

# Bilirubin

***Bilirubin ist das Abbauprodukt des Häm-Anteils im Hämoglobin.***

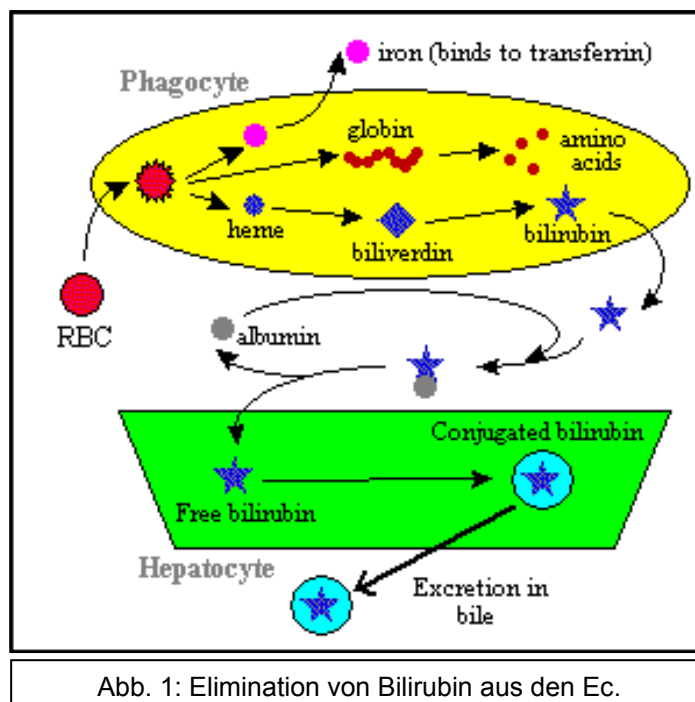


Abb. 1: Elimination von Bilirubin aus den Ec.

## **Kenntnisse & Wissen Phase 1b:**

- Sie kennen und verstehen den Bilirubin-Stoffwechsel.
- Sie kennen und verstehen die veränderten Bilirubin-Stoffwechsel bei einem prähepatischen, bei einem hepatischen und bei einem posthepatischen Ikterus.
- Sie kennen und verstehen die verschiedenen Ursachen eines prähepatischen, eines hepatischen und eines posthepatischen Ikterus.
- Sie können die dazugehörenden Laborwerte (T-Bili, D-Bili, I-Bili, Enzyme) interpretieren.
- Sie verstehen die Bestimmungen von T-Bil, D-Bil und I-Bil.

## **Inhaltsverzeichnis:**

### **A. Grundlagen**

<b>1. Bilirubinstoffwechsel</b> .....	<b>3</b>
1.1. Prähepatischer Abbau .....	4
1.2. Intrahepatischer Abbau .....	4
1.3. Posthepatischer Abbau .....	5

### **B. Pathophysiologie**

<b>2. Prähepatischer Ikterus</b> .....	<b>7</b>
2.1. Ursachen .....	7
<b>3. (Intra-)Hepatischer Ikterus</b> .....	<b>9</b>
3.1. Ursachen .....	10
<b>4. Posthepatischer Ikterus</b> .....	<b>12</b>

### **C. Diagnostik**

<b>5. Bestimmung von Gesamt-Bilirubin</b> .....	<b>13</b>
<b>6. Bestimmung des direkten Bilirubins</b> .....	<b>13</b>
<b>7. Urinbestimmungen</b> .....	<b>13</b>
<b>8. Quellennachweis</b> .....	<b>13</b>

## A. GRUNDLAGEN

Das Bilirubin im Blut stammt vor allem aus dem Abbau der Ec – genauer genommen des Häm-Anteils. Bilirubin wird von der Leber in die Galle und über die Galle in den Darm ausgeschieden. Ursachen einer Erhöhung im Blut sind daher:

- übermäßige Zerstörung der Ec (Hämolyse)
- Erkrankungen und Schäden der Leber (z.B. Hepatitis, Alkoholschädigung)
- Blockierungen des Galleabflusses (z.B. Steine, Tumore, Entzündungen)

Der Name Bilirubin kommt vom lateinischen: "bilis" für Galle und "ruber" für rot.

### 1. Bilirubinstoffwechsel:

#### Definitionen:

- **Unkonjugiertes Bilirubin = indirektes Bilirubin.** Es ist das primäre Abbauprodukt des Häm, es ist lipophil und wasserunlöslich (hydrophob).
- **Konjugiertes Bilirubin = direktes Bilirubin.** Es entsteht durch enzymatische Koppelung mit Glucuronsäure in der Leber, es ist wasserlöslich (hydrophil).
- **Ikterus = Bilirubinerhöhung** und wird laienhaft als „Gelbsucht“ bezeichnet.
- **Cholestase = Behinderung des Gallenabflusses.**

#### Abkürzungen:

- I-BIL = indirektes Bilirubin
- D-DIL = direktes Bilirubin
- T-BIL = Gesamtbilirubin (I-BIL + D-BIL)

Der Hämoglobinabbau erfolgt in drei Phasen:

- prähepatisch
- (intra-)hepatisch
- posthepatisch

### 1.1. Prähepatischer Abbau:

Die Ec leben ca. 120 Tage; danach werden sie abgebaut. Pro Sekunde werden ca. 2,5 Millionen Ec abgebaut. Das Hämoglobin aus den abgebauten Ec und anderen Hämoproteinen (z.B. Myoglobin) wird im retikulo-histiozytären System (RES) von Milz, Leber und Knochenmark aufgespalten in Häm und den Proteinrest, der zu Aminosäuren weiter abgebaut wird. Bei Blutungen ins Gewebe kann jedoch diese Aufgabe auch von allen übrigen Strukturen des Organismus erfolgen.

