

Abbau des Hämoglobins und Synthese der Gallenfarbstoffe

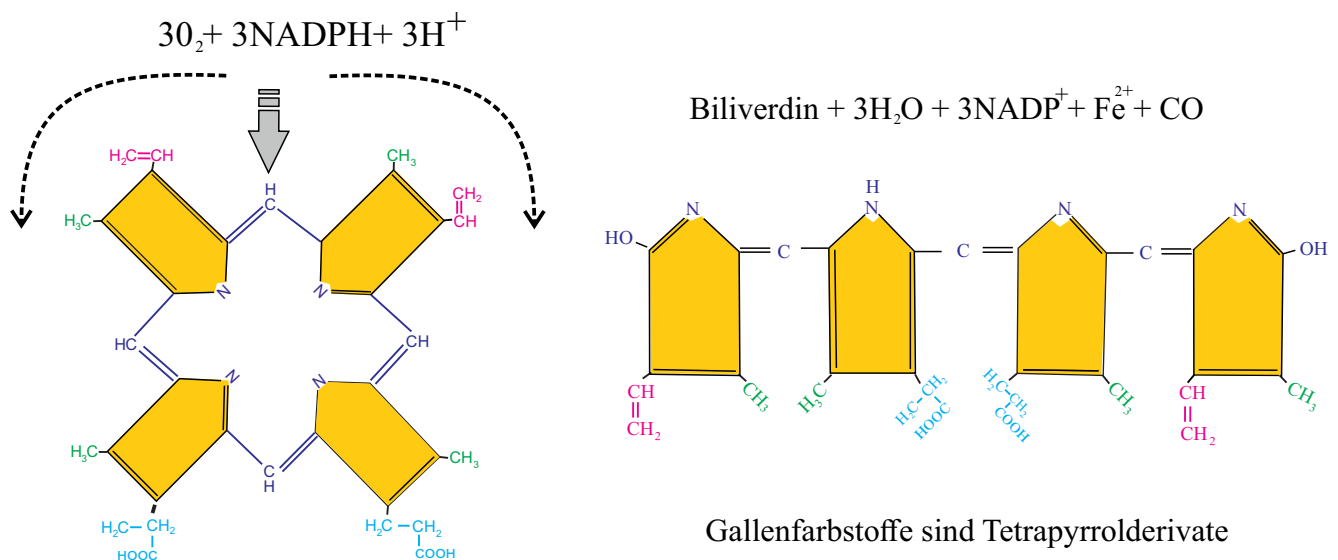
Der Abbau des Hämoglobins kann in zwei Abschnitte geteilt werden. Diese sind der im gesamten Körper erfolgende Abbau bis zum Bilirubin und der Syntheseweg, der nur in der Leber stattfindet. Das aus den Erythrozyten freigesetzte Hämoglobin muss gebunden werden, weil es für Nervenzellen und die Zellen der Nierentubuli giftig ist. Haptoglobin hat eine Halbwertszeit von 2 bis 3 Tagen und bildet mit dem Hämoglobin für wenige Stunden einen Komplex, den es in das retikuloendotheliale System der Milz und in die Sinusoide der Leber transportiert. Es dient als Marker bei der akuten Entzündung. Die Bestimmung des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes im Stuhl wird zur Diagnostik intestinaler Neoplasien eingesetzt.

Hämopexin hat mit sieben Tagen eine höhere Halbwertszeit und auch der gebildet Komplex besteht mit einer Halbwertszeit von 16-20 Stunden länger als der Komplex des Haptoglobins. Deshalb ist das Hämopexin besser für die Abschätzung des Hämolysegrades bei gleichzeitiger Entzündung geeignet. Das Hämopexin transportiert das gebundene Hämoglobin zur Leber.

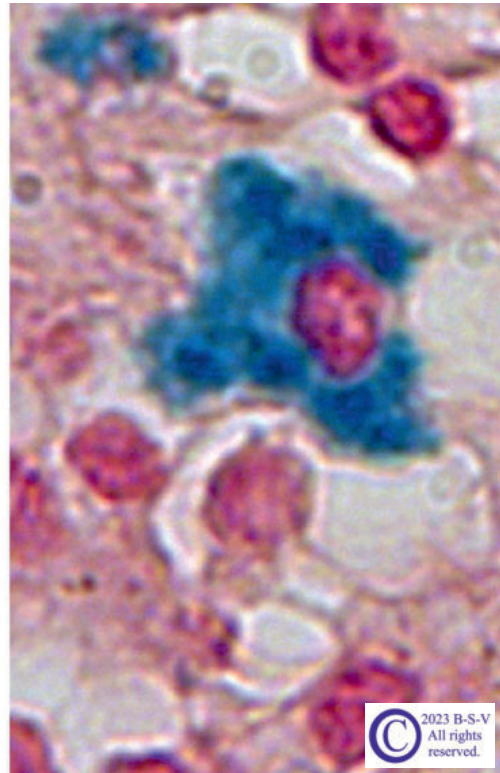
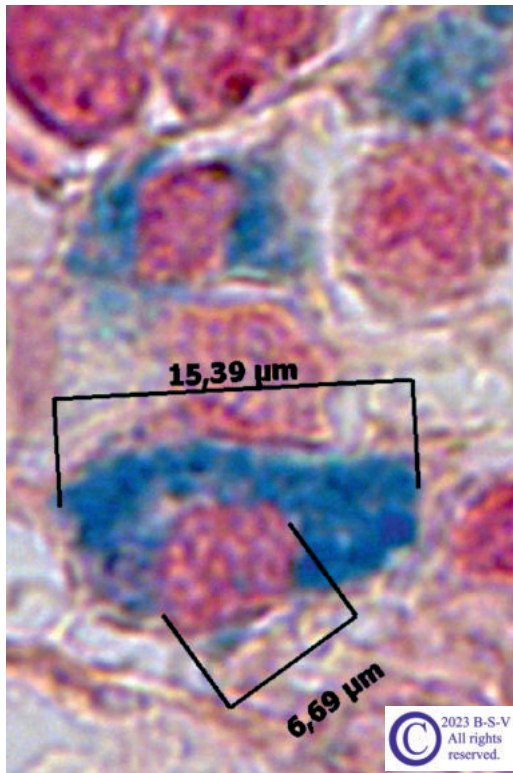
Der Abbau des Hämoglobins bis zum Bilirubin

Prinzipiell ist der Abbau im gesamten Organismus durch Makrophagen möglich. Einige Organe haben jedoch eine besondere Position. In der Milz geht ein Teil des Blutstroms frei in den Milzsinus über. Die hier lagernden Makrophagen erkennen gealterte Erythrozyten und entfernen diese durch Inkorporation. Die Haut ist mit ihrer Größe ein weiteres wichtiges Organ für den Abbau lysierter Erythrozyten. Der hohe Blutfluss durch die Leber und deren Größe habe eine wichtige Funktion beim Abbau gealterter Erythrozyten. Alte Erythrozyten sind weniger elastisch und formbar. In den besonders feinen Kapillaren gehen sie bei der Passage zugrunde. Die Leber hat dafür Haptoglobin und Hämopexin ins Blut gegeben, um freies Hämoglobin zu binden. Die Hämoglobinkomplexe werden von den Hepatozyten aufgenommen und zum Bilirubin abgebaut.

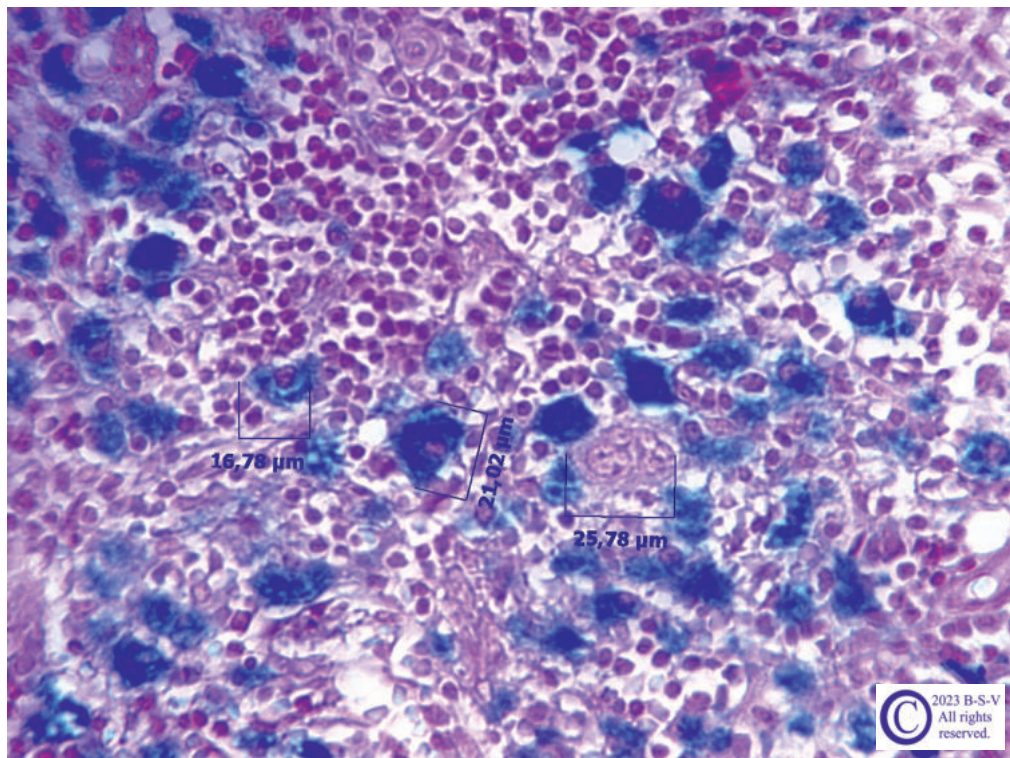
Beim Abbau des Hämoglobins wird der Porphyrinring eines Häms aufgebrochen und das Eisenion abgegeben. Für das Spalten der Methinbrücke sind Sauerstoff und NADPH notwendig. Aus dem Porphyrinring entsteht die Kettenstruktur aller Gallenfarbstoffe. Bei der ersten Reaktion entsteht das Biliverdin.



