

78. Fortbildungstagung
für Ärzte in Regensburg
vom 28.-31. Mai 1987

E 6498 C
ISSN 0025-8512



Die Medizinische Welt 18/87

Originalien
und Übersichten für den
niedergelassenen Arzt

Aktuelle Hepatologie und Gastroenterologie

Diagnostik und Therapie erblicher
Lebererkrankungen – Maßnahmen beim
Aszites – immunologische Verfahren
bei Lebererkrankungen – Nierenversagen
und Leberzirrhose – portal-systemische
Enzephalopathie – Hepatitis bei Mutter
und Neugeborenem – medikamentöse
Therapie der Darmerkrankungen

8001 MÜNCHEN 81
KIMMERSP. 5
JOSEF SEITL GMBH
ARABELLA BUCHHANDLUNG

8001 00147098 00 *90



Schattauer

Für die Praxis

Kurz und aktuell	6
Impressum	8
Buchbesprechungen	65

Fortbildung aktuell
**Aktuelle Hepatologie
und Gastroenterologie**
**Diagnostik und Therapie erb-
licher Lebererkrankungen**

W. Stremmel, C. Niederau, G. Strohmeyer	601
--	------------

**Diagnostische Maßnahmen
bei Aszites**

A. L. Gerbes	608
--------------	------------

**Immunologische Verfahren
bei der Diagnostik
von Lebererkrankungen**

M. Manns, G. Gerken, G. Hess, K.-H. Meyer zum Büschenfelde	612
--	------------

**Diagnostik und Therapie
des Nierenversagens
bei Leberzirrhose**

J. Schölmerich	617
----------------	------------

**Neue Entwicklungen
bei der Behandlung
der portal-systemischen
Enzephalopathie**

K. P. Maier	624
-------------	------------

Hepatitis bei Mutter und Neugeborenem	
P. Greiner	629
Ernährungstherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	
H. J. Steinhardt	634
Medikamentöse Therapie entzündlicher Darmerkrankungen	
H. Jenss	639
<hr/>	
Report	
Nachrichten aus Forschung und Industrie	76
Arzneimittelforschung	76
Compliance-Verbesserung	77
Preisverleihung	
Prix Galien	78
Ärztliche Rechtsfragen	
Haftung einer Gemeinschaftspraxis	78

Die Medizinische Welt

Articles in German

Medical Update			
Diagnosis and treatment of inherited liver diseases		New developments in the treatment of portal-systemic encephalopathy	
W. Stremmel, C. Niederau, G. Strohmeyer	601	K. P. Maier	624
Diagnostic procedures in patients with ascites		Hepatitis in pregnant women and their newborn infants	
A. L. Gerbes	608	P. Greiner	629
Immunologic procedures in the diagnosis of liver diseases		Role of enteral and parenteral nutrition in chronic inflammatory bowel diseases	
M. Manns, G. Gerken, G. Hess, K.-H. Meyer zum Büschenfelde	612	H. J. Steinhardt	634
Renal failure in liver cirrhosis – differential diagnosis and treatment		Drug treatment of inflammatory bowel diseases	
J. Schölmerich	617	H. Jenss	639

A. L. Gerbes

Diagnostische Maßnahmen bei Aszites*

Aus der Medizinischen Klinik II (Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner),
Klinikum Großhadern der Universität München

In der folgenden Arbeit wird die Leistungsfähigkeit von körperlicher Untersuchung wie von technischen Verfahren bei der Diagnose eines Aszites dargestellt. Die differentialdiagnostische Wertigkeit von etablierten und neueren Parametern der Aszitesflüssigkeit wird ausführlich besprochen. Hierbei werden insbesondere Möglichkeiten zur Unterscheidung von hepatischem und malignem Aszites untersucht.