Im RES wird das Häm zu Eisen und Biliverdin abgebaut. Katalysiert durch die Biliverdinreduktase entsteht aus Biliverdin schliesslich Bilirubin. Das Eisen wird wiederverwertet.

Dieses Bilirubin ist wasserunlöslich. Aus diesem Grund wird es im Blut an Albumin gebunden transportiert – es entsteht "unkonjugiertes Bilirubin".

Das an Albumin gebundene wasserunlösliche Bilirubin wird auch als "indirektes Bilirubin" bezeichnet, da es mit der üblichen Nachweisreaktion nicht direkt, sondern erst nach Vorbehandlung mit einem sog. Accelerator nachweisbar ist.

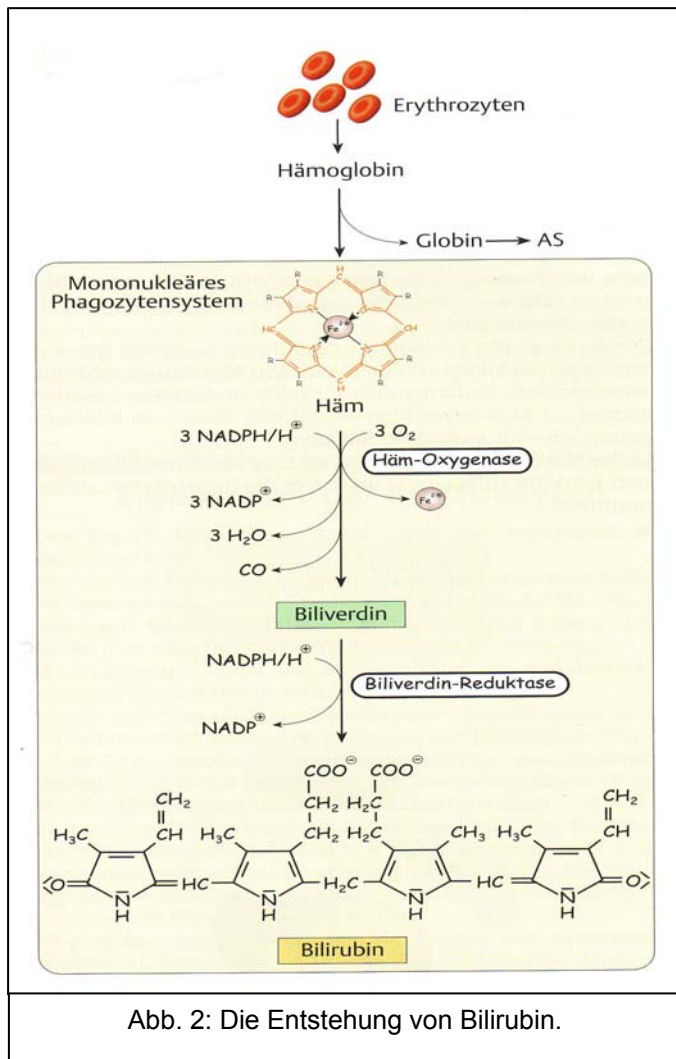


Abb. 2: Die Entstehung von Bilirubin.

### 1.2. Intrahepatischer Abbau:

Das unkonjugierte Bilirubin wird zur Leber transportiert, wo es vor Eintritt vom Albumin getrennt und in die Leberzelle aufgenommen wird. Hier wird es glucuroniert, d.h. dem Bilirubin wird Glucuronsäure angekoppelt – das nun entstandene Produkt nennt man "direktes Bilirubin", im Sinne von direkt nachweisbar. Durch diese Glucuronisierung wird das Bilirubin wasserlöslich.

Von der Leberzelle wird das wasserlösliche, konjugierte Bilirubin durch die in der Leber befindlichen Gallenkapillaren in die Gallenflüssigkeit abgegeben.

### 1.3. Posthepatischer Abbau:

Das konjugierte Bilirubin gelangt mit der Gallenflüssigkeit über die Gallenblase und Gallengänge in den Darm.

Durch bakterielle Enzyme wird das konjugierte Bilirubin im Darm in farbloses Urobilinogen umgewandelt. Aus dem Urobilinogen entsteht in weiteren Schritten der goldgelbe Stuhlfarbstoff Stercobilin, welches dem Stuhl (zusammen mit dem Urobilin) seine Farbe verleiht. Das Stercobilin und das Urobilin werden im Stuhl ausgeschieden.

**Jedoch:** Ca. 15-20% des Urobilinogens im Darm werden von den Zellen der Darmwand rückresorbiert und dann grossteils erneut von der Leber in die Galle und schliesslich wieder in den Darm sezerniert. Man spricht von einem enterohepatischen Kreislauf (Darm-Leber-Kreislauf). Wozu der beim Urobilinogen gut ist, ist noch unklar. Nur ein kleiner Teil des rückresorbierten Urobilinogens gelangt über den grossen Kreislauf (also übers Blut) zur Niere und wird im Urin ausgeschieden. Geringe Spuren von Urobilinogen findet man deshalb auch im Urin gesunder Personen.