Am Hämoglobin bilden die Pyrrole einen Ring (Porphyrinring).

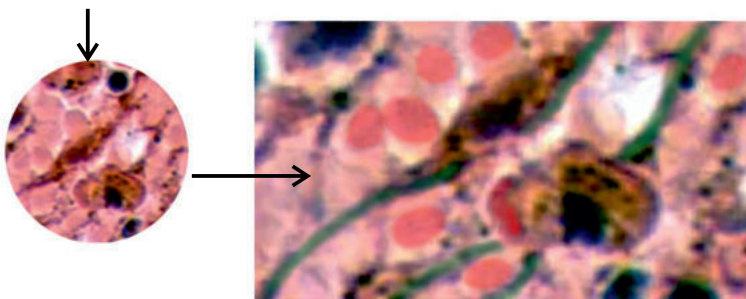
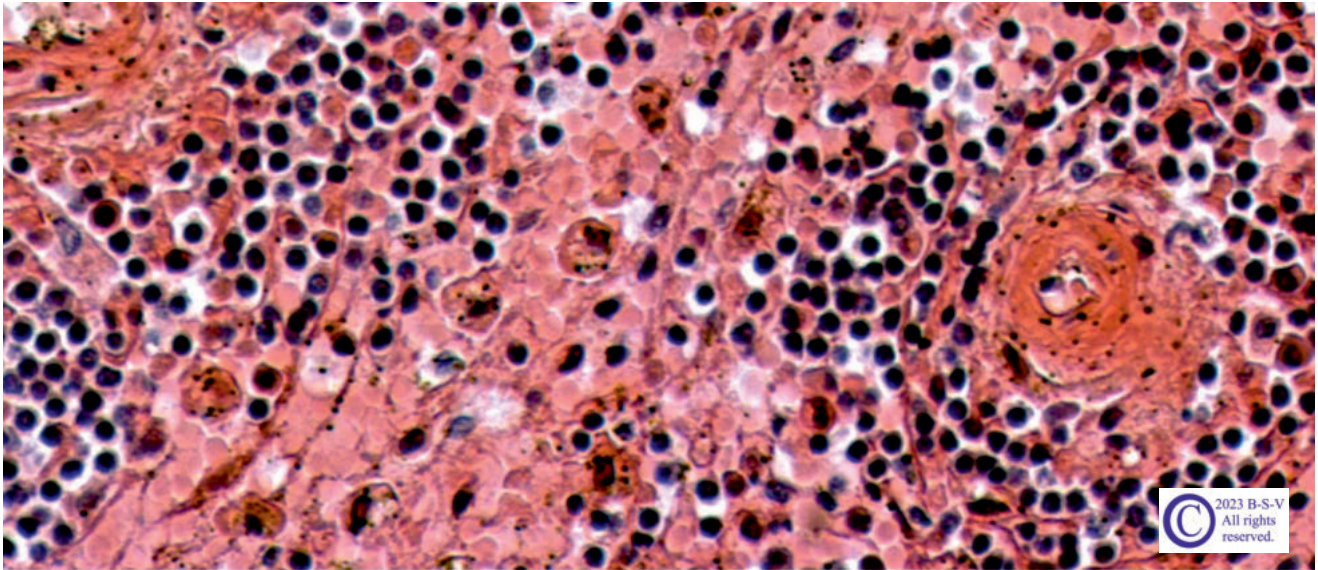


Das Foto zeigt Makrophagen (Siderophagen) in der Milz der Ratte. Das intrazellulär lagernde Eisen ist durch die Berliner-Blaureaktion deutlich sichtbar. Die Kerne sind mit Kernechtrot gefärbt.



In dem mit geringerer Auflösung erstellten Foto von der Rattenmilz ist neben den Siderophagen auch ein Megakaryozyt zu erkennen.

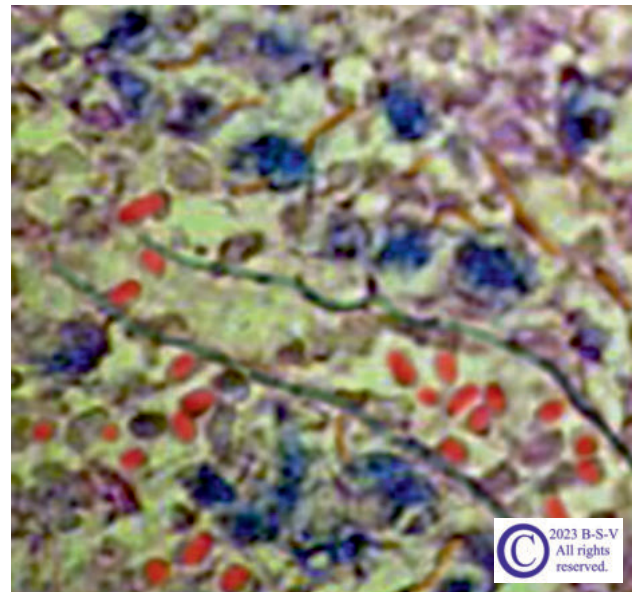
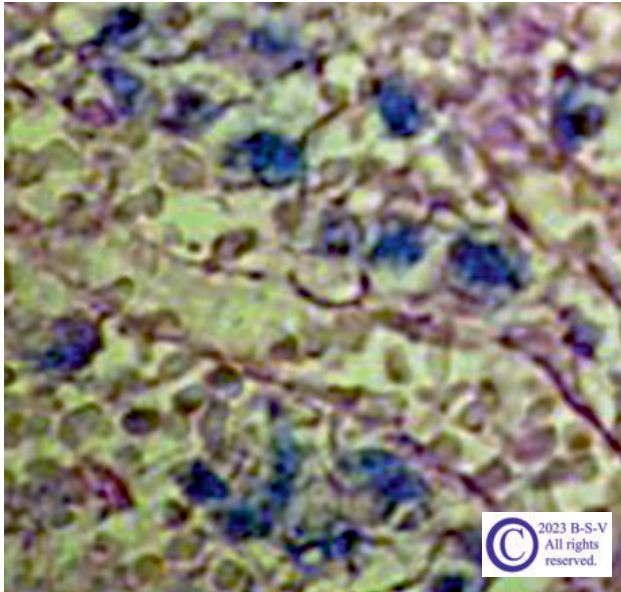
Das am Albumin gebundene Bilirubin entstammt dem Hämoglobinabbau der Makrophagen. Von Bedeutung sind dabei die Makrophagen in der Milz, Leber und des Knochenmarks.



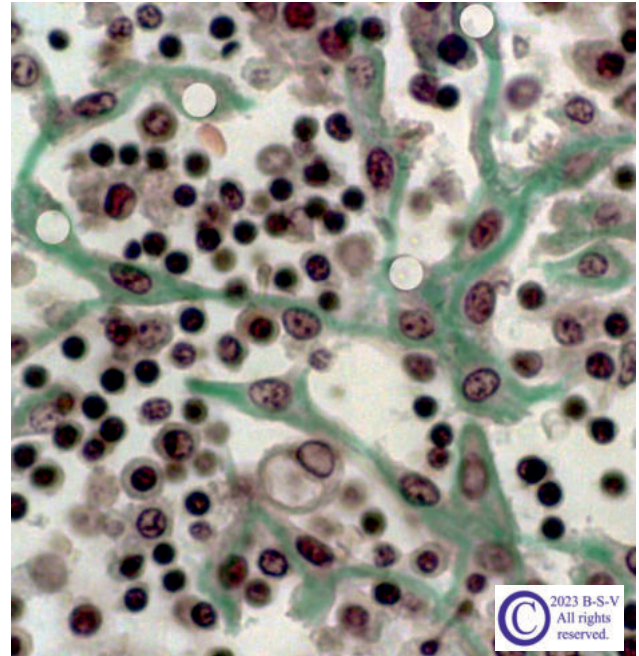
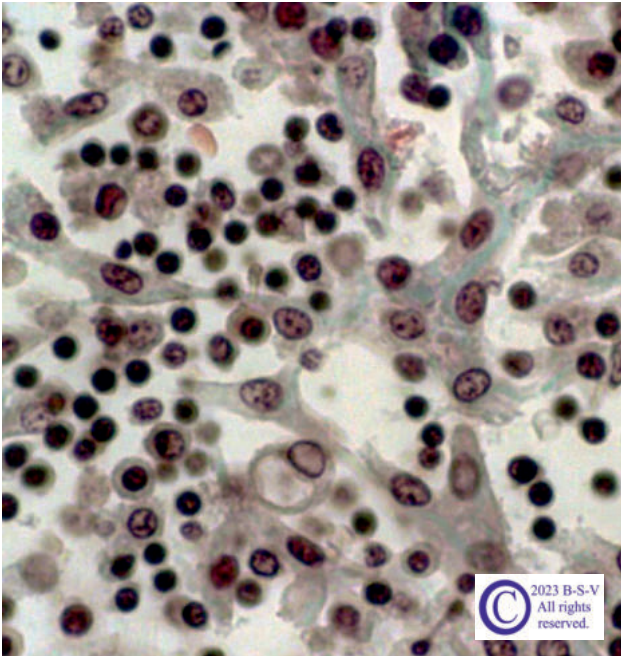
An dem teilweise digital bearbeiteten Foto eines HE-Präparats sind im Milzsinus lagernde Makrophagen differenzierbar.