Meinen Vortrag über diagnostische Maßnahmen bei Aszites habe ich wie folgt gegliedert: Zunächst möchte ich kurz besprechen, wie genau die körperliche Untersuchung das Vorhandensein von Aszites feststellen kann und was hier technische Verfahren leisten können. Dann werde ich auf die differentialdiagnostische Wertigkeit von traditionellen und neueren Parametern in der Aszitesflüssigkeit selbst eingehen. Und nach einigen Bemerkungen zur Diagnose der spontanen bakteriellen Peritonitis werde ich ein Schema zum diagnostischen Procedere vorschlagen.

Aszites, also die Ansammlung von Flüssigkeit im Peritonealraum, ist bei diesem Patienten evident (Abb. 1). Das pralle, massiv erweiterte Abdomen sowie Spider naevi, Caput medusae und fehlende inguinale Behaarung sind Zeichen für Aszites bei Leberzirrhose. Die Anamnese dieses Patienten: Bauarbeiter mit langjährigem massivem Alkoholabusus und seit Monaten langsam zunehmendem Bauchumfang verstärken diesen Verdacht. Nicht immer aber liefern Anamnese und Inspektion solche eindrückliche Hinweise auf das Vorhandensein von Aszites und dessen Genese. Wie effektiv ist dann die physikalische Untersuchung zur Feststellung von Aszites? Mit den geläufigsten perkutorischen Manövern, der Prüfung von Flankendämpfung und wandernder Dämpfungsgrenze bei Seitenlagerung kann Aszites bei einer intraperitonealen Flüssigkeitsansammlung von mehr als 500 ml festgestellt werden. An einer kleineren Zahl von Patienten mit klinisch fraglichem Aszites wurde gezeigt (1), daß durch eine derartige Perkussion nahezu 90% der tatsächlich vorhandenen Asziten nachgewiesen werden konnten. Aus einer be-



Abb. 1: Patient mit Aszites bei Leberzirrhose.

trächtlichen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse jedoch resultiert eine niedrige Spezifität von ca. 40%. Als Referenzuntersuchung diente in dieser Studie die Ultraschalluntersuchung des Abdomens. Sie kann heute als die beste Methode zur Feststellung von Aszites betrachtet werden. Sonographisch können bei Rechtsseitenlage des Patienten bereits 300 ml Aszites erkannt werden (2). Falsch-positive Ergebnisse sind nahezu ausgeschlossen. Des weiteren liefert die Sonographie Hinweise auf die Genese des Aszites, indem zirrhotische Veränderungen der Leber oder abdominelle Tumoren dargestellt werden können. Die konventionelle Abdomenübersichtsaufnahme ist zur Asziteserken-

* Vortrag anlässlich der 77. Fortbildungstagung für Ärzte in Regensburg am 10. Oktober 1986.

Tab. 1: Protein im Aszites (g/dl)

		Hepatischer	Maligner Aszites
Boyer (8)	1978	1,8 ± 0,2	4,0 ± 0,5
Greene (9)	1978	2,5 ± 0,3	4,2 ± 0,1
Wilson (10)	1979	2,1 ± 1,2	
Hoefs (7)	1981	1,4 ± 1,0 → 2,9 ± 1,3 (Diuretika)	
Paré (11)	1983	1,7 ± 1,2	3,7 ± 1,3
Schölmerich (5)	1984	1,5 ± 1,0	3,9 ± 1,5
Jüngst (6)	1986	2,1 ± 1,5	4,0 ± 1,0

nung deutlich weniger sensitiv und weniger spezifisch (3). Was hier die Computertomographie leisten kann, wurde vergleichend zur Ultraschalluntersuchung noch nicht hinreichend untersucht. Vor allem bei Verdacht auf malignen Aszites sollte aber ein abdominelles CT dringend in Erwägung gezogen werden.

Ist das Vorliegen eines Aszites mit klinischen und/oder technischen Verfahren gesichert, schließt sich die Frage nach der Ursache an.