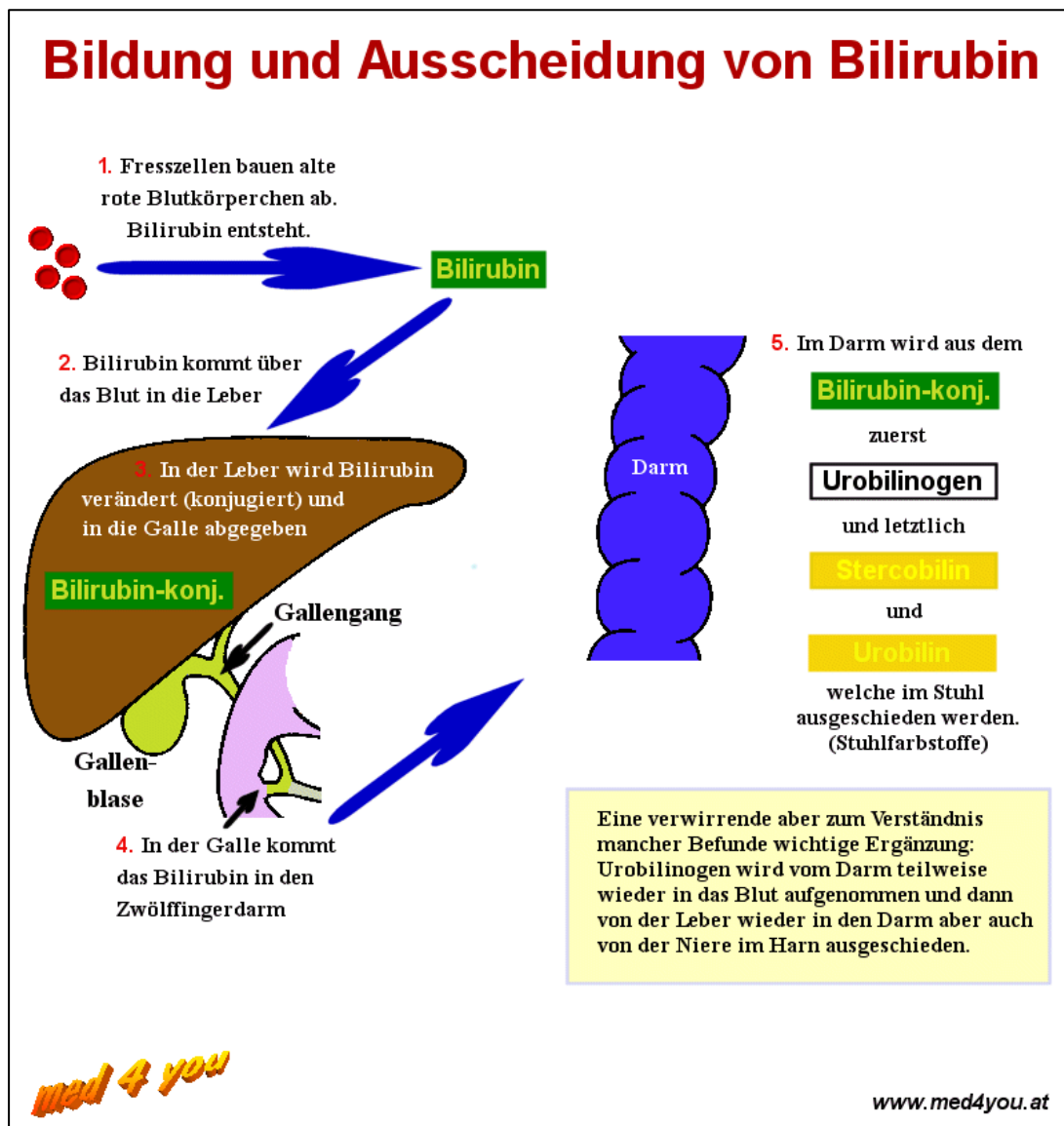


Abb. 3: Bildung und Ausscheidung von Bilirubin.

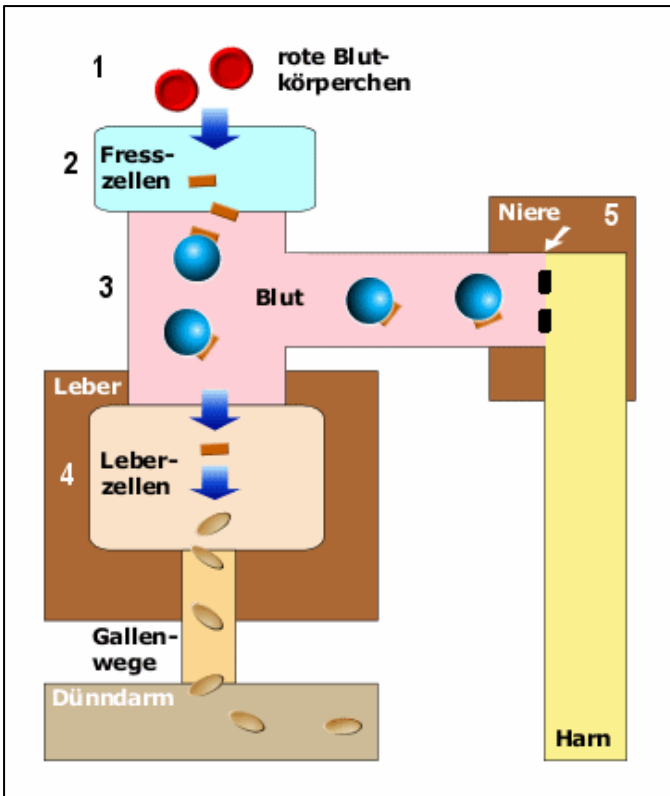


Abb. 4: Das an Albumin gebundene Bilirubin kann die Niere nicht passieren, da es wasserunlöslich ist.

