

29.1.3 Gefäß- und Nervenstrukturen

► **Blutversorgung.** Die Leber eines Erwachsenen wiegt 1,2–1,5 kg. Sie erhält 25–30% des Herzminutenvolumens, wovon 70–75% auf die V. portae und 25–30% auf die A. hepatica entfallen. Die Sauerstoffversorgung der Leber wird im Fastenzustand jeweils zur Hälfte durch die V. portae und die A. hepatica übernommen. Die V. portae nimmt das Blut aus dem Darm, der Milz, dem Pankreas und der Gallenblase auf. Die A. hepatica, die aus dem Truncus coeliacus entspringt, versorgt die Leber mit arteriellem Blut. Die Leber ist ein beträchtlicher Blutspeicher; 10–15% des Blutvolumens des Organismus sind in der Leber lokalisiert. Die Leberdurchblutung variiert mit der Atmung und nimmt nach der Nahrungsaufnahme zu und bei körperlicher Arbeit ab.

Merke



Nur der Lobus caudatus drainiert das Blut unabhängig von den Lebervenen in die V. cava inferior und kann bei deren Verschluss (Budd-Chiari-Syndrom) hypertrophieren, da er dann als Hauptabflussweg dient.

Der Druck in der A. hepatica entspricht dem Aortendruck, während der Pfortaderdruck 6–10 mmHg beträgt. Der Druck in den Lebersinusoiden ist nur gering höher als in den feinsten hepatischen Venen und liegt 2–4 mmHg über dem Druck der Vv. hepaticae.

► **Innervation.** Die Leber besitzt eine dichte sympathische und parasympathische Innervation. Diese entstammt dem Plexus coeliacus, der Fasern aus dem thorakalen Grenzstrang sowie dem rechten und linken N. vagus enthält, und dem rechten N. phrenicus. Die Nervenfasern begleiten die Gefäße und die Gallengänge bis in die Portalfelder und das Leberparenchym, wo terminale Aufzweigungen Hepatozyten und perisinusoidale Zellen umfassen. Die Stimulation der perivaskulären Nervenfasern führt vorwiegend zu einer Sympathikusaktivierung, die die Hämodynamik und den Stoffwechsel der Leber beeinflusst. Glukose und Laktat werden vermehrt synthetisiert, während Ketogenese, Harnstoffsynthese, Ammoniakaufnahme und Sauerstoffverbrauch reduziert werden. Die cholinerge Innervation erhöht dagegen die Glykogensynthese und die Glukoseverwertung.

29.2 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie

29.2.1 Stoffwechselstörungen bei Lebererkrankungen

Aufgrund der komplexen Leberfunktionen haben Lebererkrankungen vielfältige Stoffwechselstörungen zur Folge.

Kohlenhydratstoffwechsel

► **Glukose.** Bei der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase kommt der Leber eine Schlüsselrolle zu. Postprandial synthetisiert die Leber aus überschüssiger Glukose Glykogen. Sind die Glykogenspeicher gefüllt, werden auch Fettsäuren und Triglyceride synthetisiert. Bei Nahrungskarenz stellt die Leber Glukose durch Glykogenolyse und Glukoneogenese bereit. Insulin stimuliert die hepatische Glukoseaufnahme und -verwertung. Im Gegensatz zu Insulin fördern Glukagon und Adrenalin die Glykogenolyse und hemmen die Glykogensynthase.

► **Fruktose.** Fruktose wird in der Leber durch das Enzym Fructokinase in Fructose-1-Phosphat umgewandelt und anschließend durch die Aldolase B in die Glykolyse eingeschleust. Auf diese Weise werden in der normalen Leber bei Fruktosegabe 70 % in Laktat umgewandelt. Wegen der hohen Fructokinaseaktivität kann es unter Fruktoseinfusionen zu einem Laktatanstieg im Serum mit Entwicklung einer Laktatazidose kommen.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Merke



Bei chronischen Lebererkrankungen, insbesondere bei fortgeschrittener Leberzirrhose, wird häufig eine Störung der Glukosehomöostase beobachtet [20]. Mehr als die Hälfte der Patienten mit einer Leberzirrhose weist eine pathologische Glukosetoleranz auf und bei 15–20 % der Patienten besteht ein hepatogener Diabetes mellitus, der auf einer Insulinresistenz beruht.

► **Hepatogener Diabetes mellitus.** Durch die Lebererkrankung oder portosystemische Shunts wird die Glukoseaufnahme und -verwertung der Leber vermindert. Die daraus resultierende Hyperglykämie führt zur Hyperinsulinämie, wobei zusätzlich der Insulinabbau in der Leber durch die Leberschädigung beeinträchtigt ist. Die Hyperinsulinämie bewirkt eine Insulinresistenz, die auf einer Störung der insulinvermittelten Glukoseaufnahme und Glykogensynthese in der Skelettmuskulatur beruht. Die Insulinresistenz ihrerseits beeinträchtigt die hepati-

sche Glukoseutilisation. So entsteht ein Circulus vitiosus, der in einen manifesten Diabetes mellitus münden kann.

► **Hypoglykämie.** Eine Hypoglykämie wird bei Lebererkrankungen selten beobachtet, da einerseits die Funktion von 20 % des Leberparenchyms ausreicht, um ein Absinken des Blutzuckerspiegels auf hypoglykämische Werte zu vermeiden, und andererseits die Niere ebenfalls zur Glukoneogenese befähigt ist. So wird eine Hypoglykämie nur bei ausgeprägtem Leberparenchymausfall beobachtet, z. B. bei akutem Leberversagen oder bei ausgedehnten Lebertumoren. Bei Kindern können angeborene Enzymdefekte im Kohlenhydratstoffwechsel (hereditäre Fruktoseintoleranz, Galaktosämie, Glykogenspeicherkrankheiten) die Ursache einer Hypoglykämie sein.

► **Hereditäre Fruktoseintoleranz.** Bei der hereditären Fruktoseintoleranz führen fruktosehaltige Speisen zu Hypoglykämien und Erbrechen, eine parenterale Fruktosezufuhr auch zu einem akuten Leberversagen. Infolge eines Defekts im Gen der Aldolase B akkumuliert Fructose-1-Phosphat im Zytoplasma, wodurch die Glukoneogenese und die Glykogenolyse inhibiert werden. Die hohen Konzentrationen von Fructose-1-Phosphat in der Leber können Steatose und Fibrose bis zur Zirrhose verursachen.

- **Galaktosämie.** Bei der klassischen Form der Galaktosämie besteht ein genetischer Defekt der Galactose-1-Phosphat-Uridyltransferase, sodass es aufgrund einer Anhäufung von Galactose-1-Phosphat zu einer Schädigung der Nieren, des Gehirns und der Leber mit Entwicklung von Hepatomegalie und Zirrhose kommen kann.

► **Glykogenspeicherkrankheiten.** Schwere Hypoglykämien können bei den Glykogenspeicherkrankheiten auftreten, bei denen infolge autosomal-rezessiv vererbter Gendefekte der Glykogenabbau oder die Glykogensynthese gestört ist, sodass intrazellulär entweder vermehrt normales oder atypisch strukturiertes Glykogen abgelagert wird. Die häufigste Form ist die hepatorenale von Gierke-Glykogenose (Typ I) infolge eines Glukose-6-Phosphatase-Mangels. Die abnorme Glykogenspeicherung in der Leber führt zu Hepatomegalie und Zirrhose. Neben einer vermehrten Bildung von Laktat kommt es infolge der verminderten Insulinsekretion zu einer gesteigerten Lipolyse, sodass Fettsäuren, Triglyceride und Cholesterin im Blut erhöht sind. Diese Stoffwechselstörungen können sich als Fettleber und metabolische Azidose manifestieren.

Aminosäurenstoffwechsel

Auch im Aminosäurenstoffwechsel spielt die Leber in Wechselwirkung mit anderen Organen eine zentrale Rolle. Das Spektrum der über das Pfortaderblut zugeführten

Aminosäuren werden in der Leber verändert, da die Aminosäuren unter Harnstoffbildung abgebaut und für die Proteinsynthese oder Glukoneogenese verwendet werden.

► **Aromatische und verzweigtkettige Aminosäuren.** In der Leber werden insbesondere die aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) und in der Muskulatur vorwiegend die verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin) abgebaut. Die verzweigtkettigen Aminosäuren können in Fastenperioden von der Muskulatur und dem Gehirn zur Energiegewinnung über Glukoneogenese eingesetzt werden. Dagegen werden die aromatischen Aminosäuren, die mit den verzweigtket- tigen Aminosäuren um das Transportsystem der Blut-Liquor-Schranke konkurrieren, in Neurotransmitter umgewandelt.