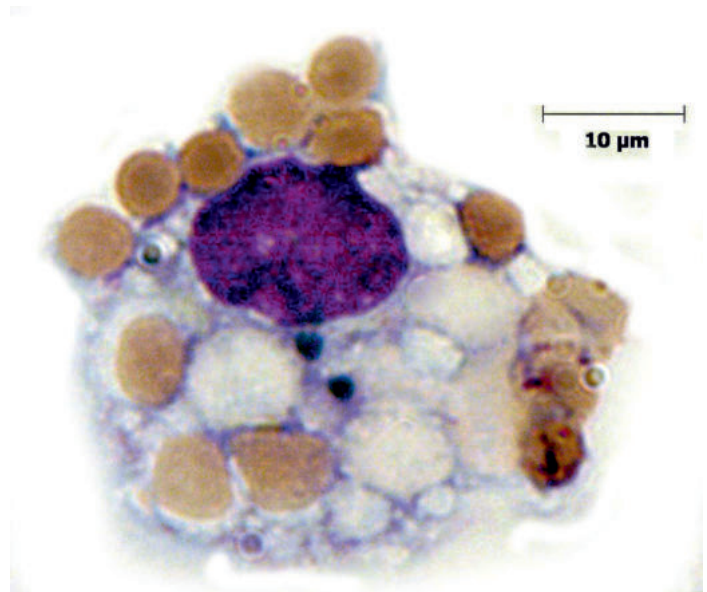
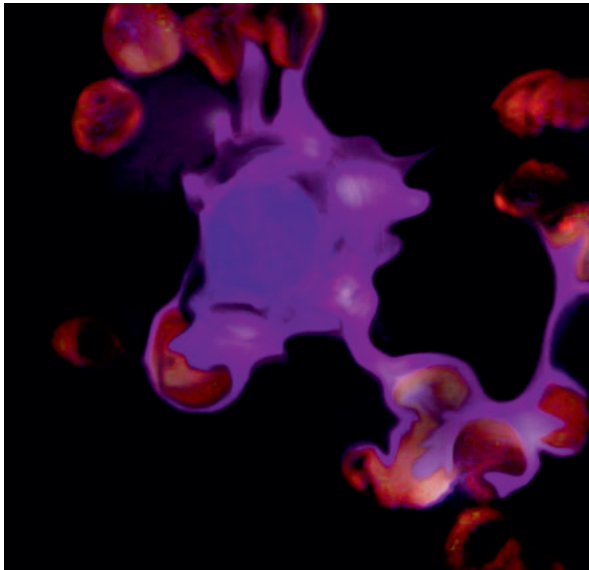
Die grafische Darstellung zeigt Endothelzellen ohne kontinuierliche Basalmembran. Die Zellen werden durch retikuläre Fasern verbunden. Ein im Milzsinus lagernder Makrophage inkorporiert rote Blutzellen.



Die Fotos wurden an einer Rattenmilz erstellt. Um die Fasern im Milzsinus zu verdeutlichen, sind diese durch die PAS-Reaktion violett. Die Eisenkomplexe in den Makrophagen sind durch die chemische Reaktion blau. Die Zellkerne und Erythrozyten sind nicht gefärbt, weil dies das Erkennen der Fasern stören würde. Die Erythrozyten sind als Schatten sichtbar und wurden im rechten Foto teilweise übermalt. Die Fasern an den Endothelien der Kapillare sind grün übermalt. Rote Blutzellen sind in der Kapillare und frei im Milzsinus sichtbar.

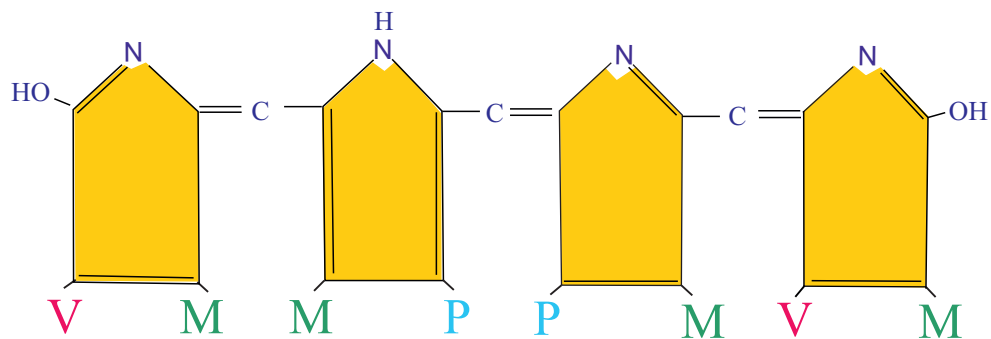
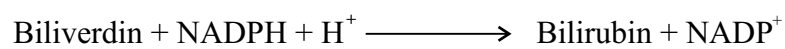


Die Fotos zeigen retikuläres Bindegewebe in einem Lymphknoten der Ratte. Der Paraffinschnitt wurde nach Goldner gefärbt. Vom Lichtgrün sind die retikulären Fasern leicht gefärbt. Im rechten Foto sind das Plasma der Retikulumzellen sowie die Fasern grün übermalt. Die vier hellen Punkte sind durch die Entfernung von Lymphozyten entstanden, die zufällig und zudem ungünstig lagerten. Die Kerne der Retikulumzellen haben eine prominente Kernmembran, lockeres Chromatin und Kernkörperchen.

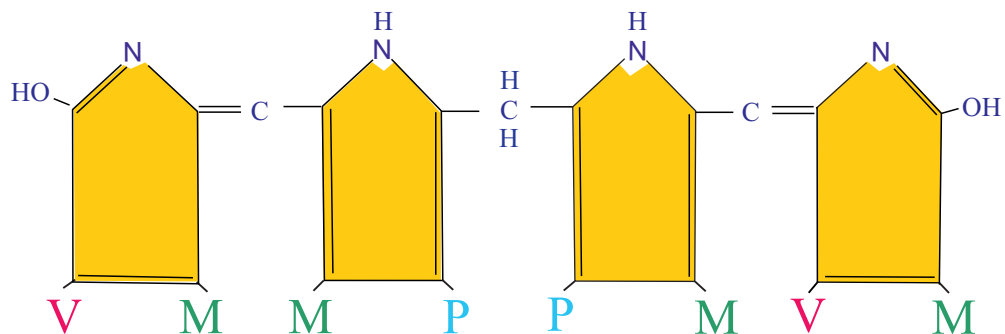


Das digital bearbeitete Foto wurde aus einem humanen Punktat hergestellt. Das rechte Bild wurde gleichfalls aus einem Punktat gefertigt und macht deutlich, wie produktiv Makrophagen sind.

Die Makrophagen bauen das Hämoglobin bis zum Bilirubin ab und geben es an das Albumin.