- Albumin-gebundenes Bilir.  $\approx$  indirektes Bilirubin
- konjugiertes Bilirubin (Bili<sub>c</sub>)  $\approx$  direktes Bilirubin

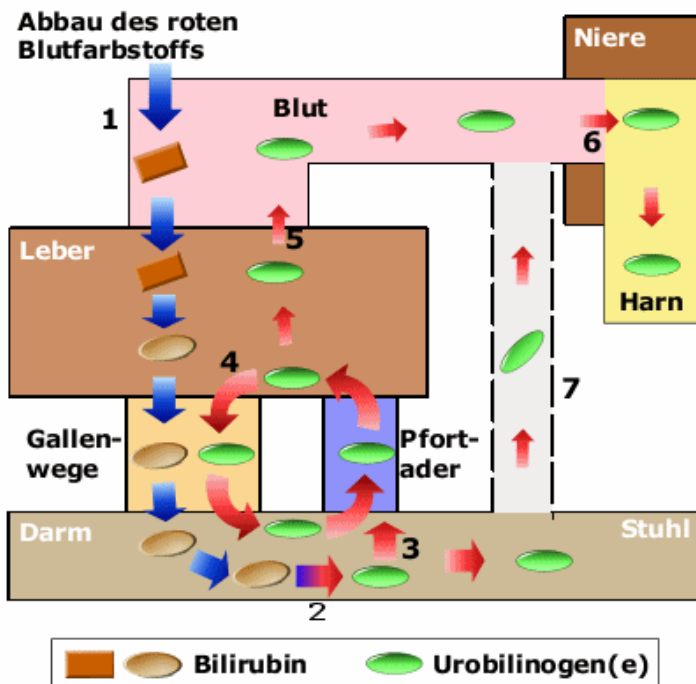


Abb. 5: **Urobilinogenstoffwechsel:** Das beim Abbau der Ec entstehende Bilirubin gelangt über das Blut (1) zur Leber, wird glucuronisiert, geht in die Galle und dann in den Darm. Im Darm wird aus dem Bilirubin Urobilinogen (2). 80% dieses Urobilinogens werden mit dem Stuhl (in Form von Urobilin und Stercobilin) ausgeschieden. Die restlichen 20%, die nicht im Stuhl ausgeschieden werden, werden vom Darm aufgenommen (3), gelangen wieder zur Leber und werden wieder über die Galle in den Darm ausgeschieden = enterohepatischer Kreislauf (4). Ein sehr kleiner Teil des aus dem Darm aufgenommenen Urobilinogens gelangt ins Blut (5) und wird über den Harn ausgeschieden (6). Urobilinogene könnten nicht nur über die Leber sondern aus den unteren Darmabschnitten auch direkt ins Blut übergehen (7) und von dort über die Niere in den Harn.

## B. Pathophysiologie

### ***Ikterus („Gelbsucht“):***

Bei Überschreiten einer T-Bilirubinkonzentration im Serum eines Erwachsenen von 20 mg/l (Referenzwerte: 1,0 – 12 mg/l) ist eine Gelbfärbung von Haut, Schleimhäuten und Augen erkennbar. Dieses Symptom wird Ikterus oder Gelbsucht genannt. Dabei bindet sich das Bilirubin an die elastischen Fasern der Haut und der Konjunktiven, an denen die Verfärbung wegen des weissen Untergrunds am frühesten sichtbar ist. Gleichzeitig erscheinen die Laborproben ikterisch (gelb-bräunlich).

Störungen, die eine Bilirubinverminderung (Hypobilirubinämie) im Blut verursachen, sind nicht bekannt.

Je nach Ursache unterscheidet man bei einer Hyperbilirubinämie verschiedene Ikterusarten:

### **2. Prähepatischer Ikterus:**

Beim prähepatischen Ikterus fällt aufgrund vermehrtem Ec-Abbau soviel Bilirubin an, dass die Leber nicht in der Lage ist das gesamte Bilirubin aufzunehmen und zu konjugieren. Der Gehalt an unkonjugiertem Bilirubin nimmt im Blut zu. Dadurch ist das indirekt reagierende Bilirubin im Serum erhöht. Auch der entero-hepatische Kreislauf ist meist überfordert: das Urobilinogen kann dann sowohl im Stuhl wie im Urin ansteigen.

#### **2.1. Ursachen:**

##### **a.) Hämolysen:**

- **Ineffektive Erythropoese:** Der vermehrte Anfall und Abbau unreifer Ec kann zu einem prähepatischen Ikterus führen, z.B. bei perniziöser Anämie, aber auch bei angeborenen Defekten wie die Sichelzellanämie, Thalassämien, Kugelzellanämie.
- Angriff eigener roter Blutkörperchen (**Autoimmun-Hämolyse**) oder fremder roter Blutkörperchen nach **Blutübertragung** (Transfusionszwischenfall) durch das Immunsystem.
- **Infektionen**, bei denen die Ec zerstört werden, z.B. durch Malaria-Erreger.
- Zerstörung der Ec als unerwünschte Wirkung mancher **Arzneimittel**.