In Deutschland sind die Leberzirrhose und maligne Neoplasmen, wie z. B. das Ovarialkarzinom, die häufigsten Ursachen einer intraperitonealen Flüssigkeitsansammlung. Oft kann bereits die Anamnese, insbesondere die Frage nach Alkoholkonsum, Hepatitis und Schnelligkeit der Aszitesbildung weiterführen. Zumeist aber, vor allem bei der Erstdiagnose wird man weitere Aufschlüsse durch die Untersuchung der Aszitesflüssigkeit selbst gewinnen wollen. Die diagnostische Punktion erfolgt im allgemeinen in der Gegend der Fossa iliaca mit einer 18–23-gauge-Nadel. Hierdurch kann es sehr selten zu Komplikationen wie Blutung, Darmperforation oder Infektionen kommen. In einer retrospektiven Studie (4) wurden solche Komplikationen in 3% von 242 Fällen gefunden – allerdings fehlen Angaben über die Punktionstechnik und die verwendete Kanülengröße, die zur Interpretation dieser relativ hohen Komplikationsrate beitragen könnten.

Bei der Untersuchung des Aszitespunktats steht an erster Stelle die Zytologie. Falsch-positive Befunde sind bei der hohen Spezifität dieser Methode von 90–100% selten. Allerdings ist die Sensitivität gering, wohl wegen der auch für erfahrene Pathologen oft schwierigen Differenzierung

Tab. 2: Bewertungskriterien für Testverfahren

Sensitivität =	
Positiv bei vorhandenem Merkmal =	
$\frac{RP}{RP + FN}$	× 100 (%)
Spezifität =	
Negativ bei ∅ vorhandenem Merkmal =	
$\frac{RN}{RN + FP}$	× 100 (%)
Effizienz =	
diagn. Leistung =	
$\frac{RP + RN}{RP + FP + RN + FN}$	× 100 (%)
RP/RN: Richtig Positiv/Negativ	
FP/FN: Falsch Positiv/Negativ	

zwischen mesothelialen und malignen Zellen. In der Literatur wird die Sensitivität daher nur mit 40–70% angegeben; in zwei größeren Studien von Schölmerich (5) und von unserer Arbeitsgruppe (6) lag sie bei ca. 60%. Wegen der schlechten Sensitivität der Zytologie wurden seit langem andere differentialdiagnostische Parameter im Aszites gesucht. Unter der Vorstellung eines peritonealen Transsudates bei benignen und eines Exsudates bei malignen Erkrankungen wurde der Proteingehalt der Aszitesflüssigkeit von zahlreichen Autoren untersucht. Hier ein Überblick von Publikationen der letzten Jahrzehnts (Tab. 1). Maligne Asziten weisen durchwegs höhere mittlere Proteingehalte auf als benigne. Mit dem üblichen Diskriminationspunkt von 2,5 oder 3 g/dl ergeben sich Werte von bis zu 80% für Sensitivität und auch Spezifität. In einzelnen Untersuchungen finden sich aber auch über ein Viertel der Patienten mit zirrhotischem Aszites mit einem Proteingehalt über 3 g/dl. In diesem Zusammenhang verdient sicher eine Arbeit von Hoefs (7) besonderes Interes-

se: während mehrfacher Aszitespunktionen im Verlauf einer diuretischen Therapie mit Ausschwemmung des Aszites stieg die mittlere Proteinkonzentration von 1,4 auf 2,9 g/dl an.

Dasselbe Phänomen beobachtete er auch bei der Zellzahl im Aszites. Unter diuretischer Behandlung stieg die mittlere Zellzahl von etwa 300 auf über 1100 an. Zwar weisen maligne Asziten durchschnittlich höhere Zellzahlen auf als hepatische, beträchtliche Überlappungen zwischen den Gruppen verhindern aber eine gute Diskriminationsfähigkeit dieses Parameters. Auch die Bestimmung der Laktatdehydrogenase im Aszites kann keine bessere Unterscheidung der beiden häufigsten Aszitesursachen ermöglichen.