Ammoniakentgiftung

► **Harnstoff- und Glutaminsynthese.** Die hepatische Synthese von Harnstoff und Glutamin ist die wichtigste Entgiftungsmöglichkeit für Ammoniak (► Abb. 29.3). Die beiden Prozesse der Ammoniakentgiftung sind innerhalb des Azinus hintereinander geschaltet [17]. In den Hepatozyten der Zone 1 findet die Harnstoffsynthese statt, während die Glutaminsynthese auf die Zone 3 beschränkt ist. Dieses System ermöglicht nicht nur eine effiziente Ammoniakentgiftung, sondern auch die Säure-Basen-Regulation durch die Leber unabhängig vom Bedarf der Ammoniakentgiftung.

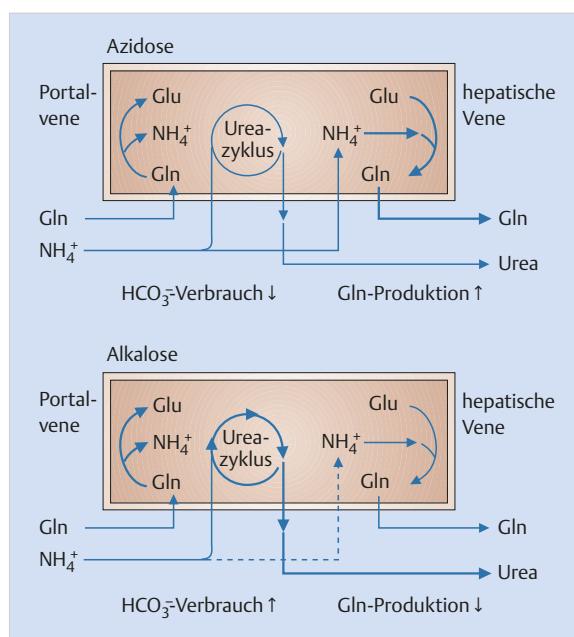


Abb. 29.3 Ammoniakentgiftung. Funktion der Leber bei der Regulation des Blut-pH-Werts durch Änderung des Bikarbonatverbrauchs über die hepatische Harnstoffsynthese und der Ammoniakausscheidung der Niere über die hepatische Glutaminsynthese (Gln: Glutamin; Glu: Glutamat; Urea: Harnstoff).



- **Säure-Basen-Regulation.** Da bei der Harnstoffsynthese in der Leber neben Ammonium- auch Bikarbonationen verbraucht werden und das von der Niere aufgenommene und durch die Glutaminase katalysierte Glutamin zur renalen Elimination von Ammoniumionen führt, ist die Leber in der Lage, durch Änderung der Harnstoff- und Glutaminsyntheseraten den pH-Wert des Bluts zu stabilisieren [21].
- Bei **metabolischer Azidose** sinkt in der Leber die Harnstoffsyntheserate, sodass Bikarbonat eingespart wird. Die hepatische Glutaminsyntheserate steigt; das zur Niere transportierte Glutamin gibt vermehrt Ammoniumionen und damit Protonen in den Urin ab.
- Umgekehrt wird bei **metabolischer Alkalose** die Harnstoffsynthese gesteigert und durch eine verminderte hepatische Glutaminsynthese der Niere weniger Glutamin zur Abgabe von Ammoniumionen in den Urin zur Verfügung gestellt (► Abb. 29.3).

Störungen des Aminosäurenstoffwechsels

► **Veränderung des Aminosäurenpektrums.** Störungen des Aminosäurenstoffwechsels bei chronischen Lebererkrankungen zeigen sich dadurch, dass das Aminosäurenpektrum im Plasma verändert ist. Im Vergleich zu Gesunden sind die verzweigtkettigen Aminosäuren erniedrigt und die aromatischen Aminosäuren erhöht. Die Erniedrigung der verzweigtkettigen Aminosäuren wird auf die bei chronischen Lebererkrankungen beobachtete Hyperinsulinämie zurückgeführt. Diese bedingt einen erhöhten Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren in peripheren Organen. Die Erhöhung der aromatischen Aminosäuren im Plasma bei chronischen Lebererkrankungen erklärt sich aus deren vermindertem hepatischen Abbau.

► **Störung des Säure-Basen-Haushalts.** Bei chronischen Lebererkrankungen sind bei vorwiegend periportaler Schädigung die Enzyme des Harnstoffzyklus reduziert und demzufolge ist die Harnstoffsyntheserate vermindert. Dies trägt zur Erhöhung von Plasmaaminoäuren bei und führt zu einer geringeren Entgiftung von Ammoniumionen. Die verminderte Harnstoffsyntheserate erklärt aber nicht nur eine Hyperammonämie, sondern auch die Neigung zur Entwicklung einer metabolischen Alkalose (► Abb. 29.3). Umgekehrt ist bei der Stauungsleber die perivenöse Zone des Leberazinus und damit die Entgiftung von Ammoniumionen über die Glutaminsynthese beeinträchtigt. Daraus kann infolge der verminderten Ammoniakausscheidung durch die Niere bei Stauungsleber eine metabolische Azidose resultieren.

Merke

Damit spielen die Veränderungen im Aminosäurenstoffwechsel und in der Ammoniakentgiftung bei chronischen Lebererkrankungen sowohl in der Pathogenese der Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts als auch bei der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie eine wichtige Rolle.

Proteinstoffwechsel

Bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg entfallen 12 kg auf Proteine, wobei der tägliche Umsatz 200–300 g beträgt. Von der täglichen Proteinsynthese der Leber entfallen wiederum allein 10–12 g auf Albumin. Da viele Plasmaproteine – wie die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, IX und X, Apolipoproteine, α_1 -Antitrypsin, Haptoglobin und Coeruloplasmin – in der Leber synthetisiert werden, spiegeln sich Lebererkrankungen über Störungen der Proteinsynthese in Veränderungen des Plasmaproteinprofils wider.

Störungen des Proteinstoffwechsels

- **Albumin.** Patienten mit Leberzirrhose haben oft ein erniedrigtes Serumalbumin.
- **Gerinnungsstörungen.** Da die Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren im Mittel bei 2–4 Tagen liegen, können akute Lebererkrankungen mit massivem Parenchymausfall infolge mangelnder Synthese zu einem raschen Abfall der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX und X mit einer Verlängerung der Prothrombinzeit führen. Für die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X wird Vitamin K benötigt, das unter Mitwirkung von Gallensäuren intestinal resorbiert wird, sodass ein Verschlussikterus über einen Vitamin-K-Mangel zu Gerinnungsstörungen führen kann.

Merke

Während sich die Gerinnungsstörungen bei verminderter intestinaler Resorption nach parenteraler Vitamin-K-Gabe normalisieren, kann die Verlängerung der Prothrombinzeit bei fortgeschrittener Leberzirrhose durch die Vitamin-K-Gabe nicht korrigiert werden.

Lipidstoffwechsel

Die Leber besitzt vielfältige Schlüsselpositionen im Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. Sie ist als einziges Organ in der Lage, Cholesterin in nennenswertem Ausmaß zu katabolisieren und mit der Galle auszuscheiden. Die Cholesterinsekretion in die Galle (1 g/d) erfolgt dabei zu gleichen Anteilen als unverestertes Cholesterin oder nach Metabolisierung zu Gallensäuren. Zusätzlich kann die Leber Cholesterin in Form von Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL) sezernieren, die zudem endogen synthetisierte Triglyceride und die Apolipoproteine B, C und E enthalten.

► **Cholesterinsynthese.** Geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der endogenen Cholesterinsynthese (1 g/d) aus aktiverter Essigsäure ist die HMG-CoA-Reduktase des endoplasmatischen Retikulums, deren Aktivität durch die intrazelluläre Akkumulation von Cholesterin reduziert wird. Diese einer Feedback-Hemmung entsprechende Regulation umfasst transkriptionelle und posttranskriptionelle Mechanismen. Diese steuern auch den Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor (LDL-Rezeptor) als Eintrittspforte extrazellulären Cholesterins sowie die für die intrazelluläre Speicherung in Form veresterten Cholesterins verantwortliche Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase. Der Mechanismus auf Transkriptionsebene umfasst die cholesterinabhängige proteolytische Abspaltung eines transkriptionsaktiven Peptidfragments des transmembranen Sterol-responsive-Element-Binding-Proteins (SREBP).