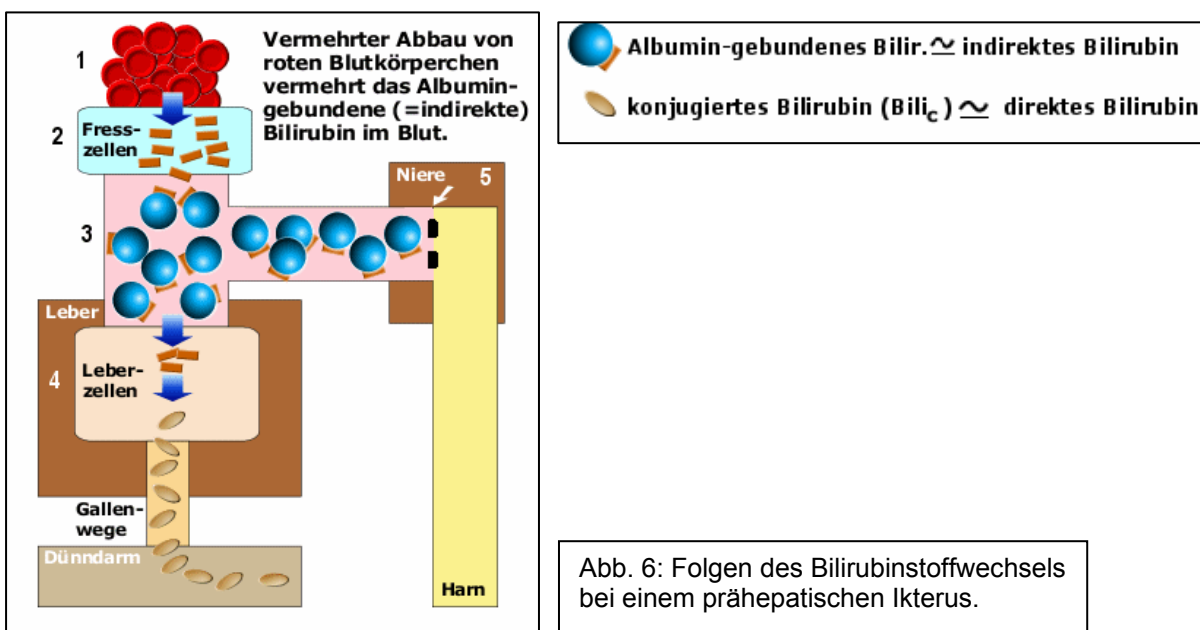
**b.) Postnataler (physiologischer) Ikterus:**

Diese Ikterusform gehört ebenfalls zu den prähepatischen Ikterusformen (kann auch zu den hepatischen Ikterusformen gezählt werden). Beim Fetus erfolgt die Bilirubinausscheidung über die Plazenta durch die Mutter. Da das bilirubinkonjugierende System (Glucurontransferase) in der Leber des Neugeborenen erst nach einigen Tagen eine ausreichende Aktivität entfaltet (darum hepatischer Ikterus) und zusätzlich vermehrt HbF abgebaut wird (darum prähepatischer Ikterus), fallen beim Neugeborenen grosse Mengen Bilirubin an. Von der Leber kann so nur ein kleiner Anteil des anfallenden indirekten Bilirubins an Glucuronsäure gebunden (konjugiert) werden und es kommt physiologischerweise bei ca. 60% aller gesunden Neugeborenen zum Anstieg des unkonjugierten Bilirubins im Serum. Ebenfalls ist nicht ausreichend Albumin im Blut vorhanden.

Der Neugeborenenikterus wäre eigentlich kein Problem, da er als häufiges Phänomen grundsätzlich normal oder physiologisch ist. Bestehen jedoch gleichzeitig Risikofaktoren (Rhesusunverträglichkeit zwischen Mutter und Kind, Frühgeborene, bakterieller Infekt, Blutergüsse unter der Geburt usw.) für einen verstärkten Ikterus und überschreitet daraus die Menge des nicht an Albumin gebundenen Bilirubins einen Schwellenwert, kann es die Blut-Hirn-Schranke überwinden und aus der Blutbahn in das Gehirn eindringen. Dort lagert es sich in den Ganglienzellen des Stammhirns ab. Diese werden schliesslich unter Umständen dauerhaft geschädigt und es tritt ein sogenannter irreversibler **Kernikterus/Bilirubinenzephalopathie** ein.

Bei zu hohem Anstieg muss das Bilirubin durch Bestrahlung mit kurzwelligem Licht des sichtbaren Spektrums gesenkt werden (Neugeborenes wird unter eine Lampe gelegt): Das blaue Licht von 460 nm spaltet das unkonjugierte Bilirubin in das sog. wasserlösliche Photobilirubin (auch Lumirubin genannt). Dieses kann auch ohne Konjugation in der Leber über die Niere in den Urin ausgeschieden werden.

In schweren Fällen muss das unkonjugierte Bilirubin mit einem Blutaustausch gesenkt werden.