Bevor ich die differentialdiagnostische Wertigkeit dieser Parameter zusammenfasse, werden die Bewertungskriterien für Testverfahren in Erinnerung gerufen (Tab. 2). Die Sensitivität gibt an, wieviel Prozent der tatsächlichen Merkmalsträger, in unserem Falle also der malignen Aszites, mit einem Testverfahren wie z. B. der Proteinbestimmung erfaßt werden. Die Spezifität gibt den Anteil der zutreffenderweise als nicht Merkmalsträger, in unserem Falle richtigerweise als hepatischer Aszites, klassifizierten an. Die Effizienz (12) als Ausdruck der diagnostischen Leistungsfähigkeit eines Verfahrens quantifiziert den Anteil der insgesamt richtigen, also richtig-positiven und richtig-negativen an den gesamten Testergebnissen. In Tabelle 3 sind die besten Ergebnisse die für die einzelnen Parameter berichtet wurden zusammengestellt. Der sensitivste dieser traditionellen Parameter ist das Protein: bei einem Aszitesproteingehalt von über 2,5 g/dl werden 80% der malignen Asziten erfaßt. Bei der Spezifität führt die Laktatdehydrogenase mit 93% bei einem Diskriminationspunkt von 400 IU/L. Die beste Effizienz von 84% weist der Quotient Proteingehalt des Aszites durch Proteingehalt im Serum auf, dicht gefolgt von LDH und Aszitesprotein.

In Tabelle 4 sind drei neuere Parameter zur Diagnostik des malignen Aszites aufgeführt. In Untersuchungen der letzten Jahre wurde gezeigt,

daß sie alle über 90% Sensitivität, Spezifität und Effizienz aufweisen und somit eine wertvolle Ergänzung der Diagnostik darstellen können. 1983 fand Pierre Paré von der Universität Quebec mit einer prospektiven Studie (11) die differentialdiagnostische Wertigkeit des Albumingradienten, d. h. der Differenz von Serum- und Aszites-Albumingehalt. In 14 von 15 Patienten mit Malignom war der Gradient kleiner als 1,1 und in 28 von 29 Patienten mit Leberkrankheiten größer als 1,1. Dies wurde als Ausdruck der erhöhten Kapillarpermeabilität bei peritonealer Karzinomatose gedeutet. Jürgen Schölmerich aus der Freiburger Klinik von Prof. Gerok zeigte 1984 in der Zeitschrift Gastroenterology (5) die Qualitäten von Fibronektin als Marker für malignen Aszites. Fibronektin ist ein Glykoprotein, das sowohl an die extrazelluläre Matrix von Zellen gebunden als auch frei in Plasma und Aszites vorkommt. Schölmerich zeigte an 104 Patienten, daß mit dem Diskriminationspunkt 75 µg/ml eine exzellente Diagnose des malignen Aszites möglich war. In diesem Jahr schließlich legte unsere Arbeitsgruppe aus der

Tab. 3: Diagnose des malignen Aszites

Parameter	Diskrim.	Sens.	Spez.	Effiz.
Protein (g/dl)	2,5	80	83	80
Protein _{A/S}	0,5	73	90	84
LDH (IU/L)	400	67	93	83
LDH _{A/S}	0,6	67	86	78
A/S: Quotient Aszites/Serum				

Tab. 4: Diagnose des malignen Aszites

Parameter	Diskrim.	Sens.	Spez.	Effiz.
Albumingradient	1,1	93	97	95
Fibronektin (µg/ml)	75	100	97	97
Cholesterin (mg/dl)	48	90	95	92

Tab. 5: Diagnostische Maßnahmen bei Aszites

Körperliche Untersuchung
Sonographie
Aszitespunktion

Tab. 6: Laboruntersuchungen von Aszites

Zytologie
Bakteriologie (Kulturen, Färbung)
Zellzahl und morphol. Differenzierung
Parameter zur Differentialdiagnose