► **Cholesterinaufnahme.** Im Dünndarm werden resorbierte Nahrungslipide mit Apolipoproteinen zu Chylomikronen assoziiert. Nach enzymatischer Spaltung der Triglyceride werden die verbleibenden cholesterinreichen Restpartikel (Remnants) nach Akquisition des Apolipoproteins E zu 60–80 % von der Leber mithilfe des LDL-Receptor-related-Proteins (LRP) aufgenommen; der andere Teil wird in LDL umgewandelt, die extrahepatische Gewebe über den LDL-Rezeptor mit Cholesterin versorgen. Die antiatherosklerotische Schutzfunktion der von der Leber sezernierten High-Density-Lipoproteine (HDL) resultiert aus deren Befähigung zum reversen Cholesterintransport, d. h. dem Transport von überschüssigem, auch oxidiertem Cholesterin aus der Körperperipherie und den Arterienwänden in die Leber. Das durch die Aktivität der in der Leber synthetisierten Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) veresterte HDL-Cholesterin wird über den Scavenger-Rezeptor SRB1 von den Hepatozyten aufgenommen.

► **Fettsäureabbau.** Die aus den Triglyceriden freigesetzten Fettsäuren werden in der Leber bei Mangel an Kohlenhydraten durch β -Oxidation zu Acetyl-CoA abgebaut und anschließend im Citratzyklus zur Energiegewinnung metabolisiert oder zur Bildung von Ketonkörpern eingesetzt, die periphere Organe mit Energie versorgen. Der

mitochondrialen β -Oxidation langketiger Fettsäuren in der Leber kommt bei extremem Hunger, längerem Fasten und Diabetes mellitus eine wichtige Rolle in der Energiegewinnung zu.

► **Lipogenese.** Freie Fettsäuren werden in der Leber verestert, um Triglyceride zu synthetisieren, die dann in Lipidropfen gespeichert oder in VLDL-Partikel verpackt und sezerniert werden. Insulin induziert die Expression von SREBP-1c, das die Transkription aller lipogenen Gene aktiviert; Glukose aktiviert das Carbohydrate-Response-Element-Binding-Protein (ChREBP), das neben diesen Genen die Pyruvatkinaise und damit den Citratzyklus und die Fettsäurensynthese induziert [6]. Die gesteigerte Fettsäurensynthese erhöht die Produktion von Malonyl-CoA, das wiederum die für die Fettsäureaufnahme in Mitochondrien verantwortliche Carnitinpalmitoyl-Transferase und damit die β -Oxidation inhibiert. Daher werden bei Insulinresistenz sowohl exogene als auch endogene Fettsäuren präferenziell zu Triglyceriden verestert.

Störungen des Lipidstoffwechsels

► **Cholesterin.** Der autosomal-dominanten Hypercholesterinämie liegen Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors zugrunde, die konsekutiv die Cholesterinsynthese steigern; daneben können genetische Varianten des Apolipoproteins B-100 und der Protease PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9), die die Degradation des LDL-Rezeptors beschleunigt, Erhöhungen des LDL-Cholesterins verursachen.

Aus der zentralen Stellung der Leber im Lipoproteinstoffwechsel ergeben sich bei Lebererkrankungen qualitative und quantitative Veränderungen der Plasmalipide. Bei Lebererkrankungen mit Ikterus wird oft eine Erhöhung des nicht veresterten Cholesterins im Serum beobachtet, während die Cholesterinesterkonzentrationen sehr häufig erniedrigt sind. Dies ist eine Folge der erniedrigten LCAT-Aktivität und damit einer verminderten Veresterung von Cholesterin und Fettsäuren.

► **Triglyzeride.** Bei akuter und chronischer Hepatitis, aber auch bei Cholestase, besteht eine Hypertriglyceridämie, die mit stark an Triglyceriden angereicherten LDL-Partikeln verbunden ist. Sie wurde auf eine erniedrigte Aktivität der hepatischen Lipase, die Triglyceride spaltet, zurückgeführt. Auf der anderen Seite ist das Auftreten triglyceridreicher LDL-Partikel bei Verschlussikterus auch aus der Abnahme ihres Cholesterinestergehalts infolge einer reduzierten LCAT-Aktivität zu erklären.

► **Lipoprotein X.** Eine Cholestase ist nicht nur mit erhöhten Serumkonzentrationen des LDL-Cholesterins, insbesondere des unveresterten Cholesterins, sondern auch mit dem Auftreten eines abnormalen Lipoproteins X (LpX) assoziiert. LpX entspricht 40–100 nm großen Vesikeln, die freies (unverestertes) Cholesterin enthalten. Da die Bil-

dung der LpX-Vesikel vom hepatobiliären Phosphatidylcholintransporter ABCB4 abhängig ist, kommt es bei PFIC Typ 3 (► Tab. 29.2) zu einer Exkretion der sonst biliär sezernierten Vesikel in das Blut.

- **Lipidspeicherkrankheiten.** Bei der Aufklärung der Mechanismen, die der intrazellulären Cholesterinhomöostase zugrunde liegen, waren Analysen angeborener Lipidspeicherkrankheiten hilfreich [45].
- **Cholesterinesterspeicherkrankheit:** Aufgrund von Mutationen im Gen der sauren lysosomalen Lipase A (Cholesterinesterhydrolase) gelangt weniger unverestertes Cholesterin in das endoplasmatische Retikulum, um dort die Cholesterinaufnahme und -synthese zu reprimieren. Die Folge ist eine Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyzeriden mit Hyperlipoproteinämie, mikrovesulärer Steatohepatitis sowie Hepatomegalie (und Splenomegalie). Der schwere letal verlaufende Typ dieser sehr seltenen Erkrankung bei Kindern wird als Wolman-Krankheit bezeichnet.
- **Niemann-Pick-Krankheit:** Der zur Hepatosplenomegalie und Leberzirrhose führenden Niemann-Pick-Krankheit liegen Defekte der lysosomalen Sphingomyelinase zugrunde, die Sphingomyelin in Ceramid und Phosphatidylcholin spaltet (Typ A/B) oder der Lipidpermease NPC 1 bzw. des intrazellulären NPC 2-Proteins, das den Transport des internalisierten LDL-Cholesterins kontrolliert (Typ C), sodass Sphingomyelin bzw. freies Cholesterin im endolysosomalen Kompartiment akkumulieren. Beim Typ C sind typischerweise die Oxysterole im Serum erhöht.
- **Gaucher-Krankheit:** Eine weitere mit Hepatomegalie (und Zirrhose) einhergehende Lipidspeicherkrankheit ist die Gaucher-Krankheit, bei der Mutationen des Gens der lysosomalen β -Glukocerebrosidase zu einer Akkumulation von Glukosylceramid in Makrophagen (Gaucher-Zellen) führen. Es werden die folgenden Typen unterschieden:
 - Der **Typ 1** (viszrale Verlaufsform) ist die häufigste Form und betrifft in Deutschland etwa 400 Patienten. Sie manifestiert sich meist mit Abgeschlagenheit, Knochenschmerzen und Hepatosplenomegalie sowie Anämie und Thrombopenie. Die Leberfunktion ist häufig normal. Als Suchtest für die Gaucher-Krankheit und andere Lipidspeicherkrankheiten dient die Aktivitätserhöhung der Chitotriosidase im Serum.
 - Der **Typ 2** (akute infantile Form) und der **Typ 3** (subakute juvenile Form) sind sehr selten, gehen mit neurologischen Symptomen einher und haben eine schlechte Prognose.

Gallensäurenstoffwechsel

► **Gallensärensynthese.** Die primären Gallensäuren werden aus Cholesterin über einen „klassischen“ und einen alternativen Syntheseweg gebildet.

- Der erste und geschwindigkeitsbestimmende Schritt im **klassischen Gallensärensyntheseweg** besteht in der 7α -Hydroxylierung von Cholesterin durch die Cholesterin- 7α -Hydroxylase (= Cytochrom-P450-Enzym 7A1, CYP7A1) in perizentralen Hepatozyten.
- Es existiert ein **alternativer** Gallensäurenbiosyntheseweg, der mit der Verkürzung der Seitenkette durch die mitochondriale Sterol-27-Hydroxylase (CYP27) beginnt und in dem die 7α -Hydroxylierung durch die Oxysterol- 7α -Hydroxylase (CYP7B) erfolgt. Aufgrund der sauren Intermediate wird dieser alternative Weg der Gallensäurenbiosynthese, der zur Chenodeoxycholsäure führt, auch als „**saurer Syntheseweg**“ dem „klassischen“ neutralen Weg gegenübergestellt.