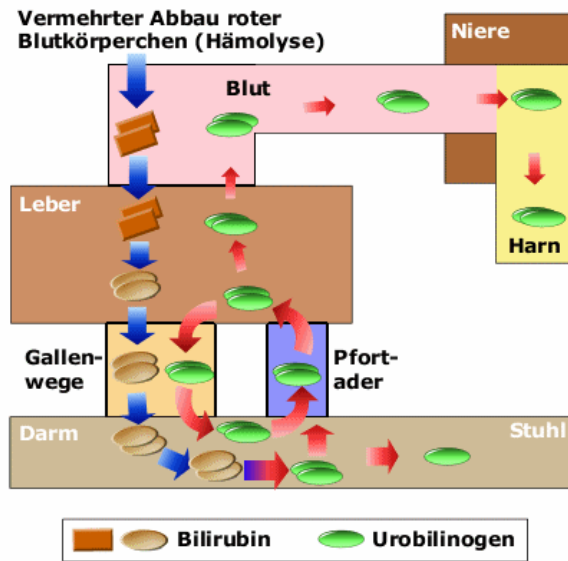


Abb. 7: **Urobilinogen-Vermehrung bei Hämolyse** (Abbildung rechts): Der vermehrte Abbau der Ec führt letztlich zu einer vermehrten Ausscheidung von Urobilinogen im Harn.

### Folgen beim prähepatischen Ikterus:

- Gesamt-Bili ↑
- Unkonjugiertes/Indirektes-Bili ↑
- Urobilinogen im Urin ↑
- Bili im Harn: negativ (ausser bei schweren Fällen positiv)

### 3. (Intra-)Hepatischer Ikterus:

Der intrahepatische Ikterus nimmt eine Mittelstellung ein und macht eine saubere Trennung u.a. vom posthepatischen Ikterus schwierig.

Die Konjugation des Bilirubins durch die Leberzelle erfolgt in drei Schritten:

1. Aufnahme des indirekten Bilirubins in die Leberzelle
2. Konjugation zu direktem Bilirubin
3. Ausscheidung durch die Gallenkapillaren in die Gallenwege

### **3.1. Ursachen:**

Je nachdem, welcher Schritt gestört ist, resultieren dabei unterschiedliche Labormuster von direktem und indirektem Bilirubin:

#### **a.) Störungen in der Bilirubinaufnahme:**

**Medikamentennebenwirkungen:** Ist eher selten, obwohl viele Medikamente mit dem unkonjugierten Bilirubin bei der Aufnahme in die Leber konkurrieren. Die Folgen hier sind erhöhtes unkonjugiertes Bilirubin.

#### **b.) Störungen der Bilirubinaufnahme und der Bilirubinkonjugation:**

**Gilbert-Syndrom** (Morbus-Meulengracht): Dies ist eine angeborene Stoffwechselstörung der Leber, wobei ca. 5% der Bevölkerung betroffen ist. Bei diesen Menschen liegt wahrscheinlich eine Störung der Aufnahme von unkonjugiertem Bilirubin in die Hepatozyten und leichter Verminderung der Aktivität der Glukuronyltransferase vor. Die Folge daraus ist ein erhöhtes indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin (→ kein Bili im Harn), das direkte Bilirubin ist nicht erhöht. Ein Ikterus tritt nur selten auf, es gibt keine Zeichen einer Lebererkrankung und die Bilirubinämie ist oft schwankend und insgesamt ohne Krankheitsbedeutung. Gelegentlich treten gelb verfärbte Haut und Augen auf.

#### **c.) Störungen der Bilirubinkonjugation:**

**Crigler-Najjar-Syndrom:** Das Crigler-Najjar-Syndrom ist ebenfalls ein vererbtes Hyperbilirubinämiesyndrom, wobei zwei Formen unterschieden werden: Beim Typ 1 besteht ein vollständiges Fehlen der Glukuronyltransferase, beim Typ 2 eine Aktivitätsverminderung der Glukuronyltransferase. Der Totaldefekt bei Typ 1 führt bereits beim Neugeborenen oder im Verlauf des 1. Lebensjahres zu einem schweren Kernikterus. Die Behandlungsmöglichkeiten bestehen aus einer Phototherapie, ggf. einer Austauschtransfusion oder Lebertransplantation. Die Überlebenschance beim Typ 1 beträgt < 1,5 Jahre, beim Typ 2 > 50 Jahre. Beim Crigler-Najjar-Syndrom ist vor allem das indirekte Bilirubin erhöht.