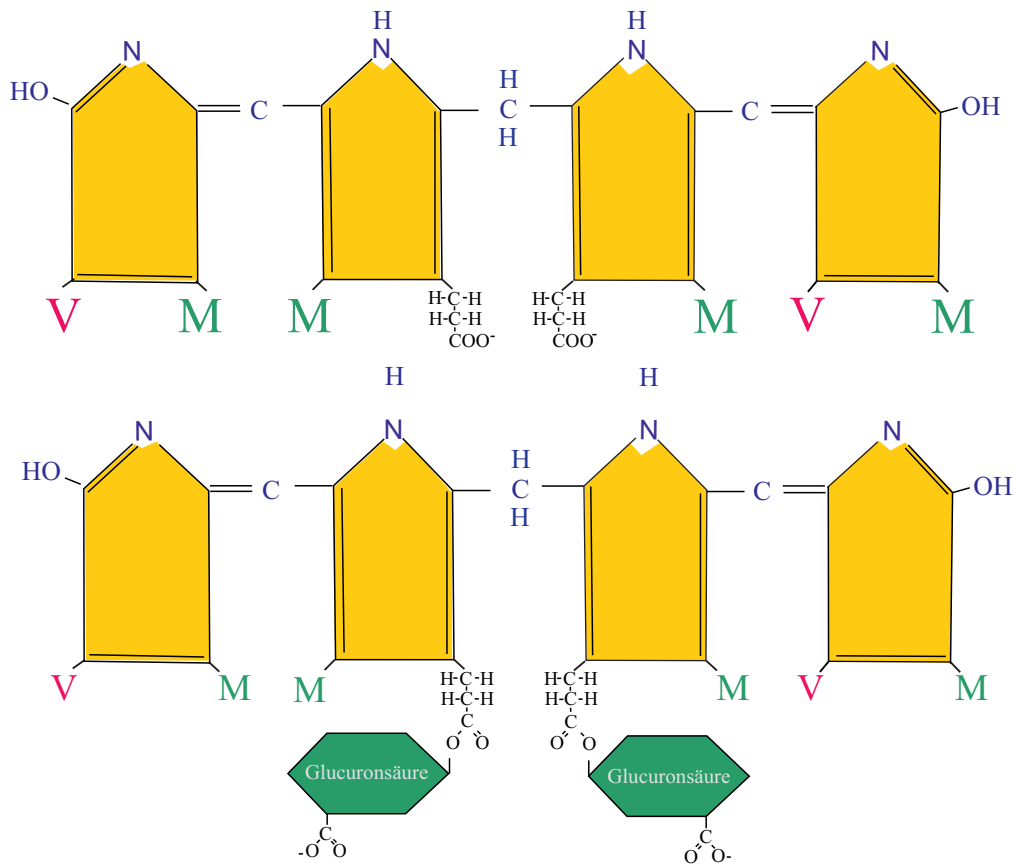
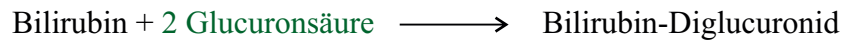
Bilirubin



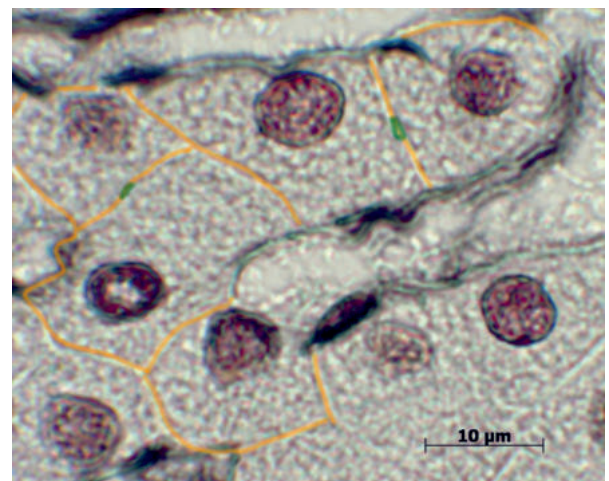
Methylrest Propionatrest Vinylrest

Das Albumin bringt das Bilirubin zur Leber.

Die Hepatozyten machen das unpolare Bilirubin durch Veresterung mit Glucuronsäure wasserlöslich.



Durch die Reaktion mit Glucuronsäure wird Bilirubin in eine wasserlösliche Form überführt und aktiv zur Gallenblase transportiert.



Die ersten kleinen Gänge befinden sich zwischen den Hepatozyten. Das Lichtmikroskop kann diese trotz Ölimmersion nicht auflösen. Für das Foto wurde ein Semidünnschnitt verwendet, an dem eine Ver-silberungstechnik ausgeführt wurde. Rechts sind die Zellgrenzen gelb markiert und die fiktiven Lagen der Gallenabflüsse sind grün dargestellt.

Benennungen für die zwei Varianten des Bilirubins

Die Glucuronsäure geht mit dem Propionatrest eine Esterbindung ein. Aus der biochemischen Reaktion folgend wird das Bilirubin-Diglucuronid auch als verestertes Bilirubin bezeichnet. Ein Terminus aus der Physiologie beschreibt das Bilirubin-Diglucuronid als konjugiertes Bilirubin und aus der analytischen Sichtweise stammt der Begriff des direkten (wasserlöslichen) Bilirubins zur Abgrenzung an das vom Albumin gebundene Bilirubin. Mit direkt wird auf die Reaktionskinetik verwiesen, wo die wasserlösliche Form direkt an der chemischen Reaktion teilnimmt. Das indirekte Bilirubin ist der am Albumin gebundene Teil und dieser muss vor der Reaktion vom Albumin gelöst werden. In der Praxis hat sich dafür eine Koffeinelösung etabliert. Die Möglichkeiten der Benennung sind die Folge der historischen Entwicklung des Wissens über die Synthese der Gallenfarbstoffe in den verschiedenen Wissenschaftsgebieten.

Verestertes (konjugiertes) Bilirubin und direktes Bilirubin sind dasselbe.

An Albumin gebundenes Bilirubin und indirektes Bilirubin sind dasselbe.

Gelangt Nahrung in den Dünndarm, dann wird das Bilirubin-Diglucuronid mit den Gallensäuren in das Duodenum gegeben. Im weiteren Verlauf wird im Colon die Glucuronsäure durch bakterielle Enzyme vom Molekül getrennt und zu verschiedenen Urobilinen umgebaut. Sterkobilinogen und Urobilinogen werden durch weitere bakterielle Umbauprozesse zum Urobilin und Sterkobilin, die für die braunrote Farbe des Stuhls verantwortlich sind. Im Dickdarm treten rund 20% der Urobiline in das Blut über und gelangen so zurück zur Leber oder werden bei der Passage der Niere in den Harn gegeben. Beim Harnstatus wird ein ausreichend spezifischer Nachweis auf Urobilinogen durchgeführt. Die Nachweisgrenze befindet sich je nach Hersteller bei etwa 0,4mg/100ml. Für die Reaktion wird 4-Dimethylaminobenzaldehyd verwendet. Der Nachweis wurde von Paul Ehrlich entwickelt, deshalb wird auch der Terminus Ehrlichs-Reagenz verwendet.

Die gelbe Farbe des Urins ist ein Summeneffekt verschiedener Urobiline, die während des Hämoglobinabbaus in der Leber ins Blut gelangen.

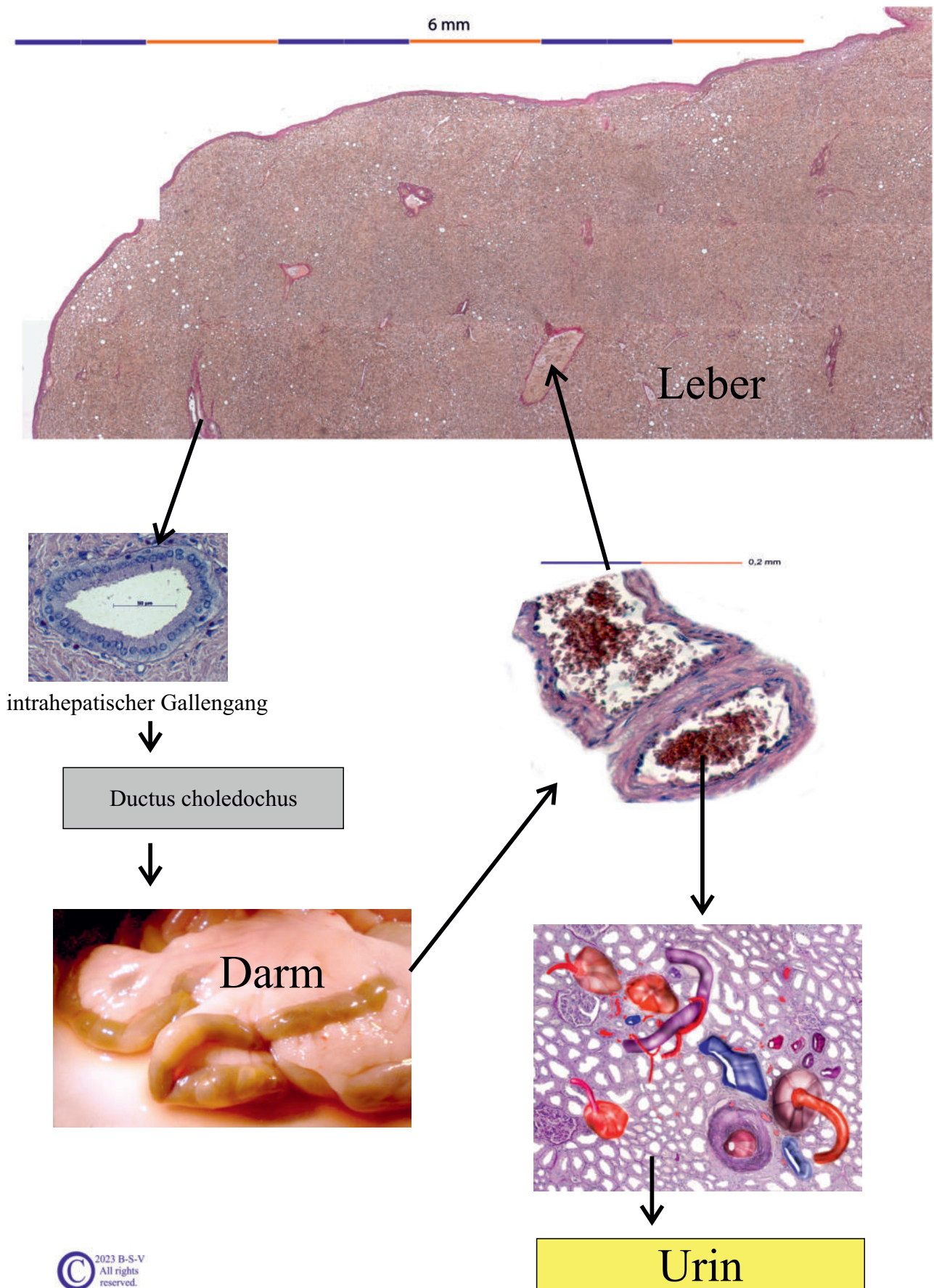
Beim Harnstatus ist darauf zu achten, dass das Untersuchungsmaterial frisch verarbeitet wird. Langes Stehen vor der Analyse führt zur Oxidation des Urobilinogens zu Urobilin. Die Reaktion wird gestört durch größere Mengen an Nitrit. Deshalb ist auf das Testfeld für Nitrit zu achten.