Im klassischen Weg ist das Zwischenprodukt 7α -Hydroxycholest-4-en-3-on der Verzweigungspunkt in Richtung Cholsäure bzw. Chenodeoxycholsäure: Die 12α -Hydroxylierung durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP8B1 führt zur Cholsäure ($3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -Trihydroxycholansäure), alternativ entsteht die nur zweifach hydroxylierte Chenodeoxycholsäure. Die zentralen Enzyme der Gallensäuren-synthese unterliegen einer Feedback-Hemmung durch den nukleären Gallensäurenrezeptor FXR, der in Enterozyten des Ileums die Freisetzung des Fibroblast Growth Factor FGF19 induziert; FGF19 erreicht über das Portalblut die Hepatozyten und supprimiert dort CYP7A1 und CYP8B1.

Durch Darmbakterien (z. B. Clostridium scindens) entstehen aus diesen beiden primären Gallensäuren die sekundären Gallensäuren Deoxycholsäure ($3\alpha,12\alpha$ -Dihydroxycholansäure) bzw. Lithocholsäure (3α -Hydroxycholansäure). 7α -Dehydrogenierung von Chenodeoxycholsäure führt zur 7 -Ketolithocholsäure, die in der Leber zur tertiären Dihydroxygallensäure Ursodeoxycholsäure ($3\alpha,7\beta$ -Dihydroxycholansäure) umgewandelt wird [31].

► **Gallensäurenkonjugation.** In der Leber werden die Gallensäuren vor Sekretion in die Galle mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert. Auch eine Sulfatierung, Glukuronidierung, Glukosidierung und N-Acetylglukosaminidierung von Gallensäuren sind möglich. Durch Konjugationen werden die Wasserlöslichkeit von Gallensäuren und damit die Nierengängigkeit erhöht.

► **Enterohepatische Zirkulation.** Der Gesamtvorrat des Körpers an Gallensäuren (Gallensäuren-Pool) beträgt nur 3–5 g. Um die für die Fettverdauung benötigten Mengen bereitzustellen (20 g Gallensäuren zur Verdauung und Absorption von 100 g Fett), rezirkulieren die vorhandenen Gallensäuren täglich mehrfach durch den Darm und die Leber (enterohepatische Zirkulation) (► Abb. 29.4). Sie

M!

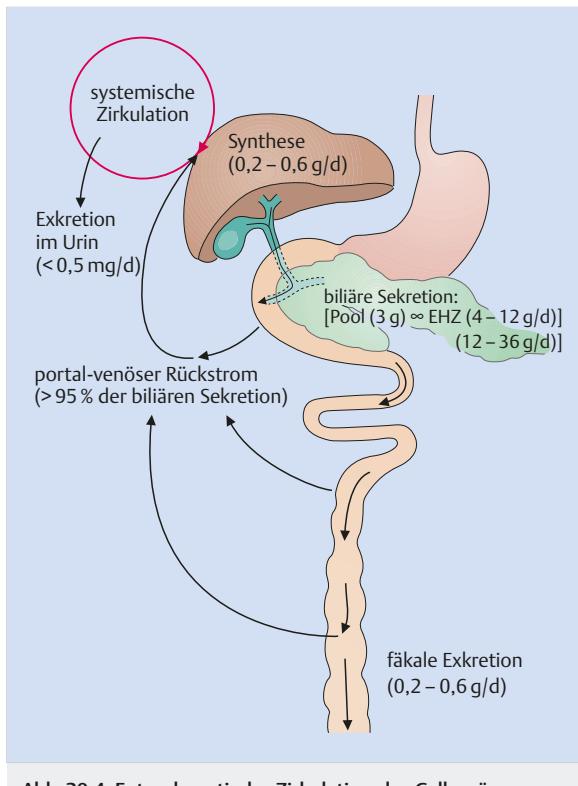


Abb. 29.4 Enterohepatische Zirkulation der Gallensäuren. (EHZ: enterohepatische Zirkulation).

werden nach der hepatischen Sekretion in die Galle im Dünndarm resorbiert, anschließend über das Pfortaderblut zur Leber transportiert und von den Hepatozyten fast vollständig aus dem Portalblut extrahiert. Im Blut werden die Gallensäuren hauptsächlich an Albumin gebunden transportiert.

Während des Fastens befindet sich der Gallensäuren-Pool überwiegend in der Gallenblase. Zur Verdauung einer Mahlzeit zirkuliert er 2- bis 3-mal im enterohepatischen Kreislauf (pro Tag 6- bis 10-mal). Nur 200-600 mg Gallensäuren gehen dem enterohepatischen Kreislauf über den Stuhl verloren, was durch die hepatische Gallensäurenbiosynthese ausgeglichen wird. Die Ausscheidung ist insofern bedeutsam, als sie die einzige Möglichkeit zur Elimination von Cholesterin darstellt. Gallensäuren werden im Darm effizient durch aktive (und passive) Transportmechanismen resorbiert, wobei die Hauptmenge im Ileum durch einen natriumabhängigen Gallensäurentransporter (ASBT: Apical Sodium-dependent Bile Salt Transporter = Solute Carrier SLC 10A2) aufgenommen wird (► Abb. 29.5).

Merke

Ein Gallensäurenverlust bei Erkrankungen (Morbus Crohn) oder nach operativer Entfernung des terminalen Ileums führt zu Störungen der Fettverdauung und -absorption mit Steatorrhö und Malabsorption (fettlösliche Vitamine). Der vermehrte Übertritt von Gallensäuren in das Kolon bewirkt zudem eine chologene Diarröhö. Diese erhöht die Resorption von Oxalsäure und unkonjugiertem Bilirubin im Kolon, was die Bildung von Nieren- und Gallensteinen begünstigt. Andererseits erhöhen die physiologischerweise ausgeschiedenen Mengen an Gallensäuren die Wasserpermeabilität des Kolonepithels. Sinkt die Gallensäurenkonzentration im Kolon (z. B. bei einem Gallengangsverschluss) ist ebenfalls Diarröhö die Folge.

Gallesekretion

Galle ist eine wässrige Lösung von Gallensäuren, Phospholipiden, Cholesterin, Proteinen, Bilirubin und Elektrolyten. Die entscheidende strukturelle Grundlage des hepatozytären Galleflusses ist die Polarität der Leberzelle mit einer basolateralen (sinusoidalen und lateralen) sowie einer kanalikulären (apikalen) Oberfläche (► Abb. 29.2).

- **Transportmechanismen.** Die Gallesekretion beruht auf dem Zusammenwirken zahlreicher energieabhängiger Transportsysteme in der Hepatozytenmembran [3], [43] (► Abb. 29.5).
 - In der sinusoidalen Membran der Hepatozyten ist die **Na⁺-K⁺-ATPase** lokalisiert, die Natriumionen aus der Zelle pumpt und dadurch einen Natriumgradienten zwischen der perizellulären Flüssigkeit und dem intrazellulären Milieu aufbaut.
 - Durch den in der sinusoidalen Membran lokalisierten **natriumabhängigen Taurocholatcotransporter** (NTCP: Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide = SLC 10A1) werden konjugierte Gallensäuren in die Leberzelle aufgenommen (► Abb. 29.5). Diesen hepatozytenspezifischen Transporter nutzt das Hepatitis-B-Virus als Rezeptor.
 - Neben dem Taurocholatkotransporter SLC 10A1 vermitteln mehrere **organische Anionentransporter** (OATP: Organic Anion Transporting Polypeptides = SLCO) natriumunabhängig den Transport von Gallensäuren, aber auch anderen organischen Anionen wie Bilirubin-, Östrogen- und Glutathionkonjugaten.
 - An der kanalikulären Membran werden Gallensäuren über einen **ATP-abhängigen Gallensäurentransporter** (BSEP: Bile Salt Export Pump = ATP-binding Cassette Transporter ABCB11) gegen den hohen Konzentrationsgradienten in die Gallenkanalikuli sezerniert (► Abb. 29.5).