#### **d.) Störungen der Sekretion von konjugiertem Bilirubin in die Gallenkapillaren:**

**Dubin-Johnson-Syndrom:** Hat genetische Ursachen, wobei das unkonjugierte- und das konjugierte Bilirubin erhöht sind.

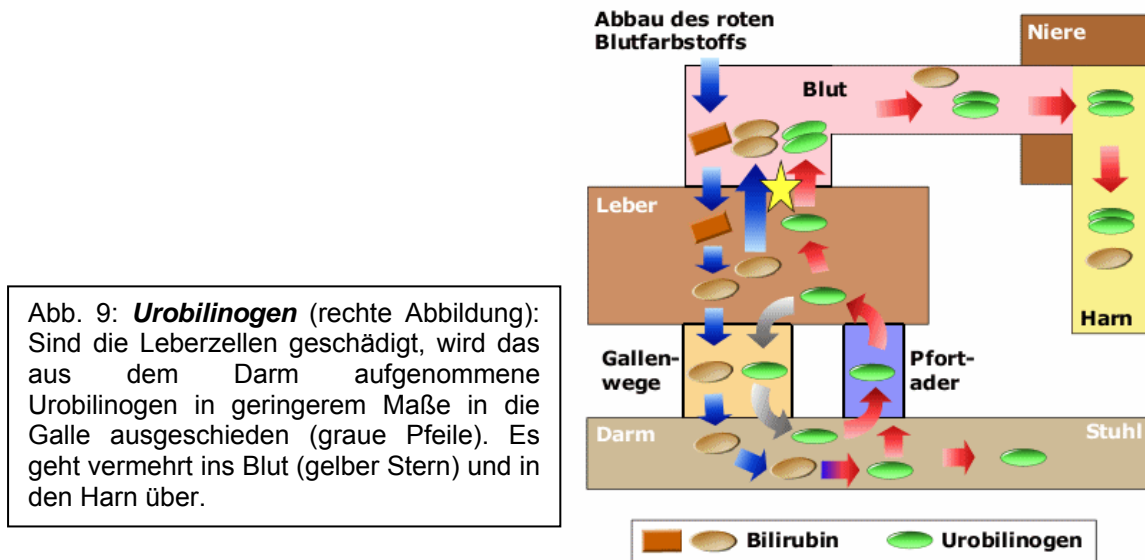
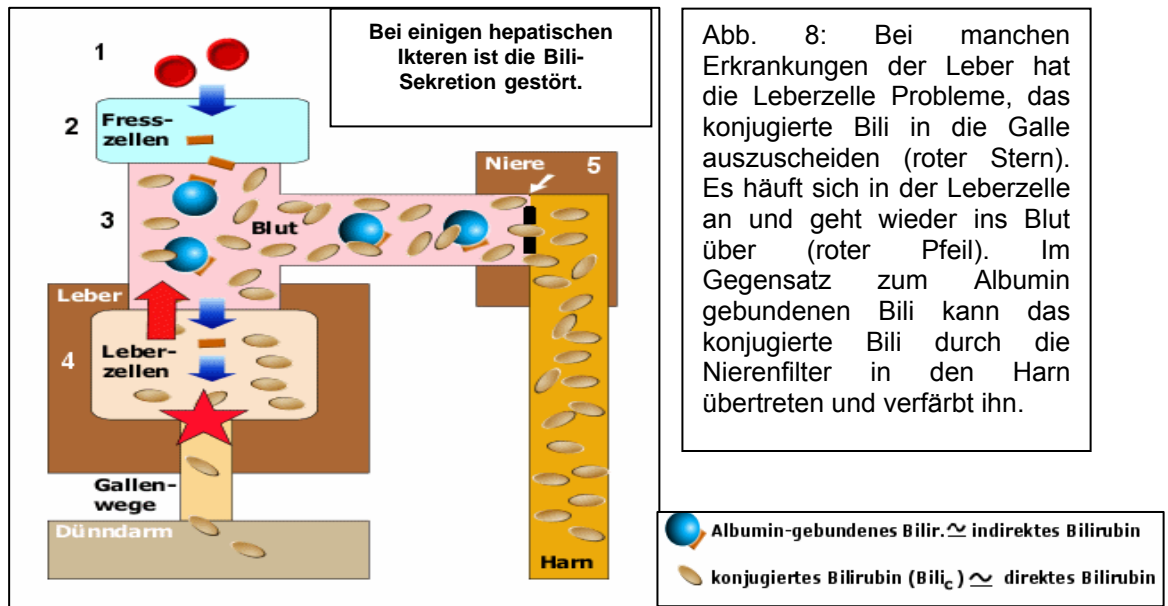
#### **e.) Störungen der Bilirubinaufnahme in die Leberzelle und gestörte Sekretion:**

**Rotor-Syndrom:** Hat genetische Ursachen, wobei das unkonjugierte- und das konjugierte Bilirubin erhöhte sind.

#### **f.) Störungen der Bilirubinaufnahme, -konjugation und -sekretion:**

**Lebererkrankungen** wie z.B. Leberzirrhose, Virus-Hepatitis, Alkoholhepatitis, Leberentzündungen, Vergiftungen usw. Die geschädigten Leberzellen haben Probleme bei Bilirubinaufnahme und vermögen nicht mehr die gesamte Menge des anfallenden Bilirubins zu glucuronisieren. Zudem kann ein Teil des bereits konjugierten Bilirubins wegen der Zellschädigung nicht mehr in die

Gallenkapillaren ausgeschieden werden und wird wieder ins Blut abgegeben. Kennzeichen hier sind erhöhtes unkonjugiertes- und vor allem konjugiertes Bilirubin. Das konjugierte Bilirubin wird hier im Urin ausgeschieden, da es im Gegensatz zum Albumin-gebundenen Bilirubin die Nierenfilter passieren kann.



**Folgen beim (intra-)hepatischen Ikterus:**

- Gesamt-Bili  $\uparrow$
- Direktes-Bili kann vor allem  $\uparrow$  sein
- Bilirubin im Harn: positiv oder negativ
- Urobilinogen im Harn no.,  $\uparrow$ , oder  $\downarrow$

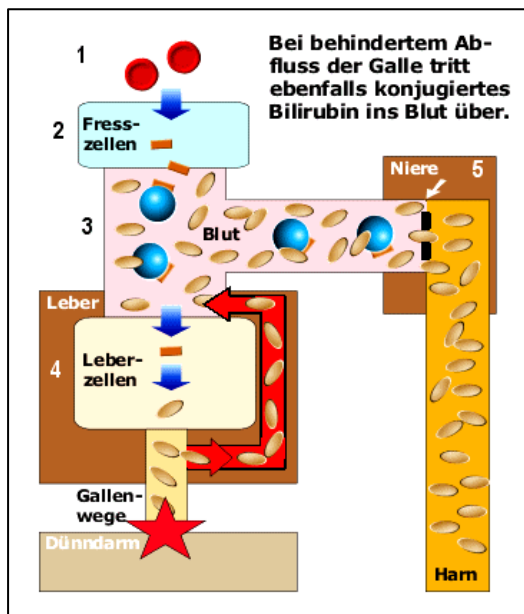
#### 4. Posthepatischer Ikterus:

