



Chronische Hepatitis – Teil 1: Diagnostik

H. E. Blum, D. Moradpour

Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Chronische Lebererkrankungen, definiert als Hepatopathien von mehr als 6 Monaten Dauer, werden durch die Hepatitisviren B, C bzw. D, Alkohol oder Medikamente, Autoimmunhepatitiden, hereditäre Erkrankungen sowie durch primär biliäre Erkrankungen (PBC, PSC) u.a.m. verursacht. Der natürliche Verlauf kann klinisch völlig asymptomatisch sein und bleiben oder aber charakterisiert sein durch eine wenn auch langsame Progression der Entzündung und Fibrose mit Entwicklung einer Leberzirrhose. Die fortgeschrittene Leberzirrhose ist assoziiert mit einer hohen Morbidität und Mortalität, bedingt durch die Folgen der Leberzellinsuffizienz und der portalen Hypertension mit gastrointestinaler Blutung, hepatischer Enzephalopathie, Ödemen und Aszitesbildung sowie durch das hohe Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) mit außerordentlich ungünstiger Prognose.

Die Diagnostik bei Patienten mit chronischer Hepatopathie ist hierarchisch strukturiert (**Tab. 1**) und umfasst eine detaillierte Anamnese inklusive Alkohol-, Medikamenten- und Reiseanamnese, eine sorgfältige körperliche Untersuchung, inkl. Abdomen-Ultraschall, allgemeine lebertypische klinisch-chemische Analysen, spezielle Ätiologie-definierende Laboruntersuchungen sowie ggf. weiterführende bildgebende Untersuchungen und die Leberhistologie.

Anamnese

Die Familien-, Berufs- und Sozialanamnese sind die Basis jeder klinischen Evaluation. Bei Leberkrankheiten besonders wichtig sind ferner Fragen nach vorausgegangener Gelbsucht, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Blutungs- oder Ödemneigung u.a.m. Reiseanamnese und Fragen nach Kontakten mit Leberkranken, nach vorausgegangenen Krankenhausaufenthalten, Bluttransfusionen oder Verabreichung von Blutprodukten, sexuellen Kontakten, Injektionen, Tätowierungen, nach zurückliegender und aktueller Alkohol- oder Medikamenten- bzw. Tabletteneinnahme, einschließlich der regelmäßigen Einnahme von Vitaminen oder Naturheilmitteln, wie Kräutertees, sind weitere wichtige anamnestische Gesichtspunkte. Diese Informationen sind per se nicht nur von potenziell großer Bedeutung für die Diagnose einer sonst nicht oder nicht eindeutig definierbaren Lebererkrankung, sondern auch als möglicherweise klinisch relevanter Kofaktor einer Lebererkrankung anderer Ursache, z. B. Alkoholkonsum bei chronischer Hepatitis C.

Tab. 1 Hierarchie der Diagnostik bei chronischen Lebererkrankungen.

1. Anamnese
2. Klinische Untersuchung inklusive Ultraschall
3. Allgemeine klinisch-chemische Analysen (Basisdiagnostik – Leberwerte)
4. Ätiologie-definierende Labordiagnostik
5. Bildgebende Untersuchungen
6. Biopsie-Histologie/Laparoskopie

Tab. 2 Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Quick-Wert (%)	> 70	40 – 70	< 40
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Aszites	kein	mäßig	viel
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	> Grad II

Child-Pugh A: 5–6 Punkte; Child-Pugh B: 7–9 Punkte;
Child-Pugh C: 10–15 Punkte

Tab. 3 Allgemeine klinisch-chemische Analysen bei chronischen Lebererkrankungen.

I. Hepatozelluläre Integrität

GOT (AST)
GPT (ALT)

II. Biliäre Integrität und Elimination

Alkalische Phosphatase (AP)
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ GT)
Bilirubin (gesamt, direkt)
Ammoniak

III. Syntheseleistung

Quick, Gerinnungsfaktoren
Albumin
Cholinesterase

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung ist bei Frühstadien einer chronischen Hepatopathie häufig wenig informativ. Leberhautzeichen (Palmarerythem, Weißnägel, Spider naevi) können auf das Vorliegen einer chronischen Hepatopathie hinweisen. Pathognomonische klinische Zeichen sind die Hyperpigmentierung der Haut bei Hämochromatose, der Kayser-Fleischer-Kornealring bei Morbus Wilson (Spaltlampenuntersuchung) und die Xanthelasmata bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose (PBC). Unabhängig von der Ätiologie lassen sich bei fortgeschrittener Hepatopathie und bei Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose die Schwere der Lebererkrankung und das Child-Pugh-Stadium (**Tab. 2**) durch die körperliche Untersuchung meist gut abschätzen.

Tab. 4 Ätiologie-definierende Labordiagnostik bei chronischen Lebererkrankungen.