Falsch positive Nachweise sind möglich durch Reaktion des Ehrlichs-Reagenz mit p-Aminosalizylsäure oder Sulfonylharnstoffen.

Beim Anstieg des veresterten Bilirubins (Bilirubin-Diglucuronid) über 8,5 $\mu\text{mol/l}$ im Blutplasma kommt es zur Ausscheidung im Harn. In Abhängigkeit der Bilirubinkonzentration färbt sich der Harn bräunlich bis stark dunkelbraun. Zum Nachweis wird ein Diazoniumsalz verwendet, welches einen roten Farbkomplex erzeugt. Bei der Analyse ist darauf zu achten, dass Sonneneinstrahlung zur Oxidation des Bilirubins zu Biliverdin führt. Die Wirkung des kurzwelligen Lichts wird bei Neugeborenen mit erhöhten Bilirubinwerten angewendet, um den Bilirubinabbau in der Haut zu unterstützen.

Die Rezirkulation der Gallenfarbstoffe zwischen Darm und Leber wird als entero-hepatischer Kreislauf bezeichnet. Im Dickdarm treten Urobiline in das Blut über und gelangen mit dem Pfortaderblut zur Leber. Weil die Hepatozyten nicht alle Gallenfarbstoffe wieder aufnehmen, werden diese mit dem Blutstrom zur Niere transportiert und bei der glomerulären Filtration in den Primärharn gegeben. Im Endharn geben die Urobiline dem Urin seinen charakteristisch gelben Farbton.

Entero-hepatischer Kreislauf



Hyperbilirubinämie

In der Praxis werden Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin bestimmt. Bei der Analytik des Gesamtbilirubins wird das am Albumin gebundene Bilirubin durch Zugabe von Methanol oder Koffein-Natriumbenzoat frei gesetzt. Das Bilirubin reagiert mit diazotierter Sulfanilsäure zu einem Komplex. Durch Zugabe von Ascorbinsäure wird nicht verbrauchte Sulfanilsäure zerstört und der Bilirubinkomplex mit alkalischer Tartratlösung in blaues Azobilirubin überführt. Die Lichtabsorption des Farbkomplexes kann bei 600nm am Fotometer gemessen werden.

Bei der Analytik ist auf die Lichtexposition des Untersuchungsmaterials zu achten. Stark hämolytisch oder ikterische Seren bedingen geringere Messwerte, weil die chemische Reaktion gestört wird. Arzneistoffe wie Chloramphenicol oder Aminosalizylsäure reagieren mit der diazotierten Sulfanilsäure und erzeugen ein falsch positives Ergebnis.

Eine Hyperbilirubinämie bedingt bei Werten oberhalb von 2mg/100ml den Übertritt aus dem Blut in Haut und Schleimhäute. Die dabei sichtbaren Einlagerungen werden als Ikterus bezeichnet. Der Sklerenikterus ist dabei ein besonderes klinisches Merkmal.

Ikterusformen

Die Gelbfärbung als Folge der Hyperbilirubinämie ist zumeist ein Symptom mit Krankheitswert. Ausnahmen stellen bestimmte genetisch bedingte Störungen dar. Dazu zählen das Meulengracht-Syndrom, das Rotor-Syndrom und Dubin-Johnson-Syndrom. Sie bedürfen keiner Therapie und mindern nicht die Lebenserwartung. Beim genetisch bedingten Crigler-Najjar-Syndrom ist der Krankheitsverlauf von unterschiedlichen Schweregraden. Zur Unterscheidung der Ikterusformen hat sich entsprechend der klinischen Ursachen die Unterteilung in prähepatischen Ikterus, hepatischen Ikterus und posthepatischen Ikterus bewährt. Zur Bewertung der Ikterusformen werden dabei Serum, Harn und Stuhlfarbe genutzt.

Prähepatischer Ikterus

Die Ursachen für diese Ikterusform gehen von einem massiven Abbau an Hämoproteinen aus. Dies kann die Folge einer hämolytischen Anämie oder einer starken Hämolyse sein. Vergiftungen mit Lysemitteln aus Flüssigwaschmitteln oder Geschirrspültaps kommen bei Kleinkindern leider immer noch vor. Beim Transfusionszwischenfall ist eine starke Hämolyse typisch. Bei einer ineffektiven Erythropoese gehen vermehrt Erythrozyten zugrunde. Dies bedingt neben der Hyperbilirubinämie eine Anämie (Thalassämie, sideroblastische Anämie, perniziöse Anämie). Zur Klärung der Anämie sind hämatologische und klinisch chemische Untersuchungen notwendig (Blutbild, Retikulozyten, Eisen, Transferrin, Lactatdehydrogenase u.a.). Auch ein umfangreiche Untergang an Myoglobin führt zum prähepatischen Ikterus.

hepatischer Ikterus

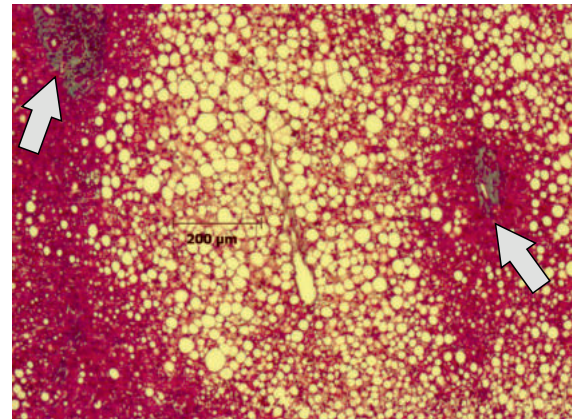
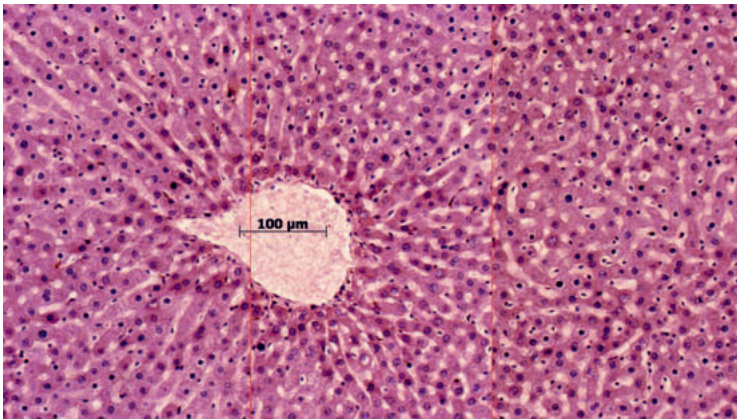
Beim hepatischen Ikterus ist aus klinischer Sicht eine Unterteilung der Ursachen nach genetisch bedingt, entzündlich bedingt (Hepatitis) und toxisch bedingt (Hepatose) angezeigt. Autoimmune Vorgänge mit Schädigung der Hepatozyten und Schäden durch Hämochromatose werden gleichfalls der Hepatose zugeordnet. Die Hämochromatose ist eine nicht primär in der Leber verortete genetische Störung. Die Abgrenzung von Hepatitis und Hepatose ist wegen der Häufigkeit der toxischen Schädigung durch Alkohol induziert.

Bei den entzündlichen Ursachen steht die viral verursachte Hepatitis im Vordergrund. Bakterien, Pilze und Parasiten sind seltener Ursache einer Hepatitis.

