

- N: • Bilirubin (gesamt): 2-18 $\mu\text{mol/L}$ — 0.1-1 mg/dL
 • Konjugiertes Bilirubin: 0-4 $\mu\text{mol/L}$ — 0.1-1 mg/dL
- Allg: • Umrechnungsfaktor: mg/L in $\mu\text{mol/L}$: $\times 17.1$; $\mu\text{mol/L}$ in mg/dL: $\times 0.058$
 • Bilirubin ist ein Degradationsprodukt des Häm. An Albumin gebunden, wird das nicht konjugierte Bilirubin (hydrophob und neurotoxisch) in die Hepatozyten transportiert, wo es durch die Glukuronyl-Transferase in konjugiertes Bilirubin umgewandelt und dadurch wasserlöslich wird. Das konjugierte Bilirubin durchwandert das Gallensystem (Canaliculi biliaris, Ductus choledochus) um ins intestinale Lumen bei der Papilla duodeni (VATERI) zu gelangen. Im Duodenum wird es dann durch bakterielle Enzyme dekonjugiert. Daraus resultieren:
 - Urobilinogen (farblos; das Urobilin aber ist bräunlich):
 — 80 % werden über den Stuhl in Form von Urobilin ausgeschieden → brauner Stuhl
 — 20 % werden im Jejunum reabsorbiert → entero-hepatischer Zyklus. Dies erklärt die kleinen Urobilinogenmengen im Blut und im Urin.
 - Sterkobilinogen (farblos; das Sterkobilin aber ist bräunlich):
 — Wird teilweise in Form von Sterkobilin durch den Stuhl ausgeschieden → brauner Stuhl.
 — Teilweise im Rektum reabsorbiert → Blutbahn → Ausscheidung Urin (kleine Mengen)
- Selbst bei ausgedehnter Hämolyse überschreitet der Bilirubinspiegel 80 $\mu\text{mol/L}$ i.d.R. nicht, vorausgesetzt die hepato-biliäre Funktion ist intakt.
- Klin: • Ikterus

Für die PRAXIS

- Der Ikterus wird ab Bilirubinkonzentrationen > 40-50 $\mu\text{mol/L}$ sichtbar.
- Je ausgeprägter die Gallenwegobstruktion, desto dunkler wird der Urin (konjugiertes Bilirubin ↑) und desto heller der Stuhl (Sterkobilin ↓).
- Aussehen des Urins und mögliche Diganose:
 - Normal oder etwas dunkler Urin → DD: Hämolytischer Ikterus (Urobilinogen ↑)
 - Sehr dunkler Urin → DD: cholestatischer Ikterus (post-hepatisch); hier ist das konjugierte Bilirubin erhöht.

- Pruritus (durch Gallensalze verursacht)
- Diarrhoe (die Galle im Stuhl hat eine laxative Wirkung): Ein Übermass an intestinalen Bakterien hat zur Folge, dass das Bilirubin, welches durch deren Enzyme dekonjugiert wird, im Jejunum nicht mehr absorbiert wird und deswegen nicht mehr am enterohepatischen Zyklus teilnehmen kann. Daraus resultieren folgende 2 Phänomene:
 - Zuviel Galle im Stuhl. Die Galle hat eine laxative Wirkung → Diarrhö
 - Verlust von Gallensalzen im Stuhl → Maldigestionssyndrom.
- Bradykardie (Bilirubin hat eine ähnliche Wirkung wie Digoxin)

Klas: A. Prähepatischer Ikterus (= hämolytischer Ikterus)

- Allg: • Beim prähepatischen Ikterus kommt es durch den stark gesteigerten Zerfall von Erythrozyten im Rahmen einer Hämolyse zum vermehrten Anfall des unkonjugierten Bilirubins.
- Urs: • Hämolyse (intra- und extravasal) jeglicher Ursache
- Lab: • Unkonjugiertes Bilirubin ↑ (auch indirektes bzw. hydrophobes Bilirubin genannt).
 • Urin: der Urin hat eine normale Farbe. Erklärung: Das unkonjugierte Bilirubin ist hydrophob und kann aus diesem Grund nicht renal ausgeschieden werden → der Urin hat daher eine normale, nicht dunkle Farbe. Urobilinogen, das im Urin stark erhöht ist, ist farblos.
 • Stuhl: der Stuhl ist dunkel. Erklärung der dunklen Stuhlfarbe: die verstärkte Bilirubindegredation hat eine Erhöhung der Konzentrationen von Urobilin und Sterkobilin im Stuhl zur Folge (Sterkobilin verleiht dem Stuhl die dunkle Farbe).