Münchener Klinik von Prof. Paumgartner dar (6), daß der Cholesteringehalt von Aszites ebenfalls eine hervorragende differentialdiagnostische Wertigkeit besitzt. Wir hatten Cholesterin, Phospholipide und Triglyzeride sowie den traditionellen Parameter Protein im Aszites (Abb. 2) gemessen. Zwischen den Gruppen mit malignem und nichtmalignem Aszites werden beim Gehalt an Triglyzeriden, aber auch an Phospholipiden und an Protein beträchtliche Überlappungen gesehen. Die Balken zeigen die jeweiligen Medianwerte der Gruppen an. Bezüglich des Cholesteringehaltes aber gibt es kaum Überlappungen und mit einem Diskriminationspunkt von 48 mg/dl kaum falsch-positive oder falsch-negative Klassifikationen. Von 22 zytologisch falsch-negativ eingestuftem Asziten wurden 19 mit der Cholesterinkonzentration als maligne erkannt. An einem Teil der Patienten haben wir auch vergleichend Fibronektinmessungen vorgenommen (13). Wir fanden, wie Schölmerich, eine ausgezeichnete Diskriminationskraft in derselben Größenordnung wie bei der Cholesterinbestimmung. Während die Fibronektinmessung ein Laser nephelometer erfordert und eine präzise Albuminbestimmung mit radialer Immunodiffusion durchgeführt wird, kann Cholesterin mit einem einfachen enzymatisch-photometrischen Test in jedem Labor gemessen werden. Die Cholesterinbestimmung dürfte daher von den drei gezeigten effizienten Parametern die einfachste und kostengünstigste Methode darstellen.

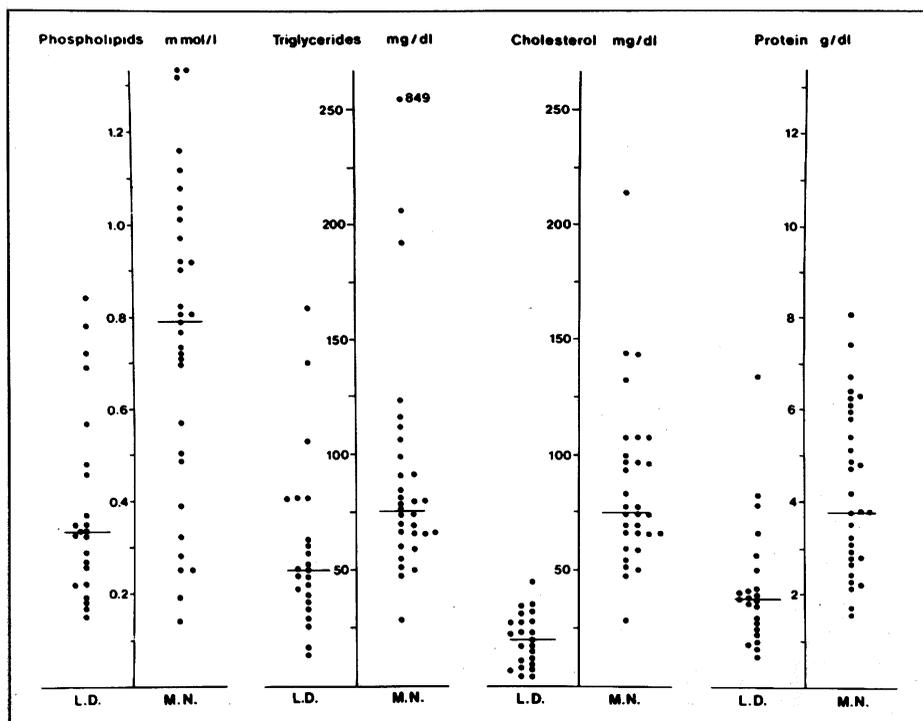


Abb. 2: Asziteskonzentrationen von Phospholipiden, Triglyzeriden, Cholesterin und Gesamteiweiß bei Patienten mit Lebererkrankungen (L D) bzw. malignen Neoplasmen (M N). Medianwerte sind durch Balken dargestellt.