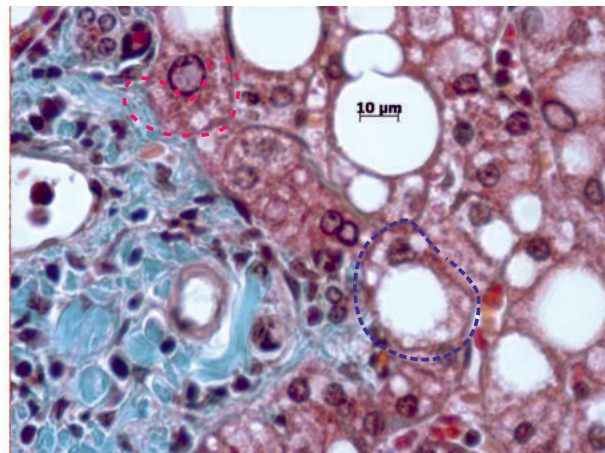
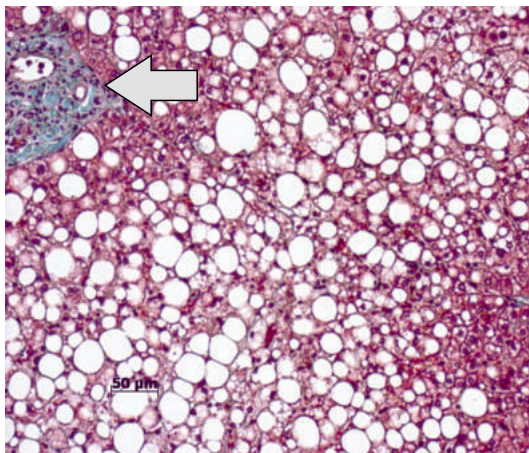
Nicht immer gehen neoplastische Erkrankungen mit einem Ikterus einher. Bei Metastasen treten zumeist erst im späten Stadium der Erkrankung Veränderungen beim Bilirubin auf. Zahlreiche Tumore anderer Organe metastasieren in die Leber (Darm, Brust, Lunge, Magen, Pankreas). Auch beim primären hepatozellulären Karzinom oder cholangiozellulären Karzinom zeigen sich veränderte Bilirubinwerte erst nach vorangeschrittener Erkrankung.

Toxische Leberzellschädigung durch Alkohol

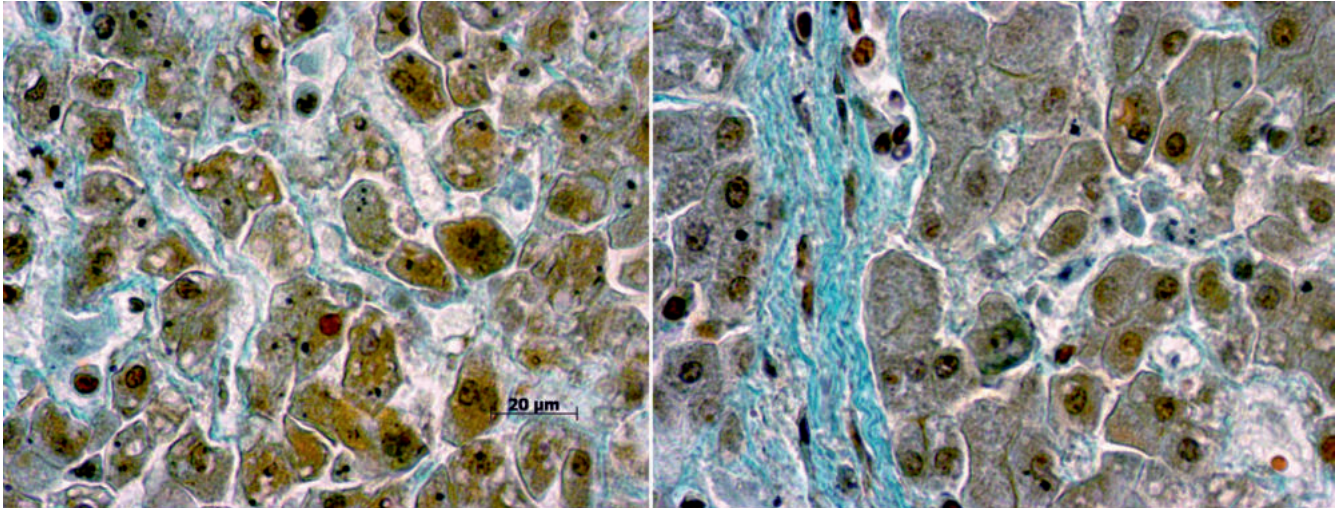
Die alkoholische Hepatose ist mit 60% die häufigste Lebererkrankung. Das Ethanol wird durch Oxidation zum Acetaldehyd umgebaut. Dies hat zur Folge, dass der Sauerstoff für die Oxidation der Fettsäuren fehlt und diese von den Leberzellen gespeichert werden müssen. Das Acetaldehyd ist eine sehr reaktionsfreudige Verbindung und stört den Zellstoffwechsel in der Leber stark. Die Fetteinlagerungen in den Leberzellen können so intensiv sein, dass die Zellen das Aussehen von Lipozyten erreichen. Bei chronischen Alkoholgebrauch erzeugen die vom Acetaldehyd verursachten Radikale eine Entzündungsreaktion mit gesteigerter Kollagenbildung durch die Fibroblasten. Die kleinen intrahepatischen Gallengänge zeigen gequollene Zustände und leiten die Gallenflüssigkeit ungenügend ab. Der Rückstau der Gallenflüssigkeit führt zur weiteren Schädigung der Hepatozyten. Erste klinisch-chemische veränderte Parameter sind erhöhte Gamma-Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase. Im frühen Stadium sind ASAT, ALAT und das Bilirubin nicht erhöht.



Die Fotos sind von einer humanen Leber gefertigt. Aufgenommen wurden Hepatozyten in der Umgebung einer Zentralvene. Links im HE gefärbten Präparat sind die zu Bälkchen formieren Hepatozyten differenzierbar. Im rechten Foto ist die Zentralvene schräg angeschnitten und erscheint länglich. Mit im Bild sind zwei Periportalfelder (Pfeile). Um die Periportalfelder ist die Fetteinlagerung deshalb sichtbar geringer, weil hier das Blut mehr Sauerstoff enthält. Beim Fluss des Blutes in Richtung Zentralvene nimmt der Sauerstoffgehalt kontinuierlich ab und die Fetteinlagerung zu. Das entzündliche Geschehen wirkt sich auf das Färbeverhalten der Hepatozyten aus. Die Kollagenfasern in den Periportalfeldern lassen das Lichtgrün der Goldner-Färbung erkennen.

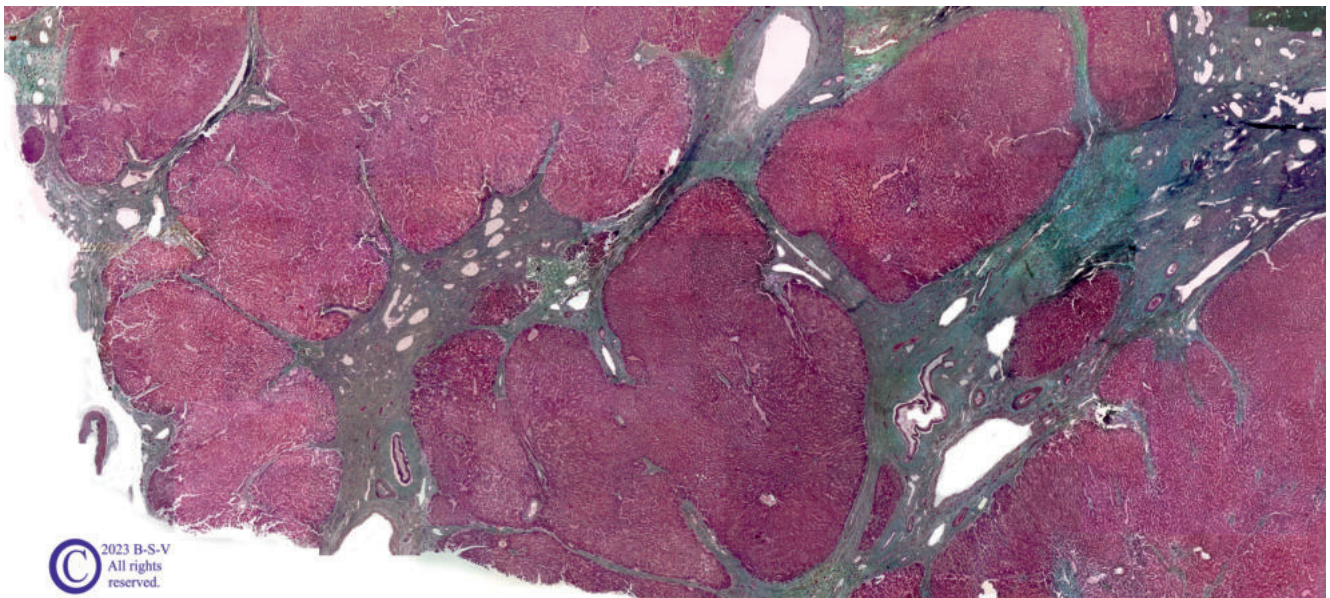


Die Aufnahme wurde von einer anderen menschlichen Leber mit alkoholischer Hepatose gefertigt. Der Anschnitt des Periportalfeldes (Pfeil) ist im rechten Bild stärker aufgelöst, um die eingewanderten Lymphozyten deutlicher sehen zu können. Auffallend sind auch die recht breiten und kräftigen Bündel der Kollagenfasern. Die Hepatozyten in unmittelbarer Nähe zur Arteriole des Periportalfeldes haben kleine tropfenförmige Fetteinlagerungen (rote Markierung). Beim blau markierten Hepatozyt sind kleine multiple Einlagerungen und ein großer Fetttropfen sichtbar.