B. Intrahepatischer Ikterus (= hepatischer Ikterus)

- Allg: • Beim intrahepatischen Ikterus können folgende Abläufe des Bilirubinstoffwechsels gestört sein:
 - Bilirubinaufnahme in die Leberzellen
 - Bilirubinkonjugation (das hydrophobe, unkonjugierte Bilirubin wird, mit der Glukuronyltransferase in das wasserlösliche, konjugierte Bilirubin umgewandelt)
 - Transport von konjugiertem Bilirubin aus der Leberzelle heraus
 - Abfluss aus den Gallenkanälchen der Leber in die intrahepatischen Gallenwege
- Urs: • Siehe Abschnitt «Urs:» (Seitenmitte s. 27), ausgenommen sind:
 - Ursachen unter «Erhöhte Bilirubinsynthese» (Punkt I.A.), s. 27
 - Ursachen unter «Extrahepatische Cholestase» (Punkt II.C.), s. 28
- Lab: • Der Aspekt des Urins hängt von der Serumkonzentration des konjugierten Bilirubins ab. Die Stuhlfarbe hängt von der Konzentration des Sterkobilin ab (siehe Erklärungen unter «Posthepatischer Ikterus», nachfolgend).

C. Posthepatischer Ikterus (= cholestatischer oder Ikterus)

- Allg:
- Der posthepatische Ikterus kommt durch eine Obstruktion der Gallenwege zustande. Deswegen wird auch vom obstruktiven Ikterus gesprochen.
 - Je stärker die Gallenwegobstruktion ist, desto:

Für die PRAXIS

Je ausgeprägter die Gallenwegobstruktion, desto dunkler wird der Urin und desto heller der Stuhl.

- Urs:
- Cholelithiasis
 - Neoplasien: Pankreastumor, Gallenblasenkarzinom, Cholangiokarzinom, Papilla VATERI Tumor
 - Akute/chronische Pankreatitis
 - Primär sklerosierende Cholangitis
 - IgG4-Cholangitis
 - Stenosen (inkl. nach chirurgischem Eingriff)
 - Choledochuszyste
 - Parasitose (z.B. Ascaris, Fasciola hepatica)

- Lab:
- Konjugiertes Bilirubin ↑ (auch direktes bzw. hydrophiles Bilirubin genannt)
 1. Vollständige Gallenwegobstruktion:
 - a) Der Urin ist dunkel: Der Urin färbt sich dunkel infolge der Erhöhung des konjugierten Bilirubins im Urin. Im Urin befindet sich kein Urobilinogen, denn der enterohepatische Zyklus ist unterbrochen.
 - b) Der Stuhl ist hell: Das Bilirubin reicht nicht mehr bis ins intestinale Lumen → Verminderung der Konzentrationen von Sterkobilin (diese gibt dem Stuhl die dunkle Farbe) und von Urobilin und im Stuhl → heller Stuhl.
 2. Unvollständige Gallenwegobstruktion:
 - a) Die Stuhl- und Urinfarbe hängen vom Obstruktionsgrad der Gallenwege ab, welcher die Bilirubinpassage ins Darmlumen zulässt.
 - b) Je vollständiger die Gallenwegobstruktion, umso weniger Bilirubin gelangt ins Darmlumen und umso weniger Urobilinogen wird gebildet; der Stuhl wird somit heller.

Urs: I. Unkonjugierte Hyperbilirubinämie

A. Erhöhte Bilirubinsynthese (der Serumspiegel von Bilirubin ist i.d.R. < 70 µmol/L sofern keine Lebererkrankung besteht):

- Hämolyse (intra- und extravasal)
- Resorption eines Hämatoms (Austreten von Blut in das Gewebe)
- Dyserythropoese (Störung der Inkorporation des Hämoglobins in die Erythrozyten):
 - Megaloblastäre Anämie; sideroblastäre Anämie
 - Schwere Eisenmangelanämie
 - Bleivergiftung u.a.
- Morbus WILSON

B. Gestörte Bilirubinwiederaufnahme in der Leber:

- Herzinsuffizienz
- Porto-systemischer Shunt
- Leberzirrhose
- Lebertumoren
- Morbus Gilbert-Meulengracht (gewisse Patienten)
- Medikamentös (z.B. Rifampicin, Probenecid). INFO: Die Hyperbilirubinämie normalisiert sich nach 48 h, wenn das inkriminierte Medikament sistiert wird.

