diffusen Leberschädigung kehrt der erhöhte Serum-Eisenwert relativ spät zur Norm zurück. Hieraus kann geschlossen werden, daß das Eisen leberzell-struk-

Tabelle 2: *Minimal-, Optimal- und Maximal-Programm der laborchemischen Leber-Diagnostik*

Minimal	Necessarium	Maximal
1. GPT (GOT)	GOT, GPT, GLDH, Eisen	GOT, GPT, GLDH, Eisen, LDH
2. Quick-Wert	Quick-Wert, Albumin	Quick-Wert, Albumin, Galaktose, NH <sub>3</sub> , Cholinesterase
3. AP, Bilirubin, Ubgn/Ub	AP, Bilirubin, Ubgn/Ub, LAP, Bromsulfo-phthalein	AP, Bilirubin, Ubgn/Ub, LAP, Bromsulfo-phthalein, GGTP, Kupfer
4. Thymol	Thymol, $\gamma$ -Globuline	Thymol, $\gamma$ -Globuline, Immun-Globuline
5. —	—	Szintigraphie

turell fixiert ist und daß die Schädigung der Leberzelle behoben ist (erkennbar an der bereits erfolgten Normalisierung der Enzymaktivitäten), bevor diese ihre Fähigkeit zur Eisenfixierung zurückerlangt hat. Dementsprechend weist ein erhöhter Serum-Eisenwert auf eine morphologische Leberzellschädigung oder auf eine Aufnahme-Unfähigkeit der mit Eisen bereits überfüllten Leberzelle hin.

*Normalwerte:* ♀ = 60—140  $\gamma^0/0$ , ♂ = 80—150  $\gamma^0/0$ ; Eisenausscheidung im Urin: 0,08—0,25 mg/6 Std.; Desferrioxamin-Test: 500 mg i.m. = > 4 mg/6 Std. im Urin (= primäre Hämochromatose), = < 2 mg/6 Std. im Urin (= sekundäre Siderose); totale Eisenbindungskapazität: ♀ = 300—400  $\gamma^0/0$ , ♂ = 250—350  $\gamma^0/0$ .

#### b) *Enzym-Diagnostik*

Enzyme stellen als hochmolekulare Eiweißkörper wesentliche Bestandteile der zellulären Ultrastruktur dar. Dabei weist jedes Organ eine typische, als „Enzymmuster“ bezeichnete Enzymverteilung auf.

Allgemein unterscheiden wir 1. Exkretions-Enzyme, 2. Sekretions-Enzyme und 3. Zell-Enzyme. Auf Grund der unterschiedlichen Lokalisation können 3 Arten von Leberzell-Enzymen abgegrenzt werden:

1. Zytoplasmatische Enzyme = unilokulär  
(GPT, LDH)
2. Mitochondriale Enzyme = unilokulär  
(GLDH)
3. Zytoplasmatisch-mitochondriale Enzyme (GOT: 70% mitochondrial) = bilokulär

Die *Leberzelle* weist nun relativ große Mengen an Zell-Enzymen auf, und zwar konnten pro 1 g Leberfeuchtgewicht 6780 E LDH, 2917 E GOT, 1737 E GPT und 1424 E GLDH nachgewiesen werden (40). Insgesamt berechnet sich der Enzym-Reichtum der Leber auf etwa 235 000 E LDH, etwa 145 000 E GOT und etwa 90 000 E GPT bzw. GLDH. Diese Zellenzyme wirken — gleichsam wie zugeführte Aktivierungsenergie — nur innerhalb der Zelle und sind für zelleigene Stoffwechselfvorgänge verantwortlich, indem sie die jeweiligen Zellmoleküle in einen reaktionsfähigen Zustand versetzen. Dementsprechend sind schon geringe Enzymspuren, die sich aus den normalen Zellumsetzungen ergeben, im Serum nachweisbar. Aufgrund des starken Konzentrationsgefälles treten bereits bei leichter Störung der Zellmembran-Dichte zytoplasmatische Enzyme (GPT, LDH, GOT) ins Serum über. Eine solche *Permeabilitätsstörung* der Zellwand bedeutet jedoch noch nicht Leberzell-Nekrose. Daher ist für sog. Umgebungsuntersuchungen bzw. „Screening“ vor allem die GPT geeignet.

Erst bei einer *Zellnekrose* mit damit einhergehender Zerstörung der Mitochondrien werden auch mitochondriale Enzyme (GLDH, GOT) ins Serum ausgeschwemmt. Bereits bei einer Störung bzw. Nekrose von nur 2—3 von 1500 Zellen steigen die entsprechenden Enzym-Aktivitäten im Serum zu