Goldner gefärbte humanes Lebergewebe bei fortschreitender Fibrosierung. Im linken Bild ist zu sehen, dass der Lebersinus zu Kapillaren mit kontinuierlicher Basalmembran umgebaut ist, um das Blut schneller durch das Organ zu führen. Dies ist notwendig, weil der Blutfluss durch die Fibrosierung behindert wird und es zum Blutstau kommt. Pro Stunde strömen 45 Liter Pfortaderblut und 15 Liter arterielles Blut in die Leber. Der Verlust des Lebersinus führt dazu, dass trotz des Blutstaus die Hepatozyten schlechter versorgt und entsorgt werden.

Die geringen Fetteinlagerungen in den Hepatozyten weisen nicht auf eine toxische Störung des Organs hin. Die Fotos sind von einer Leber bei chronischer Virushepatitis gefertigt. Die guten Immunisierungsraten gegen Hepatitis-A und B-Virus führen dazu, dass das C-Virus zunehmend für das Krankheitsbild der chronischen Hepatitis verantwortlich ist. Eine Gefahrenquelle für die Infektion mit Hepatitis-C-Virus stellt das Stechen von Tattoos dar, wenn die Anforderungen an die Hygiene nicht eingehalten werden.



© 2023 B-S-V
All rights reserved.

Bei der Leberzirrhose sind die Faserstränge aus Kollagen bereits von außen mit dem bloßen Auge sichtbar. Für das Foto sind 40 Einzelbilder zusammengefügt worden. Das Fehlen verfetteter Leberzellen ist ein Hinweis darauf, dass die Ursache der Zirrhose vermutlich eine Virushepatitis ist. Das kollagene Bindegewebe behindert den Blutfluss durch die Leber und führt durch den ansteigenden Druck in der Pfortader zur Entstehung von Umgehungskreisläufen und Ösophagusvarizen. Weitere Probleme der Leberzirrhose sind Störungen der Blutgerinnung und eine Hypoalbuminämie. Der Albuminmangel bedingt die Aszites.

Posthepatischer Ikterus

Der posthepatische Ikterus durch einen Steinverschluss des Ductus choledochus tritt eher selten auf (Choledochuslithiasis). Die Störung des Abflusses der Gallenflüssigkeit liegt zumeist bereits in der Leber. Somit sind hepatischer- und posthepatischer Ikterus eng verwoben. Eine Cholangitis bedingt den Stau und Rückstau der Gallenflüssigkeit (Cholestase). Die Entzündung der intrahepatischen Gallengänge kann durch kleine Gallensteine, chronischen Alkoholkonsum oder Bakterien entstehen. Die Gefahr einer bakteriellen Cholangitis besteht bei Verstopfung und dem Aufsteigen von Bakterien aus dem Colon bis in das Duodenum. Enzyme für die Anzeige einer Cholestase sind die alkalische Phosphatase und die Gamma-Glutamyltransferase. Die rückgestaute Gallenflüssigkeit führt zum Anstieg der Alanin-Aminotransferase. Das Bilirubin ist in der Phase des Beginns der Erkrankung noch im Normalbereich. Leider können auch Tumore zur Cholangitis und Cholestase führen. Das Gallengangkarzinom ist eine sehr schwere Erkrankung, die lange ohne Symptome verlaufen kann. Es sind Krankheitsfälle dokumentiert, wo allein der Gewichtsverlust zum Arztbesuch führte.

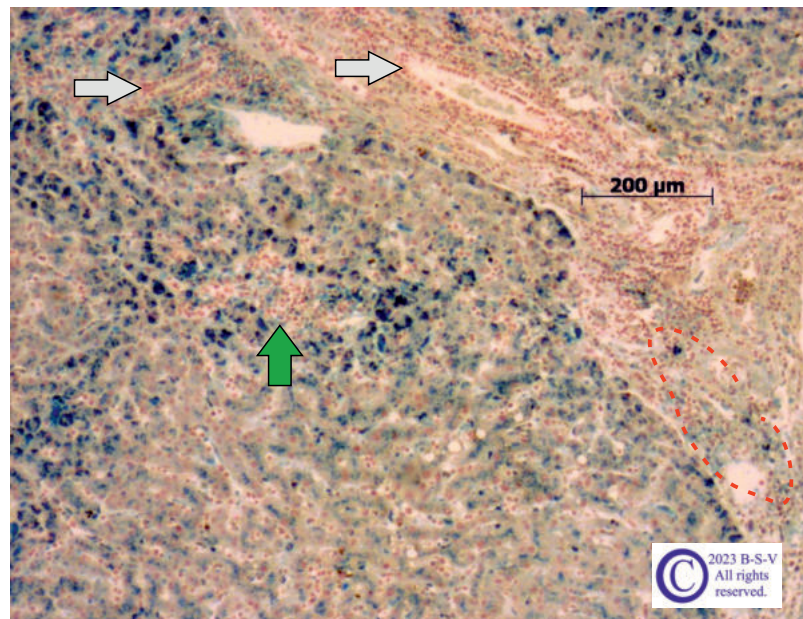
Befundkonstellation der Ikterusformen

Untersuchungsmaterial	prähepatisch	intrahepatisch	posthepatisch
Serum			
Gesamtbilirubin	erhöht	erhöht	erhöht
direktes Bilirubin	unverändert	erhöht	erhöht
indirektes Bilirubin <i>Albumin gebunden</i>	erhöht	erhöht	unverändert
LDH:ASAT (Hämolyse-Quotient)	>5	unverändert	unverändert
ALAT und ASAT	unverändert/erhöht	erhöht	erhöht
alkalische Phosphatase	unverändert	erhöht	erhöht
Harn			
Urobilinogen	unverändert/erhöht	erhöht	negativ
Bilirubin	negativ	erhöht	erhöht
Stuhl	Teerstuhl bei akuter Hämolyse	unverändert helle Farbe	helle Farbe

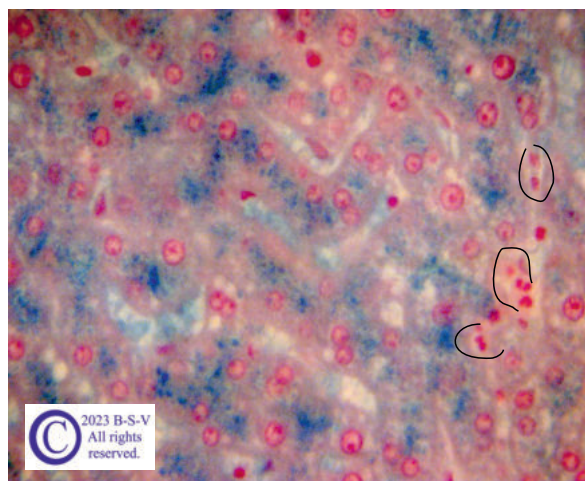
Anmerkung: Bei einer Hämolyse wird mit dem Zerfall der Erythrozyten viel LDH frei.

Lebererkrankung bei Hämochromatose

Verschiedene Mutationen führen zu einer der häufigsten erbten Stoffwechselkrankheiten. Die Mukosazellen des Dünndarms resorbieren zu viel Eisen, das im Körper gespeichert werden muss. Die fehlerhafte Eisenspeicherung betrifft verschiedene Organe und äußert sich somit in unterschiedlichen Symptomen. Die Labordiagnostik erfolgt durch eine erhöhte Transferrinsättigung und erhöhtes Ferritin. Werden die Hepatozyten kontinuierlich mit Eisen überladen, so wird ihr Stoffwechsel gestört und eine Entzündungsreaktion provoziert. Durch den entzündlichen Umbau kann letztlich eine Zirrhose entstehen.



Das Foto zeigt humanes Lebergewebe nach Ausführung des Eisennachweises und Kernfärbung mit Kernechtrot. Das Eisen ist über das gesamte Parenchym verteilt und lagert an einigen Stellen in so großen Komplexen, dass diese extrem dunkelblau erscheinen. Die grauen Pfeile richten sich auf zwei kleine Gallengänge. Das extralobuläre Bindegewebe ist angefüllt mit Lymphozyten und Makrophagen. Die Makrophagen sind an dem gespeicherten Eisen differenzierbar (siehe rote Markierung). Der grüne Pfeil richtet sich auf Lymphozyten, die in das Läppchen gewandert sind.



Die Eisenablagerung in den Hepatozyten ist bei diesem Humanpräparat weniger intensiv. Das Vorhandensein von Granulozyten ist jedoch ein Hinweis auf eine entzündliche Reaktion.

Aufgaben zum Hb-Abbau und Synthese der Gallenfarbstoffe

1. Welche Plasmaproteine setzt die Leber frei, um Hämoglobin zu binden?
2. Warum ist es wichtig, dass freies Hämoglobin gebunden wird?
3. Welcher Gallenfarbstoff entsteht beim Hb-Abbau zuerst?
4. Durch welche Reaktion wird in den Hepatozyten das Bilirubin wasserlöslich?
5. An Albumin gebundenes Bilirubin wird auch als:
A) direktes Bilirubin
B) indirektes Bilirubin bezeichnet. Der falsche Begriff ist zu streichen!
6. Woraus setzt sich das Gesamtbilirubin zusammen?
7. Wofür wird bei der Analytik eine Koffein-Natriumbenzoatlösung benötigt?
8. Zu welcher Ikterusform führt eine hämolytische Anämie?
9. Der Verschluss von Gallengängen führt zu welcher Ikterusform?
10. Die alkoholische Hepatose wird von Fetteinlagerungen in die Leberzellen begleitet! Was ist der Grund dafür?
11. Für welche Ikterusformen sprechen die nachstehenden Befundkonstellationen?