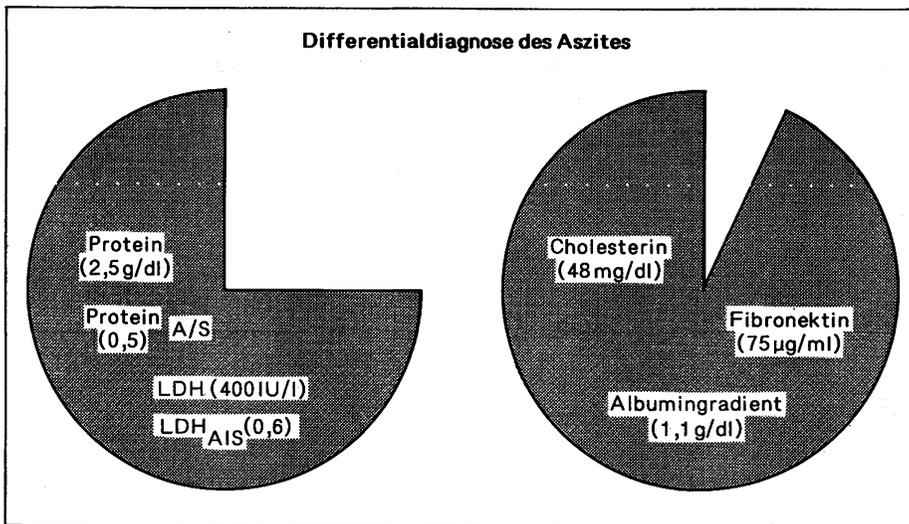


Abb. 3: Mittlere Sensitivität verschiedener Aszitesparameter zur Diagnose eines malignen Aszites, der Vollkreis entspricht 100% Sensitivität (in Klammern der jeweilige Diskriminationspunkt).

Ein Wort noch zum Tumormarker CEA, dem karzino-embryonalen Antigen. Einige Untersuchungen haben die beträchtliche Spezifität der CEA-Bestimmung im Aszites gezeigt (14). Da viele Neoplasmen dieses Protein aber nicht sezernieren, liegt die Sensitivität unter 50%. In der Routinediagnostik ist das CEA also von begrenztem Wert.

Ein weiteres, wenngleich eher seltenes diagnostisches Problem bei Aszites kann die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) darstellen, also die Infektion der Aszitesflüssigkeit ohne erkennbaren intraabdominellen Herd. Da zahlreiche Patienten mit SBP keine eindeutigen Symptome aufweisen, diese Infektionen aber sehr schwer verlaufen können, sind neben bakteriologischen Untersuchungen andere diagnostische Verfahren propagiert worden. Ein niedriger pH, ein hoher Laktat Spiegel und eine hohe Zellzahl im Aszites sollen für SBP charakteristisch sein. Die diagnostische Wertigkeit dieser Parameter wird jedoch derzeit noch lebhaft diskutiert. Unzweifelhaft dürfte jedoch sein, daß die Gegenwart von mehr als 250 Granulozyten pro mm³ im Aszites auf einen infizierten Aszites hinweist, mehr als 500 Granulozyten pro mm³ für Infektion nahezu beweisend sind (15).