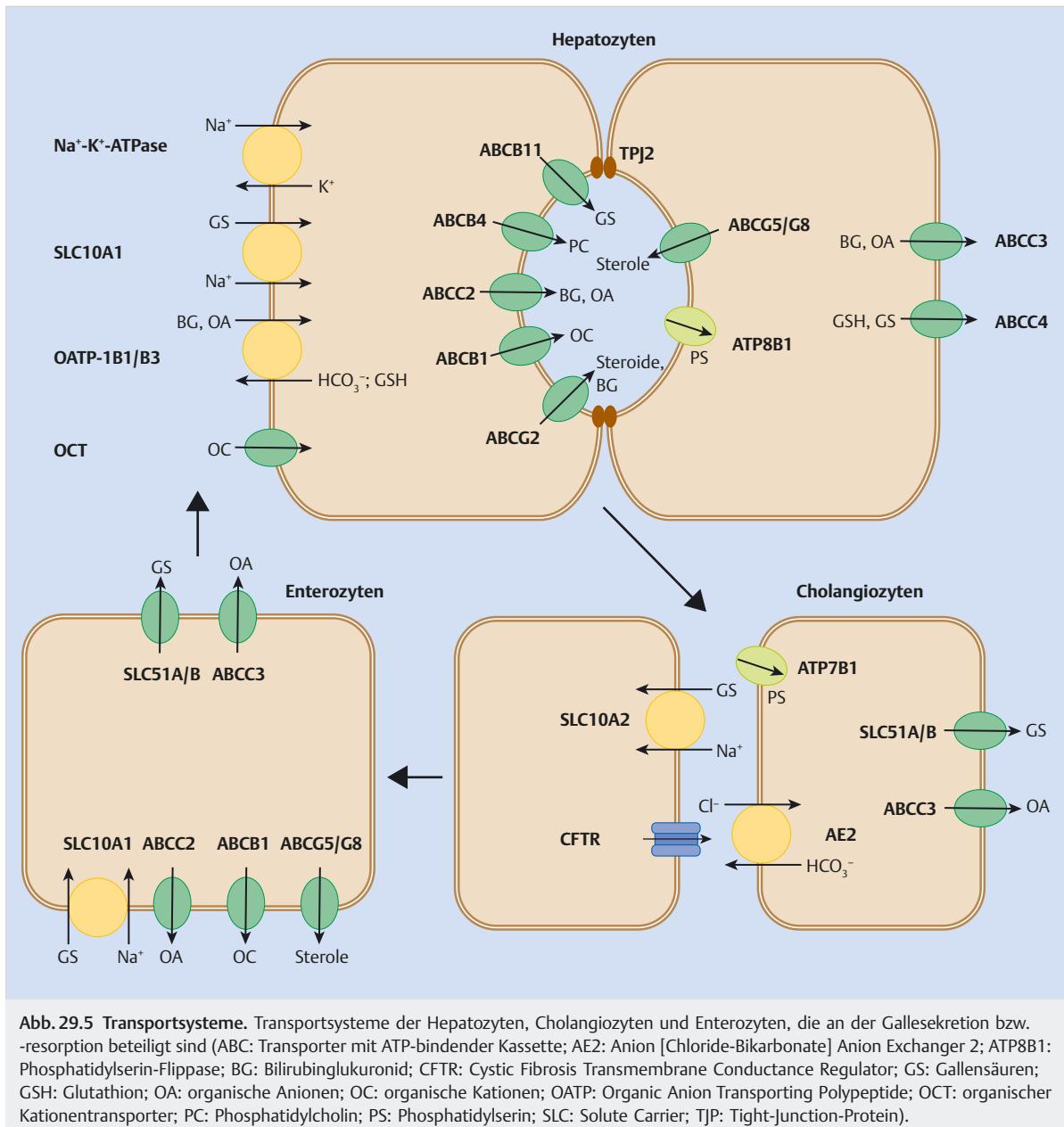


Abb. 29.5 Transportsysteme. Transportsysteme der Hepatozyten, Cholangiozyten und Enterozyten, die an der Gallesekretion bzw. -resorption beteiligt sind (ABC: Transporter mit ATP-bindender Kassette; AE2: Anion [Chloride-Bikarbonat] Anion Exchanger 2; ATP8B1: Phosphatidylserin-Flippase; BG: Bilirubinglukuronid; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GS: Gallensäuren; GSH: Glutathion; OA: organische Anionen; OC: organische Kationen; OATP: Organic Anion Transporting Polypeptide; OCT: organischer Kationentransporter; PC: Phosphatidylcholin; PS: Phosphatidylserin; SLC: Solute Carrier; TJP: Tight-Junction-Protein).

► **Kanalikuläre Gallensäuresekretion.** Die kanalikuläre Gallensäuresekretion ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gallesekretion. Gallensäurensulfate oder -glukuronide und Bilirubinglukuronide sowie Glutathion werden ebenfalls ATP-abhängig über multispezifische Konjugatexportpumpen wie MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein 2 = ABCC2) sezerniert.

Der gallensäurenabhängige Gallefluss beträgt etwa 225 ml/d. Auch wenn keine Gallensäuren von den Hepatozyten sezerniert werden, besteht noch der gallensäurenunabhängige Gallefluss in die Gallenkanalikuli. Er

kann ebenfalls bis zu 225 ml/d betragen und ist durch die kanalikuläre Sekretion von osmotisch wirksamen Substanzen wie Bikarbonat bedingt, u.a. durch den Chloridbikarbonataustauscher (Anion Exchanger AE2) (► Abb. 29.5). Nach kanalikulärer Sekretion dieser osmotisch aktiven Substanzen kommt es zum Einstrom von Wasser und Elektrolyten.

Das vorherrschende biliäre Phospholipid Phosphatidyl-cholin (Lecithin) wird von der „Floppase“ (ABCB4) von der inneren zur äußeren Schicht der kanalikulären Membran transloziert. Cholesterin wird durch den heterodi-

meren Cholesterintransporter ABCG5/G8 in die Galle sezerniert. Diese Sekretion ist funktionell von der Phosphatidylcholinsekretion abhängig (► Abb. 29.5).

► **Duktuläre Gallesekretion.** Die von den Hepatozyten sezernierte Primärgalle wird von den Cholangiozyten durch eine bikarbonatreiche Sekretion und/oder Resorption von anorganischen Elektrolyten und Wasser modifiziert. Der duktuläre Gallefluss wird auf 150 ml/d geschätzt, sodass der tägliche Gallefluss beim Menschen insgesamt 600 ml beträgt. An diesen Transportvorgängen sind zahlreiche Membranproteine wie AE2 und der bei Mukoviszidosepatienten defekte Chloridkanal (CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator = ABCC7) beteiligt (► Abb. 29.5).

► **Cholehepatischer Kreislauf.** Für unkonjugierte Gallensäuren in den Gallenkanalikuli existiert nach Protonierung eine passive Reabsorption durch die Gallengangsepithelien und ein Rücktransport über den periduktulären Venenplexus zu den Hepatozyten (cholehepatischer Kreislauf). Dies induziert eine bikarbonatreiche Hypercholerese, da durch die Protonierung der Gallensäuren Bikarbonationen frei werden. Große Cholangiozyten exprimieren apikal den Transporter für konjugierte Gallensäuren SLC10A2 (► Abb. 29.5), über den auch diese direkt zur Leber zurückkehren könnten.

Störungen des Gallensäurenstoffwechsels

Leberkrankheiten können zu Synthese- und Konjugationsstörungen der Gallensäuren führen und ihre biliären Sekretion vermindern. Störungen der Gallensäurenbiosynthese werden insbesondere bei der Leberzirrhose beobachtet. Daraus resultiert eine verminderte Gallensäurenkonzentration im Dünndarm, die die Resorption der fettlöslichen Vitamine sowie der Fette beeinträchtigt und daher mit Vitaminmangelzuständen bzw. Steatorrhö einhergeht.

Merke

Erhöhte Gallensäurenkonzentrationen im Serum stellen einen empfindlichen Parameter für eine Leberkrankheit dar.



Bilirubinstoffwechsel

Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Bilirubinkonzentration im Plasma 0,3–1,1 mg/dl (5–17 µmol/l), wovon 85 % auf das indirekte (unkonjugierte) Bilirubin entfallen. Täglich entstehen 4 mg Bilirubin pro kg Körpergewicht aus dem enzymatischen Abbau des Häm, das als ein Komplex aus Eisen und Protoporphyrin IX die prosthetische Gruppe des Hämoglobins bildet. Das aus ge-

alterten Erythrozyten freigesetzte Hämoglobin stellt mit 80 % die wichtigste Quelle für die Bilirubinsynthese dar. Der Rest fällt aus dem Abbau von Hämproteinen wie den Zytochromen in der Leber und dem Abbau von Erythrozyten im Knochenmark an.

► **Hämabbau.** Der Hämabbau läuft zunächst durch die geschwindigkeitsbestimmende Hämoxigenase im endoplasmatischen Retikulum von Milz, Knochenmark oder Kupffer-Zellen der Leber ab [9]. Bei der Reaktion wird CO freigesetzt und es entsteht ein Biliverdin-Eisen-Komplex, nach dessen Hydrolyse das Biliverdin IXa im Zytosol durch die Biliverdinreduktase zu Bilirubin IXa reduziert wird.