	Screening	Ergänzende Analysen	Literatur
Alkoholhepatitis		Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT)	11
Virushepatitis B, C und D			
Hepatitis-B-Virus (HBV)	HBsAg, anti-HBc IgG + IgM (total)	HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA	1, 9
Hepatitis-C-Virus (HCV)	anti-HCV	HCV-RNA qualitativ, HCV-RNA quantitativ, HCV-Genotyp	3, 5, 9
Hepatitis-D-Virus (HDV)	anti-HDAG	HDV-RNA	9
Autoimmunhepatitis	Antinukleäre Antikörper (ANA), Smooth Muscle Antibodies (SMA), Antikörper gegen Liver Kidney Microsomes (LKM), Antikörper gegen Soluble Liver Antigen (SLA)		2, 8
Hereditär-metabolische Hepatopathien			
α_1 -Antitrypsinmangel	Serumelektrophorese α_1 Antitrypsin	Proteinchemische und molekulare Typisierung	
Hämochromatose	Transferrinsättigung über 70%, Ferritin erhöht	HFE-Genest, Eisen im Lebergewebe erhöht	13, 14
Morbus Wilson	Coeruloplasmin im Serum erniedrigt, Kupfer im Urin erhöht	Kupfer im Lebergewebe erhöht	4
Primär biliäre Lebererkrankungen			
Primär biliäre Zirrhose	antimitochondriale Antikörper (AMA)	AMA-Subtypisierung	7
Primär sklerosierende Cholangitis		pANCA	10, 12
Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (NASH) bzw. Nichtalkoholische Fettleber (NAFL)	GOT, GPT, γ GT	?	6

kurzgefasst: Anamnese, körperlicher Untersuchungsbe- fund und Leberwerte geben wichtige Hinweise auf die Dia- gnose von Lebererkrankungen, aber auch auf klinisch rele- vante Kofaktoren.

Klinisch-chemische Analysen

Erhöhte »Leberwerte« sind ein häufiges klinisches Problem von unterschiedlicher Signifikanz. Die Entscheidung über die Indikation zur weiteren hepatologischen Abklärung ist im Kontext der klinischen Präsentation zu sehen. Die Bestim- mung der »Leberwerte« ist in der Praxis Teil der Allgemeinun- tersuchung sowie der Betreuung von Patienten mit Leberer- krankungen. Die Laboranalysen erfassen verschiedene Leber- spezifische Aspekte: hepatozelluläre Integrität, biliäre Inte- grität und Elimination sowie Lebersyntheseleistung.

Als Screening-Tests für die Erkennung einer Hepatopathie eignen sich Analysen, die eine Beurteilung der hepatozellulären Integrität und verschiedener Leberfunktionen ermögli- chen. Eine Kombination von Tests (»Basisdiagnostik«) erlaubt zum einen initial die Diagnose einer Hepatopathie, zum ande- ren aber auch die Beurteilung des Verlaufes und der Prognose. Bei erhöhten »Leberwerten«, die eine Hepatopathie anzeigen (GOT-, GPT-, γ GT- oder Bilirubin-Erhöhung, Quick-Erniedri- gung), ist eine weitere Ätiologie-definierende Labordiagnos- tik angezeigt. In speziellen Situationen ist für die definitive Diagnose eine histologische Abklärung erforderlich (perkuta- ne, transjuguläre oder laparoskopische Biopsie).

Ätiologie-definierende Labordiagnostik

Bei erhöhten »Leberwerten« ist die Indikation zur weiteren hepatologischen Abklärung im Kontext der klinischen Präsen- tation zu sehen. Spezielle Laboruntersuchungen ermöglichen heute bei der Mehrzahl der Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung die exakte Definition der Ursache. Für die Praxis empfiehlt sich im Einzelfall, z. B. bei der Diagnostik der Virushepatitis, auch aus Kostengründen, ein schrittweises Vorgehen, indem zunächst eine Screening-Untersuchung durchgeführt wird: für HBV HBsAg, für HCV anti-HCV und für HDV bei positivem HBsAg anti-HDAG. Bei positivem Ergebnis können dann, insbesondere im Hinblick auf die Indikation zu einer Therapie oder zur Kontrolle der Therapieerfolges, weite- re, z. T. komplexe Analysen erforderlich sein (**Tab. 4**).

kurzgefasst: Anamnese, klinisch-chemische Analysen und Ätiologie-definierende Labordiagnostik erlauben in den meisten Fällen die exakte Klassifizierung chronischer Leber- erkrankungen.

Bildgebende Untersuchungen

Die wichtigste bildgebende Untersuchung bei Lebererkran- kungen ist die Ultraschalluntersuchung, evtl. kombiniert mit Duplexsonographie. Damit lassen sich u. a. die Lebergrö- ße, -innenstruktur und -durchblutung beurteilen. Ferner lassen sich direkte und indirekte Zeichen der Leberzirrhose und portalen Hypertension nachweisen (Portalvenenfluss,

Tab. 5 Indikationen für eine Leberbiopsie bei chronischen Lebererkrankungen.