Befundkonstellation (Patient 1)

Analytik im Blut

Gesamtbilirubin	↑
indirektes Bilirubin	↑
direktes Bilirubin	(u)
ASAT und ALAT	(u)
Gamma-GT	(u)
alkalische Phosphatase	(u)

Harnanalytik

Urobilinogen	↑
Bilirubin	(u)

Stuhlfarbe schwarz

Befundkonstellation (Patient 2)

Analytik im Blut

Gesamtbilirubin	↑
indirektes Bilirubin	(u)
direktes Bilirubin	↑
ASAT und ALAT	(u)
Gamma-GT	(u)
alkalische Phosphatase	↑

Harnanalytik

Urobilinogen	(u)
Bilirubin	↑

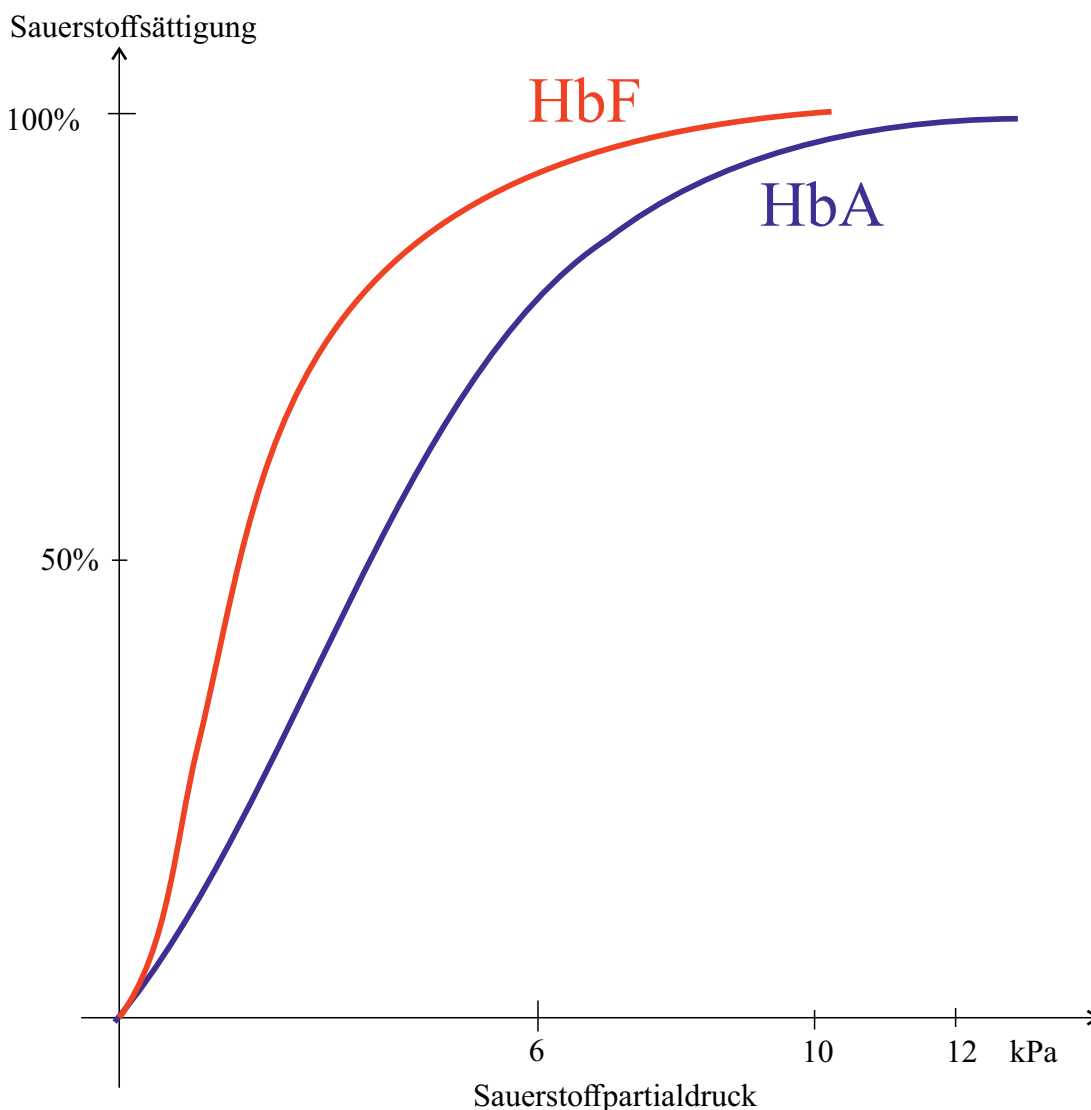
Stuhlfarbe hell

Hinweise: Der individuelle Laborbefund muss nicht in ein Schema passen!
Das (u) steht für unverändert und der Pfeil nach oben für erhöht!

Neugeborenenikterus

Der icterus neonatorum hat seine Ursachen im Abbau des nicht mehr benötigten Hämoglobins und der noch nicht erreichten Stoffwechselleistung der Leber. Der Hämoglobinwert des Neugeborenen kann bis zu 27g/100ml betragen. Der Vergleich mit dem oberen Referenzbereich für Frauen mit 16 g/100ml und Männern mit 18g/100ml erklärt den hohen Wert für den Hämatokrit von über 65% des Neugeborenen. Das Referenzintervall für die roten Blutzellen beträgt unmittelbar nach der Geburt 7,0 -7,7 Tpt/l und verändert sich bis 14 Tage danach auf 4,3-6,0 Tpt/l Blut. Es ist zu beachten, dass der Säugling noch nicht über einen Liter Blut verfügt. Der Neugeborenenikterus ist eine Anpassungsstörung, die ihren Ursprung in der perinatalen Polyzythämie hat.

Das Ungeborene wird über die Plazenta mit Sauerstoff versorgt. Der dabei bestehende Sauerstoffpartialdruck verursacht dieselbe Anpassungsreaktion wie beim Höhengaufenthalt des Erwachsenen. Für die bessere Versorgung mit Sauerstoff hat das Hämoglobin des Ungeborenen zwei Alpha- und zwei Gammaketten (HbF). Nach der Geburt werden die Gammaketten durch Betaketten ersetzt. Nach einem halben Jahr entspricht die Zusammensetzung des Hämoglobins der des Erwachsenen. Die Gammaketten sorgen für eine stärkere Sauerstoffaffinität, sodass die kindlichen Erythrozyten den Sauerstoff des mütterlichen Hämoglobins leichter aufnehmen können. Die Sauerstoffbindungskurve des HbF verläuft deutlich steiler als die des HbA (adultes Hämoglobin). Das HbF kann schon bei geringen Sauerstoffpartialdruck das Atemgas binden. Die geringere Sauerstoffkonzentration schützt das Ungeborene vor schädigenden oxidativen Reaktionen.



Der physiologische Ikterus des Neugeborenen wird durch die indirekte Hyperbilirubinämie hervorgerufen. Die Interpretation der Bilirubinkonzentration wird unter Berücksichtigung der termingerechten Geburt und dem körperlichen Zustand des Kindes vorgenommen. In den ersten 5 bis 7 Tagen steigt das Bilirubin kontinuierlich an. Spitzenwerte von 18 bis 20 mg/100ml können auftreten und sind mit blauen Licht gut therapierbar. Eine Austauschtransfusion findet sehr selten statt. Indirektes Bilirubin kann Sauerstoffradikale binden und wirkt als Antioxidans. In hoher Konzentration durchdringt es die Blut-Hirnschranke und schädigt durch Bilirubinaggregate die Nervenzellen. Für die Überwachung des Bilirubins hat sich die Zweiwellenlängenmessung etabliert.

Durchführung

Als Untersuchungsmaterial wird durch Kapillarblutentnahme gewonnenes Heparinplasma verwendet. Die zur Materialgewinnung verwendeten Mikrovetten müssen einen Lichtschutz besitzen. 20 Mikroliter Plasma werden mit 1,0 ml Phosphatpuffer (0,67 mol/l) gemischt. Sofort wird die Lichtschwächung bei den Wellenlängen 420 nm (A1) und 560 nm (A2) gemessen. Die Differenz der Absorptionen (A1-A2) wird mit dem Proportionalitätsfaktor (F) multipliziert und die Bilirubinkonzentration berechnet. Das Messen bei den gegebenen Wellenlängen und die Differenzbildung korrigiert den störenden Einfluss der Hämolyse.

Diese Methode kann bis zum zehnten Lebenstag ausgeführt werden.

Referenzintervalle

1. Tag	< 4,6mg/100ml (<80µmol/l)
2.Tag	< 7,6mg/100ml (<130µmol/l)
3. Tag	< 9,7mg/100ml (<165µmol/l)
4.-8. Tag	< 11,7mg/100ml (<200µmol/l)
9.-10. Tag	< 9,7mg/100ml (<165µmol/l)

Anmerkung: Für Frühgeborenen liegen die Werte höher.