► **Transport im Blut.** Im Blut wird sowohl das mit Glukuronsäure konjugierte als auch das unkonjugierte Bilirubin an Albumin gebunden transportiert. Nur eine minimale Menge Bilirubinglukuronid liegt in freier Form vor, kann in den Glomerula filtriert und mit dem Urin ausgeschieden werden (Bilirubinurie bei Ikterus).

► **Konjugation und Exkretion.** Nach der Aufnahme des unkonjugierten Bilirubins in die Hepatozyten wird dieses an zytosolische Transportproteine gebunden und gelangt zum endoplasmatischen Retikulum. Dort wird es durch die UDP-Glucuronosyltransferase UGT1A1 in Bilirubinmono- und -diglukuronide überführt. Diese Konjugate sind wasserlöslich und können im Gegensatz zum unkonjugierten Bilirubin in das Blut und die Galle ausgeschieden werden. Die Ausscheidung über die sinusoidale Membran periportaler Hepatozyten in das Blut erfolgt über den ATP-abhängigen Transporter ABCC3, die Wiederaufnahme in weiter zentral im Leberläppchen gelegene Hepatozyten über die Transporter OATP1B1 und OATP1B3 und die Sekretion in die Galle über die Konjugatexportpumpe ABCC2 (► Abb. 29.5). Dieses „Hepatozyten-Hopping“ im Leberläppchen verhindert die Überschreitung der maximalen biliären Exkretionskapazität (► Abb. 29.1).

► **Enterohepatischer Kreislauf.** Das mit der Galle ausgeschiedene Bilirubindiglukuronid wird im terminalen Ileum und Koton durch bakterielle Enzyme in Urobilinogen umgewandelt, aus dem durch Oxidation Urobilin und Sterkobilin entstehen, die im Stuhl ausgeschieden werden. Urobilinogen wird teilweise im terminalen Ileum und Koton resorbiert, über die Pfortader der Leber zugeleitet und erneut über die Galle ausgeschieden (enterohepatischer Kreislauf). Dabei können kleine Mengen von Urobilinogen der hepatischen Extraktion entgehen und renal ausgeschieden werden.

**Merke**

Urobilinogen ist farblos, kann jedoch mit der Diazoreaktion nachgewiesen werden. So beweist das Vorhandensein von Urobilinogen im Urin die zumindest partielle Intaktheit der enterohepatischen Zirkulation. Beim kompletten Verschluss der Gallenwege ist der Stuhl entfärbt (acholisch) und Urobilinogen im Urin nicht nachweisbar, da kein Bilirubin in den Darm gelangt.

**Merke**

- Bei Bilirubinüberproduktion steigt die Bilirubinkonzentration im Blut an, aber das Verhältnis von unkonjugiertem zu konjugiertem Bilirubin bleibt bestehen.
- Bei Störungen der Bilirubinkonjugation steigt der Bilirubinspiegel im Blut, aber die absolute Konzentration des konjugierten Bilirubins bleibt normal bzw. sinkt.
- Eine reduzierte Bindung von Bilirubin an Albumin und die gestörte hepatische Aufnahme von Bilirubin führen ebenfalls zu einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie.
- Bei hepatozellulären Leberkrankheiten oder biliarer Obstruktion akkumuliert vorwiegend das konjugierte Bilirubin im Blut, wobei bei schwerer Leberschädigung die hepatische Bilirubinaufnahme und -konjugation beeinträchtigt wird, sodass auch das unkonjugierte Bilirubin im Plasma ansteigt.

29.2.2 Reaktionsmuster und Leitsymptome bei Lebererkrankungen

Ikterus

**Merke**

Unter Ikterus versteht man die Gelbfärbung von Körperflüssigkeiten und Geweben durch eine Zunahme ihres Bilirubingehalts. Bei einer Serumkonzentration von > 2 mg/dl (> 34 µmol/l) ist eine gelbliche Verfärbung der Skleren, bei Konzentrationen > 3–4 mg/dl (51–68 µmol/l) auch der Haut erkennbar.

► **Entstehung.** Es können 5 Hauptmechanismen für die Entstehung der Hyperbilirubinämie unterschieden werden:

- gesteigerte Bilirubinproduktion
- Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung
- verminderte hepatische Aufnahme des unkonjugierten Bilirubins
- verminderte hepatische Bilirubinkonjugation
- gestörte hepatische Sekretion des konjugierten Bilirubins

► **Einteilung.** Ausgehend von der Pathophysiologie der verschiedenen Ikterusformen können diese klinisch unterteilt werden in:

- hämolytische (prähepatische) Formen
- hepatozelluläre (parenchymatöse) Formen
- cholestatische (posthepatische) Formen [29]

Am Anfang der Differenzialdiagnose des Ikterus steht die Bestimmung des indirekt und direkt reagierenden Bilirubins im Serum mit der Diazoreaktion. Näherungsweise entsprechen das indirekt reagierende Bilirubin dem unkonjugierten und das direkt reagierende dem konjugierten Bilirubin.

Unkonjugierte Hyperbilirubinämie

- **Gesteigerte Bilirubinproduktion.** Eine Bilirubinüberproduktion kann bei Hämolyse, Hämatomen oder Shunt-hyperbilirubinämie auftreten. Normalerweise werden täglich 1 % des zirkulierenden Blutvolumens (etwa 50 ml) und damit 7 g Hämoglobin abgebaut. Da aus 1 g Hämoglobin 35 mg Bilirubin gebildet werden, entstehen unter physiologischen Bedingungen aus dem Hämoglobinabbau täglich 250 mg Bilirubin.
- Bei **Hämolyse** steigt die Erythropoese maximal auf das 10-Fache an, wobei es trotz des vermehrten Bilirubinanfalls kaum zu einem Anstieg der Serumbilirubinkonzentration über 4–5 mg/dl (68–86 µmol/l) kommt. Das vermehrt anfallende Bilirubin ist unkonjugiert und bewirkt eine erhöhte Urobilinogenurie bei normaler Bilirubinurie.
 - Vermehrtes unkonjugiertes Bilirubin kann auch aus dem Abbau von **Hämatomen** (z. B. nach schwerem Lungeninfarkt oder nach einem Trauma) anfallen, wobei aus 1 l Blut 5 g Bilirubin, d. h. das 20-Fache der täglichen Produktion, anfallen.
 - Bei einigen Krankheiten wie der Thalassämie, der perniziösen Anämie, sideroblastischen Anämien oder der erythropoetischen Porphyrie kann die ineffektive Erythropoese gesteigert sein, sodass der gesteigerte Abbau unreifer Zellen der Erythropoese zu einer vermehrten Bildung von „frühmarkiertem“ Bilirubin mit Anstieg des unkonjugierten Bilirubins im Serum führen kann (**Shunthyperbilirubinämie**).
- **Verminderte Albuminbindung.** Neben Bilirubin wird im Serum eine Vielzahl von endo- und exogenen Substanzen nicht kovalent an Albumin gebunden. Eine Verminderung der Bindungsstellen für Bilirubin an Albumin, entweder bei Hypalbuminämie oder bei einer Verdrängung des Bilirubins durch andere Substrate, kann zu einer

Hyperbilirubinämie führen. Neben Fettsäuren (z.B. bei parenteraler Ernährung) sind Substanzen wie Salicylate, Sulfonamide, Ampicillin, Furosemid und Röntgenkontrastmittel in der Lage, das Bilirubin aus seiner Albuminbindung zu verdrängen.

► **Verminderte Bilirubinaufnahme.** Pharmaka (z.B. Ajmalin) und diagnostisch eingesetzte organische Anionen (z.B. Röntgenkontrastmittel) konkurrieren mit Bilirubin um das sinusoidale Aufnahmesystem und reduzieren die hepatische Aufnahme. Eine verminderte hepatische Aufnahme von Bilirubin wird zudem bei einer Rechtsherzinsuffizienz infolge der Minderperfusion der Sinusoide und nach Ausbildung portosystemischer Kollateralen, die bilirubinreiches Blut an der Leber vorbeileiten, beobachtet.