Klärung der Ätiologie von Lebererkrankungen bei negativer

Anamnese und Labordiagnostik

NASH/NAFL

Alkoholinduzierte Hepatitis

Medikamenteninduzierte Hepatitis

Autoimmunhepatitis ohne serologische Immunmarker

PBC

PSC

Beurteilung bekannter Lebererkrankungen

Entzündliche Aktivität (Grading)

Fibrose/Zirrhose (Staging)

Verlaufsbeurteilung

Therapieindikation

Therapieevaluation

Splenomegalie, Aszites u.a.m.). Weitere informative bildgebende Untersuchungen sind die Magnetresonanztomographie bei Hämochromatose (Leber-Milz-Quotient) und die endoskopisch retrograde Cholangiographie bei primär sklerosierender Cholangitis (PSC).

Leberbiopsie

Eine Leberbiopsie kann in der Regel Ultraschall-kontrolliert perkutan oder transjugulär bzw. im Rahmen einer Laparoskopie (konventionelle Laparoskopie, Midi- oder Mini-Laparoskopie) durchgeführt werden. Bei Verfügbarkeit aller Biopsiemöglichkeiten gibt es praktisch keine Kontraindikationen gegen eine Leberbiopsie. Indikationen für eine Leberbiopsie (**Tab. 5**) sind alle chronischen Hepatopathien, die sich aufgrund der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der allgemein klinisch-chemischen und der Ätiologie-definierenden Laboranalysen sowie der bildgebenden Untersuchungen (z. B. endoskopische retrograde Cholangiographie bei PSC-Verdacht) ätiologisch nicht klären lassen. Hierzu gehört in erster Linie die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) oder nicht-alkoholische Fettleber (NAFL), die sich nur histologisch sichern lässt. Ferner die anamnestisch nicht erzielbare medikamenten-induzierte Lebererkrankung und die Autoimmunhepatitis ohne serologische Immunmarker, PBC und PSC. Eine weitere Indikationsgruppe sind Hepatopathien bekannter Ätiologie. Die Leberhistologie ist hier von Bedeutung für die sichere Beurteilung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Ausmaßes der Fibrose/Zirrhose (Staging). Diese Informationen sind besonders wichtig für die exakte Beurteilung von chronischen Lebererkrankungen, bei denen die klinisch-chemischen Parameter nur sehr eingeschränkt mit der Schwere der Lebererkrankung korrelieren, wie z. B. bei der chronischen Hepatitis C oder der PBC. Hier ist die Leberbiopsie von größter Bedeutung für die Verlaufsbeurteilung, die Indikation zur Therapie und ggf. für die Bewertung des Therapieerfolges. Die Laparoskopie ist besonders wertvoll zur Beurteilung fortgeschrittener Hepatopathien, speziell der Leberzirrhose, die makroskopisch immer, mikroskopisch aber nicht mit absoluter Sicherheit nachzuweisen ist.

kurzgefasst: Die Leberbiopsie kann wertvoll für die Klärung der Ätiologie unklarer Lebererkrankungen sein und hat zentrale Bedeutung für die Beurteilung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibrosegrades (Staging) von chronischen Hepatopathien.

Fazit für die Praxis

Die hierarchisch strukturierte Diagnostik bei Patienten mit chronischer Hepatopathie lässt durch die Kombination von Anamnese, klinischer Untersuchung einschließlich Ultraschall/Duplexsonographie, allgemeine klinisch-chemische Untersuchungen (Basisdiagnostik), Ätiologie-definierende Laboranalysen, spezielle bildgebende Untersuchungen und ggf. Leberbiopsie/Laparoskopie in den meisten Fällen eine exakte Klassifizierung der Lebererkrankung zu. Diese ist Voraussetzung für die Beurteilung der Prognose und des Verlaufs der Hepatopathie sowie für die Therapieindikation und -evaluation. Von besonderer Bedeutung ist bei der Erstdiagnose jeder Hepatopathie gleichzeitig der sichere Ausschluss bzw. die Identifikation von koexistierenden Ursachen, z.B. Alkoholgenuss bei chronischer Hepatitis C oder Hämochromatose bei chronischer Hepatitis B etc.

Literatur

- 1 Blum HE. Update hepatitis A-G. *Digestion* 1997; 58: 33–36
- 2 Czaja AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 973–994
- 3 European Association for the Study of the Liver. Hepatitis C Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956–961
- 4 Gitlin N. Wilson's disease: The scourge of copper. *J Hepatol* 1998; 28: 734–739
- 5 Hoofnagle JH. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 15S–16S
- 6 James OFW, Day CP. Non-alkoholic steatohepatitis: A clinical review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 515–523
- 7 Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570–1580
- 8 Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 897–903
- 9 Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–1745
- 10 Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924–933
- 11 Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 333: 1058–1065
- 12 Ponsioen CI, Tytgat GN. Primary sclerosing cholangitis: A clinical review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 515–523
- 13 Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Hemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000; 32: 48–62
- 14 Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321–1328

Korrespondenz

Prof. Dr. Dr. h.c. Hubert E. Blum
Medizinische Universitätsklinik
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Tel.: 0761/270 34 03
Tel.: 0761/270 36 10
E-Mail: heblum@ukl.uni-freiburg.de