C. Gestörte Bilirubinkonjugation:

- Morbus Gilbert-Meulengracht
- CRIGLER-NAJJAR-Syndrom (Typ I und II)
- Sepsis
- Chronische Lebererkrankungen: fortgeschrittene Zirrhose, chronische Hepatitis
- Hyperthyreose
- Ethinylestradiol
- Neugeborenenikterus

II. Konjugierte Hyperbilirubinämie

A. Gestörte sinusoidale Wiederaufnahme des konjugierten Bilirubins:

- ROTOR-Syndrom
- DUBIN-JOHNSON-Syndrom

B. Intrahepatische Cholestase:

- Alkoholhepatitis, NASH, virale Hepatitis, chronische Hepatitis
- Terminale Lebererkrankung
- Primär biliäre Cholangitis (PBC)
- Toxi-medikamentös (z.B. Chlorpromazin, Arsen)
- Hypoperfusionszustände (z.B. Sepsis)
- Zystische Fibrose
- Komplett parenterale Ernährung

- Post-operative Cholestase
- HIV-Cholangiopathie
- Hepatische Krise bei Sichelzellanämie
- Schwangerschaft, Schwangerschaftscholestase des 3. Trimesters
- Infiltrative Erkrankungen: Sarkoidose, Tuberkulose, Amyloidose, Lymphom
- Paraneoplastisches Syndrom
- Venookklusive Krankheit
- Abstossungsreaktion («graft-versus-host disease»)
- Infekt (Malaria, Leptospirose)

C. Extrahepatische Cholestase (Gallengangobstruktion):

- Cholelithiasis
- Raumforderung: Pankreastumor, Papilla VATERI Tumor, Cholangiokarzinom
- Akute/chronische Pankreatitis
- Primär sklerosierende Cholangitis
- IgG4-Cholangitis
- Stenosen (inkl. nach chirurgischem Eingriff)
- Choledochuszyste
- Parasitose (z.B. Ascaris, Fasciola hepatica)

Lab: • Prä- intra- und posthepatischer Ikterus:

	Prähepatischer Ikterus (hämolytisch)	Intrahepatischer Ikterus (hepatisch)	Posthepatischer Ikterus (cholestatisch, obstruktiv)
Plasma			
Unkonjugiertes Bilirubin (indirektes Bilirubin)	↑↑↑	Normal/↑	Normal/↑
Konjugiertes Bilirubin (= direktes Bilirubin)	Normal/↑	↑↑	↑↑(↑)
Urin			
Aussehen des Urins	Normal	Normal/dunkel	Dunkel
Konjugiertes Bilirubin	N/↑	↑	↑↑(↑)
Urobilinogen	↑↑↑	↑	↓
Stuhl			
Aussehen des Stuhls	Dunkel	Hell	Hell
Bilirubin	↑↑↑	↓	↓↓↓
Urobilinogen	↑↑↑	↓	↓↓↓

Tabelle 1: Paraklinik der 3 verschiedenen Ikterustypen.

DD: • Beispiele von Bilirubinwerten und deren DD:

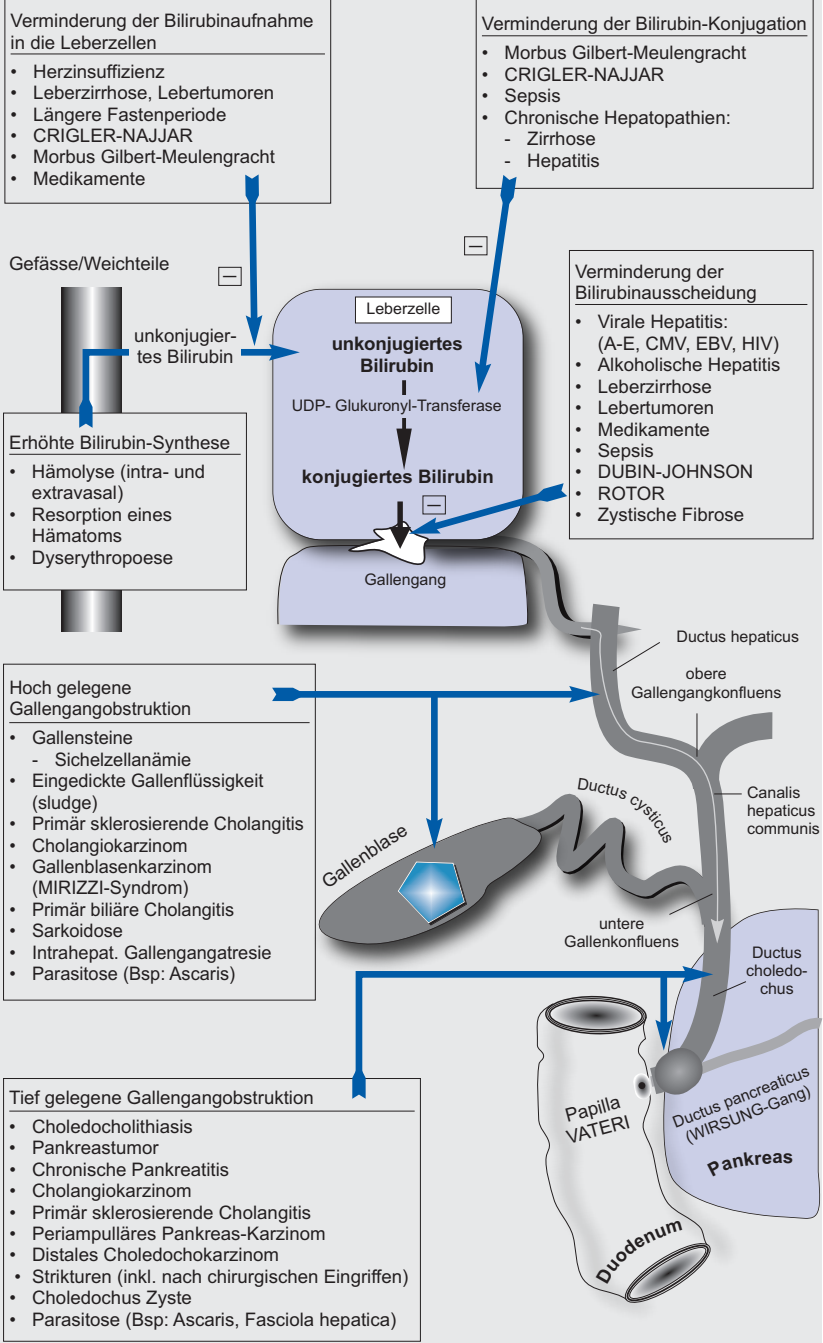
Typ der Hyperbilirubinämie	SI-Einheiten	Traditionelle Einheiten
Unkonjugierte Hyperbilirubinämie		
Morbus GILBERT-MEULENGRACHT	< 80 µmol/L	< 4.6 mg/dL
Hämolyse	30-80 µmol/L	1.7 - 4.6 mg/dL
Medikamentös	30-100 µmol/L	1.7 - 5.8 mg/dL
Neugeborenenikterus	< 280 µmol/L	< 16 mg/dL
CRIGLER-NAJJAR Typ 1	300-850 µmol/L	17.4 - 50 mg/dL
CRIGLER-NAJJAR Typ 2	< 350 µmol/L	< 20.3 mg/dL
Konjugierte Hyperbilirubinämie		
DUBIN-JOHNSON Syndrom	< 80 µmol/L	< 4.6 mg/dL
ROTOR Syndrom	< 80 µmol/L	< 4.6 mg/dL
Erworbene Lebererkrankungen	bis 1000 µmol/L	bis 580 mg/dL

Tabelle 2: Unkonjugierte versus konjugierte Hyperbilirubinämie - DD.

Differentialdiagnose bezüglich Ratio «konjugiertes/unkonjugiertes Bilirubin»	
< 5 %	Hämolyse, Morbus GILBERT-MEULENGRACHT
< 20 %	Bilirubin erythrozytären Ursprungs
20-40 %	Bilirubin hepatischen Ursprungs
40-60 %	Bilirubin hepatischen und post-hepatischen Ursprungs
> 50-60 %	Bilirubin posthepatischen Ursprungs (Gallenstein, Pankreastumor, Gallenwegtumor)

Tabelle 3: Ratio «konjugiertes/unkonjugiertes» Bilirubin.

Ikterus und anatomische Differentialdiagnostik



Schema: Differentialdiagnostik des Ikterus (vereinfachte Darstellung).