Beim posthepatischen Ikterus liegt eine Abflussbehinderung der Galle vor, so dass das konjugierte Bilirubin nur ungenügend ausgeschieden werden kann, z.B. bei:

- Gallensteine
- Entzündungen der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse
- Tumoren

Das von den anfangs nicht geschädigten Leberzellen konjugierte Bilirubin kann wegen der Verlegung der Gallenwege (infolge der Abflussbehinderung) nicht via Gallenkapillaren in den Darm abfließen, so dass es zu einem Rückstau ins Blut kommt. Hält dieser Rückstau länger an werden auch Leberzellen geschädigt, wobei in der Folge auch das indirekte Bilirubin ansteigen kann. Dieser Umstand erschwert dann die Differentialdiagnose des Ikterus. Neben Bilirubin ist hierbei auch die alkalische Phosphatase erhöht.

Bei der Differentialdiagnose des Ikterus verlässt man sich nicht nur auf die Bilirubinwerte, sondern behilft sich noch weiteren, vorwiegend den leberspezifischen Enzymen (ALP,  $\gamma$ -GT) und dem Urobilinogen im Urin.



Albumin-gebundenes Bilirubin  $\approx$  indirektes Bilirubin  
konjugiertes Bilirubin (Bili<sub>c</sub>)  $\approx$  direktes Bilirubin

Abb. 10: Folgen des Bilirubinstoffwechsels bei einem posthepatischen Ikterus.

#### Folgen beim posthepatischen Ikterus:

- Gesamt-Bili  $\uparrow$
- Vorallem direktes Bili  $\uparrow$
- Bilirubin im Harn: positiv
- Urobilinogen kann im Harn  $\downarrow$  sein oder fehlen
- Heller Stuhl (besonders bei komplettem Verschluss)

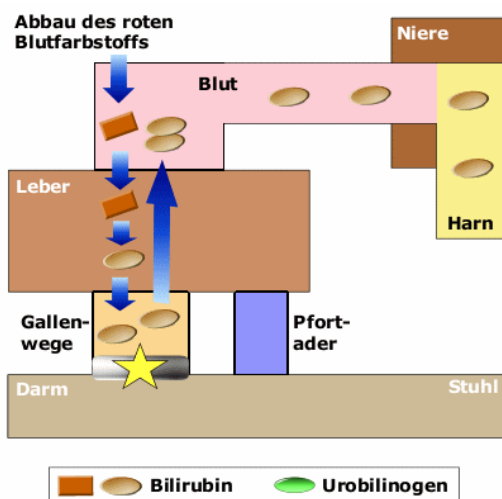


Abb. 11: Urobilinogen (Abbildung links): Wenn wegen einer Blockade des Galleabflusses (gelber Stern) kein Bilirubin in den Darm kommt, kann auch kein Urobilinogen entstehen.

## C. Diagnostik

Der Bilirubinwert wird bestimmt, um die Ursache eines Ikterus abzuklären bzw. bei einer Behandlung eines Ikterus den Therapieerfolg zu messen.

Das Untersuchungsmaterial muss lichtgeschützt aufbewahrt werden, denn Bilirubin unterliegt leicht der Photooxidation durch kurzwelliges Licht.

Messbar sind das Gesamtbilirubin/Totalbilirubin (T-Bil) und das direkte Bilirubin (D-Bil). Aus diesen Messwerten lässt sich ggf. das indirekte Bilirubin berechnen. Referenzwerte bitte den jeweiligen Messmethoden entnehmen (altersabhängige Werte).

### 5. Bestimmung von Gesamtbilirubin (T-Bil):

Unkonjugiertes, indirektes Bilirubin muss zuerst durch einen sogenannten Accelerator (z.B. Coffein, Methanol) aus seiner Bindung vom Albumin abgelöst werden. Erst dann reagieren beide Bilirubinfraktionen, die unkonjugierte und die konjugierte, mit der diazotierten Sulfanilsäure (diazotiertem 2,4-Dichloranilin) und ergeben einen roten Azofarbstoff. Die Farbintensität des roten Farbstoffes ist direkt proportional zur Gesamtbilirubinkonzentration und wird fotometrisch bei 546 nm gemessen. Es handelt sich hierbei um einen Farbttest.

### 6. Bestimmung des direkten Bilirubins (D-Bil):

Das direkte Bilirubin bildet (direkt, also ohne Zusatz eines Accelerators) mit diazotierter Sulfanilsäure (diazotiertem 2,4-Dichloranilin) in saurem Milieu einen roten Azofarbstoff. Die Farbintensität des roten Farbstoffes ist direkt proportional zur Konzentration des direkten Bilirubins und kann bei 546 nm abgelesen werden. Es handelt sich hierbei um einen Farbttest.

### 7. Urinbestimmungen (mittels Teststreifen):

- Urobilinogen im Urin
- Bilirubin im Urin

Siehe Harndiagnostik.

### 8. Quellennachweis:

- Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg, Jürgen Hallbach, Thieme, 2006
- [www.med4you.at](http://www.med4you.at)
- [www.biorama.ch](http://www.biorama.ch)