► **Verminderte Bilirubinkonjugation.** Neben der Hämolyse findet sich eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie beim:

- **Gilbert-Meulengracht-Syndrom:** Diese häufige Form der unkonjugierten Hyperbilirubinämie ist durch eine milde intermittierende Hyperbilirubinämie ohne Zeichen einer Leberkrankheit charakterisiert. Die Prävalenz wird mit 2–7 % angegeben, wobei Männer viermal häufiger als Frauen betroffen sind. Ein Ikterus kann sich klinisch bei Fasten, febrilen Infekten oder Stress manifestieren. Dem Gilbert-Meulengracht-Syndrom liegt eine Abnormalität in der Promotorregion des UDP-Glucuronosyltransferase-1-Gens (UGT 1) zugrunde, wobei anstelle einer TATAA-Box mit einer 6-fachen Wiederholung eines TA-Nukleotidpaars ($A[TA]_6 TAA$) ein zu-

sätzliches TA-Nukleotidpaar vorhanden ist ($A[TA]_7 TAA$), was zu einer um 30 % verminderten UGT 1-Transkription und -Expression führt [5].

Crigler-Najjar-Syndrom: Dabei handelt es sich um eine seltene hereditäre Hyperbilirubinämie aufgrund einer verminderten hepatischen Bilirubinkonjugation (► Tab. 29.1):

- Beim Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 ist überhaupt keine Enzymaktivität nachweisbar; es ist durch sehr hohe Bilirubinkonzentrationen und Kernikterus charakterisiert. Symptome treten bereits kurz nach der Geburt auf. Die Prognose ist sehr ungünstig. Beim Crigler-Najjar-Syndrom Typ 2 kann die UGT 1 durch Enzyminduktion mit Phenobarbital stimuliert werden und dadurch ein Kernikterus vermieden werden.
- **Icterus neonatorum:** Nahezu jedes Neugeborene weist eine vorübergehende unkonjugierte Hyperbilirubinämie, den physiologischen Neugeborenenikterus, auf, da die UGT 1A1-Aktivität erst einige Tage nach der Geburt ausreichend ist und das Bilirubinangebot infolge der Umstellung von Hämoglobin F auf Hämoglobin A₁/A₂ erhöht ist. Das unkonjugierte Bilirubin steigt in der 1.–2. Woche auf 2–5 mg/dl (34–86 µmol/l) an. Therapeutisch wird beim schweren Neugeborenenikterus eine Phototherapie angewandt. Unter Lichtenergie bei einer Wellenlänge von 460 nm rotieren die äußeren Pyrrolringe des Bilirubinmoleküls IXα um die Doppelbindung. Durch diese Photoisomerisierung können sich keine intramolekularen Wasserstoffbrücken mehr ausbilden und das Bilirubin wird wasserlöslich, sodass es ohne Konjugation ausgeschieden werden kann.

Tab. 29.1 Hereditäre Hyperbilirubinämien.

Aspekt	Gilbert-Meulengracht-Syndrom	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 2	Dubin-Johnson-Syndrom	Rotor-Syndrom
Gendefekt	UGT 1A1-Promotor	UGT 1A1	UGT 1A1 (partieller Defekt)	ABCC 2	SLCO1B1 + SLCO1B3 (kombinierter Defekt)
Chromosom	2q37	2q37	2q37	10q24	12p12
Vererbung	AR variabel	AR	AR	AR	AR
Prävalenz	häufig (2–7 %)	selten	selten	selten	sehr selten
UGT 1-Aktivität	↓ (60–70 %)	0	↓ ↓ (< 10 %)	normal	normal
Serumbilirubin	↑, unkonjugiert, <4 mg/dl (<68 µmol/l)	↑↑, unkonjugiert, 20–50 mg/dl (340–860 µmol/l)	↑↑, unkonjugiert, <20 mg/dl (<340 µmol/l)	↑, konjugiert, 2–5 mg/dl (34–86 µmol/l)	↑, konjugiert, 2–5 mg/dl (34–86 µmol/l)
Manifestationsalter	frühes Erwachsenenalter, m>w	kurz nach der Geburt	1. Lebensjahr bis 2. Dekade	variabel, meist 2. Dekade	variabel, meist Kindesalter
Prognose	sehr gut	sehr ungünstig (Kernikterus)	in der Regel gut	gut	gut
Histologie	normal (Lipofuszin)	normal	normal	braun-schwarzes Pigment	normal

ABC: ATP-binding Cassette; AR: autosomal-rezessiv; m: männlich; SLC: Solute Carrier; UGT: UDP-Glucuronosyltransferase; w: weiblich

Konjugierte Hyperbilirubinämie

Eine konjugierte Hyperbilirubinämie kann hereditär bedingt sein (► Tab. 29.1), ist aber v.a. für die erworbenen Leberkrankheiten charakteristisch.

► **Dubin-Johnson-Syndrom.** Das Dubin-Johnson-Syndrom ist neben der Hyperbilirubinämie durch eine Hepatomegalie mit Ablagerung von schwarzbraunem Pigment in den zentrilobulären Hepatozyten gekennzeichnet. Bei diesem Pigment soll es sich um lysosomale Ablagerungen polymerisierter Adrenalinmetaboliten handeln, deren biliäre Exkretion beeinträchtigt ist. Das Dubin-Johnson-Syndrom ist durch eine Mutation des ABCC2-Gens bedingt, das die kanalikuläre multispezifische Konjugatexportpumpe codiert; als Folge hiervon steigt die Exkretion des Bilirubins über den in der sinusoidalen Hepatozytenmembran lokalisierten Transporter ABCC3 in das Blut (► Abb. 29.5). Der Transporterdefekt beeinträchtigt auch die biliäre Exkretion von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Im Serum der Patienten lassen sich beim Dubin-Johnson-Syndrom fast ausschließlich Bilirubindiglukuronide nachweisen. Im Urin wird eine erhöhte Ausscheidung von Koproporphyrin I gemessen, das unter normalen Bedingungen durch ABCC2 biliar sezerniert wird.

► **Rotor-Syndrom.** Dem Rotor-Syndrom mit Beginn im jugendlichen Alter liegen Mutationen der organischen Anionentransporter SLCO1B1 und SLCO1B3, die unkonjugiertes Bilirubin in die Leberzelle aufnehmen, zugrunde (► Abb. 29.5). Da beide Gene betroffen sein müssen, ist die Krankheit sehr selten (Häufigkeit 1:1 000 000). Die Patienten weisen im Leberpunktat keine Pigmentablagerungen auf und im Serum sind mehr Bilirubinmono- als -diglukuronide nachzuweisen. Auch hier findet sich im Urin eine gesteigerte Koproporphyrinausscheidung, zudem sind die hepatische Aufnahme und Elimination zahlreicher Medikamente (z.B. Statine und Irinotecan) sowie Radiopharmaka (z.B. 99m Tc-Iminodiacetat) beeinträchtigt.

► **Erworbene Leberkrankheiten.** Bei erworbenen Leberkrankheiten können durch diffusen Hepatozytenzerfall intrazelluläre Proteine und kleinere Moleküle in das Plasma freigesetzt werden. Entsprechend akkumulieren nicht nur konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin sowie Gallensäuren, sondern auch Leberenzyme wie Transaminasen, alkalische Phosphatase und γ -Glutamyltransferase im Plasma. Cholestatische Leberkrankheiten mit oder ohne Obstruktion der extrahepatischen Gallenwege, z.B. die primär biliäre Cholangitis (PBC) oder die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), können ebenfalls einen Ikterus verursachen.

Merke

Bei einer biliären Obstruktion wird nur dann ein Ikterus mit einer Erhöhung des konjugierten Bilirubins im Serum beobachtet, wenn das verbleibende Lebergewebe nicht in der Lage ist, die lokale biläre Akkumulation zu kompensieren (z. B. bei ausgedehnter Lebermetastasierung). Bei einseitigem Verschluss eines Ductus hepaticus besteht kein Ikterus, da die Bilirubinausscheidung durch den verbleibenden durchgängigen Gallengang gewährleistet ist.



Cholestase

Merke

Die Cholestase ist ein wichtiges klinisches Leitsyndrom akuter und chronischer Leberkrankheiten [43]. Sie entsteht durch die Retention von Substanzen, die normalerweise durch die Leber in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden. Die Cholestase ist als Abnahme des Galleflusses der Leber definiert, wobei jede Stufe der Gallesekretion, angefangen von der Gallebildung an der kanalikulären Membran der Hepatozyten (intrahepatische, nicht obstruktive Cholestase) bis zum Austritt der Galle durch die Papille in das Duodenum (extrahepatische, obstruktive Cholestase) betroffen sein kann.



► **Einteilung.** Die Cholestase kann in hereditäre und erworbene sowie akute und chronische Verlaufsformen eingeteilt werden. Eine chronische Cholestase kann in eine sekundär biliäre Leberzirrhose übergehen.