Zusammenfassung

Zur Diagnosestellung eines Aszites (Tab. 5, 6; Abb. 3) empfehlen sich

zunächst klinische Untersuchung und Sonographie des Abdomen. Dadurch und mit einer gründlichen Anamnese können auch Hinweise auf die Genese des Aszites gewonnen werden. Ein Computertomogramm kann, vor allem bei Verdacht auf malignen Aszites hilfreich sein. Entscheidende Aufschlüsse kann die Untersuchung von Aszitespunktat liefern. Ein positives Ergebnis der Zytologie ist nahezu beweisend für einen malignen Aszites und löst die Suche nach Primärtumor und Metastasen aus. Bakteriologische Untersuchungen sowie die Bestimmung von Zellzahl und deren morphologische Differenzierung sollen Infektionen der Aszitesflüssigkeit erkennen. Mehr als 250 Granulozyten pro mm³ sind hinweisend, mehr als 500/mm³ beweisend für infizierten Aszites. Diese Untersuchungen sollten bei jeder diagnostischen Punktion durchgeführt werden. Zur Differenzierung der beiden häufigsten Aszitesformen, des hepatischen und des malignen Aszites stehen verschiedene Parameter zur Verfügung. Bei malignem Aszites findet man mit über 90% Wahrscheinlichkeit eine Cholesterinkonzentration von über 48 mg/dl, eine Albumindifferenz zwischen Serum und Aszites von kleiner 1,1 und eine Fibronektinkonzentration von über 75 µg/ml in der Aszitesflüssigkeit. Marker für einen malignen Aszites mit einer Sensitivität von ca. 60–80% sind ein Proteingehalt über 2,5 g/dl, ein Aszites-Serum Proteinquotient über 0,5, eine LDH-Kon-

zentration über 400 IU/L und ein Aszites-Serum LDH-Quotient über 0,6. Zur Routinediagnostik würde ich die Bestimmung von Cholesterin und von Protein empfehlen; sie weisen wohl von den genannten Parametern das beste Kosten-Nutzenverhältnis auf.

Literatur

- (1) Cattau, E. L., S. B. Benjamin, T. E. Kunfl, D. O. Castell: J. Amer. med. Ass. 1982; 247: 1164–6.
- (2) Goldberg, B. B., G. A. Goodman, H. R. Clearfield: Radiology 1970; 96: 15–22.
- (3) Bundrick, T. J., S. R. Cho, W. H. Brewer, M. C. Beachley: Radiology 1984; 152: 503–6.
- (4) Mallory, A., J. W. Schaefer: J. Amer. med. Ass. 1978; 239: 628–30.
- (5) Schölmerich, J., B. A. Volk, E. Köttgen, S. Ehlers, W. Gerok: Gastroenterology 1984; 87: 1160–4.
- (6) Jüngst, D., A. L. Gerbes, R. Martin, G. Paumgartner: Hepatology 1986; 6: 239–43.
- (7) Hoefs, J. C.: Hepatology 1981; 1: 249–54.
- (8) Boyer, T. D., A. M. Kahn, T. B. Reynolds: Arch. Intern. Med. 1978; 138: 1103–5.
- (9) Greene, L. S., R. Levine, M. J. Gross, S. Gordon: Amer. J. Gastroenterol. 1978; 70: 448–54.
- (10) Wilson, J. A. P., E. A. Suguitan, W. A. Cassidy, R. H. Parker, C. H. Chan: Dig. Dis. Sci. 1979; 24: 645–8.
- (11) Paré, P., J. Talbot, J. C. Hoefs: Gastroenterology 1983; 85: 240–4.
- (12) Galen, R. S., S. R. Gambino: Beyond normality – the predictive value and efficiency of medical diagnoses. New York: John Wiley and Sons, 1975.
- (13) Gerbes, A. L., W. Klaubert, D. Jüngst, G. Paumgartner: J. Hepatology 1985; 1, Suppl. 2: 239.
- (14) Mezger, J., R. Lamerz, H. Arnoldt, D. Huhn, W. Wilmanns: Onkologie 1986; 9: 11–6.
- (15) Crossley, I. R., R. Williams: Gut 1985; 26: 325–31.

(Anschrift des Verf.: Dr. A. L. Gerbes, Med. Klinik II, Klinikum Großhadern der Univ., Marchioninstraße 15, D-8000 München 70)