► **Pruritus.** Die Pathophysiologie des Pruritus bei Cholestase ist komplex und nur teilweise geklärt. Histamin, Gallensäure, Steroidmetabolite und endogene Opioide wurden als mögliche Auslöser bei Leberkrankheiten diskutiert, ohne dass ein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Autotaxin und die von diesem Enzym gebildete Lysophosphatidsäure sind potenzielle Pruritogene bei Cholestase [2].

Bei länger dauernder Cholestase kommt es wegen der fehlenden Gallensäuren im Duodenallumen nicht zur Aktivierung der Pankreaslipase und fehlender Mizellenbildung, dadurch zur Steatorrhö und Mangel an fettlöslichen Vitaminen.

Bei der Cholestase schädigen die Gallensäuren die Hepatozytenmembran und induzieren Apoptose. Durch die orale Gabe der hydrophilen Gallensäure Ursodesoxycholsäure werden die hepatotoxischen Effekte abgeschwächt, sodass Ursodesoxycholsäure erfolgreich zur Behandlung cholestatischer Leberkrankheiten (z.B. primär biliäre Cholangitis) eingesetzt wird [3], [31].

Tab. 29.2 Hereditäre Cholestasen.

Erkrankung	Gen	Genprodukt	Chr	Erbgang	γ -GT	Phänotyp
Alagille-Syndrom	JAG1 (oder NOTCH2)	JAGGED1, NOTCH2	20p12, 1p13-p11	AD	↑	diskrete Dysmorphie mit charakteristischer Facies, intrahepatische Duktopenie, Herzfehler, Pulmonalarterienstenose, hohe Stimme, posteriores Embryotoxon, Schmetterlingswirbel und Wachstumsretardierung
PFIC Typ 1 (Byler-Krankheit)	ATP8B1	FIC 1	18q21	AR	n	biliäre Zirrhose im Kindesalter, extrahepatische Manifestationen (Malabsorption, Pankreatitis, Taubheit, Pneumonie)
PFIC Typ 2	ABCB11	BSEP	2q24	AR	n	neonatale Riesenzellhepatitis, biliäre Zirrhose, Gallensteine, hepatozelluläres Karzinom
PFIC Typ 3	ABCB4	MDR3	7q21	AR	↑	biliäre Zirrhose mit duktaler Proliferation, extra- und intrahepatische Gallensteine, Cholangiokarzinom
PFIC Typ 4	TJP2	TJP2	9q21	AR	n	biliäre Zirrhose im Kindesalter
BRIC Typ 1	ATP8B1	FIC 1	18q21	AR (partieller Defekt)	n	Episoden mit schwerem Pruritus, keine Zirrhose
BRIC Typ 2	ABCB11	BSEP	2q24	AR (partieller Defekt)	n	Episoden mit schwerem Pruritus, keine Zirrhose
intrahepatische Schwan- schaftscholestase	ABCB4 oder ABCB11	MDR3, BSEP	7q21, 2q24	Prädisposition	n	Pruritus und seltener Ikterus im 2. oder 3. Trimester, erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod

AD: autosomal-dominant; AR: autosomal-rezessiv; BRIC: benigne rekurrenrente intrahepatische Cholestase; Chr: Chromosom; γ -GT: γ -Glutamyltransferase; n: normal; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase

Hereditäre Cholestase

Beispiele für hereditäre Formen der Cholestase wie das Alagille-Syndrom und die progressive familiäre intrahepatische Cholestasen (PFIC) sind in ► Tab. 29.2 zusammengefasst.

► **Alagille-Syndrom.** Das bei den meisten Patienten, die am Alagille-Syndrom leiden, defekte JAG1-Gen codiert für einen Liganden des Notch-Rezeptors, der als Signalvermittler eine wichtige Rolle in der Zellinteraktion und -differenzierung spielt, was die Beteiligung unterschiedlicher Organe erklärt [32]. Das Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und zeigt eine sehr variable Expressivität. Im Vordergrund steht eine schwere Cholestase aufgrund einer Rarefizierung der intrahepatischen Gallenwege. Eine charakteristische Fazies, Wirbelperonanomalien, Augen- und Herzbeteiligung kommen hinzu.

► **Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC).** Bei den verschiedenen Typen der PFIC sind meist hepatobiliäre Transportproteine der Leber betroffen.

- Die **PFIC Typ 1** (Byler-Krankheit) ist durch Mutationen im ATP8B1-Gen bedingt, das für die P-Typ-ATPase FIC 1 codiert, die als Transmembranprotein in der apikalen Membran von Epithelzellen des Ileums, Cholangiozyten

und Hepatozyten lokalisiert ist und als Flippase für Aminophospholipide (z. B. Phosphatidylserin) fungiert (► Abb. 29.5).

- Die ähnlich verlaufende **PFIC Typ 2** wird durch Mutationen im ABCB11-Gen hervorgerufen, das den kanalikulären Gallensäuretransporter codiert (► Abb. 29.5). Im Gegensatz zur Byler-Krankheit entwickeln sich keine extrahepatischen Manifestationen.
- Patienten mit **PFIC Typ 3** haben im Gegensatz zu den Typen 1 und 2 eine erhöhte Aktivität der γ -Glutamyltransferase im Serum. Bei der PFIC Typ 3 liegt eine Mutation des ABCB4-Gens vor, das die Phosphatidylcholin-Flippase der kanalikulären Hepatozytenmembran codiert (► Abb. 29.5). Dies hat eine Schädigung des Galleepithels zur Folge, da Phosphatidylcholin in der Galle zur Bildung gemischter Mizellen und Vesikel benötigt wird, die die toxische Wirkung hydrophober Gallensäuren antagonieren und Cholesterin in Lösung halten. Daher entwickeln die betroffenen Patienten sowohl in den extra- als auch in den intrahepatischen Gallenwegen Sludge und Gallensteine sowie eine chronische Cholangiopathie.
- **PFIC Typ 4** wird durch Mutationen des Tight-Junction-Proteins TJP2 verursacht. Die Patienten entwickeln meist eine schwere progressive Leberkrankheit im frühen Kindesalter.

Erworben Cholestase

Beim cholestaticischen Ikterus ist klinisch die Unterscheidung zwischen nicht obstruktiver (meist intrahepatischer) und obstruktiver (meist extrahepatischer) Cholestase wegen der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen wichtiger.

► Erworben obstruktive Cholestase

- Die häufigste Ursache der erworbenen obstruktiven Cholestase liegt extrahepatisch und wird durch Gallenstein im Ductus hepatocholedochus verursacht.
- Als weitere ebenfalls extrahepatische Ursachen kommen Malignome (Cholangiokarzinom, Pankreaskopfkarzinom), primär sklerosierende Cholangitis, chronische Pankreatitis und Duodenaldivertikel infrage.
- Die extrahepatische Gallengangatresie ist als komplett oder partielle Obliteration der extrahepatischen Gallengänge bei Neugeborenen definiert, die sich als Icterus prolongatus in der Neugeborenenphase manifestiert, unbehandelt letal verläuft und der möglicherweise eine viral bedingte Entzündung zugrunde liegt.

► Erworben nicht obstruktive Cholestase

- **Schwere Leberkrankheiten:** Eine nicht obstruktive Cholestase kann bei allen erworbenen schweren Lebererkrankungen einschließlich viraler Hepatitiden, primär biliärer Cholangitis und akuter Fettleberhepatitis auftreten.
- **Medikamente:** Die häufigste Form der erworbenen nicht obstruktiven Cholestase wird durch Medikamente induziert. Bei der kanalikulären Form steht die blande Cholestase im Vordergrund. Medikamente wie Östrogene und Glibenclamid können kanalikuläre ATP-abhängige Transportproteine (► Abb. 29.5) direkt inhibieren und so zur intrahepatischen Cholestase führen. Im Gegensatz zu dieser kanalikulären Form tritt die medikamentös-induzierte cholestatiche Hepatopathie dosisunabhängig meist erst 20–90 Tage nach Behandlungsbeginn auf und wird häufig von klinischen Zeichen der Hypersensitivität begleitet. Die Hepatopathie ist immunologisch bedingt und geht mit einer portalen Entzündung einher. Genomweite Assoziationsstudien weisen auf die Bedeutung spezifischer HLA-Genotypen hin. Typische auslösende Medikamente sind Amoxicillin/Clavulansäure und nicht steroidale Antiphlogistika wie Diclofenac.
- **Schwangerschaft:** Die Exposition gegenüber Östrogenen oder Progesteronmetaboliten, entweder endogen in den letzten beiden Trimestern oder exogen bei Einnahme oraler Kontrazeptiva, kann bei genetisch prädisponierten Frauen zu einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase führen [37]. Die Patientinnen leiden an einem häufig unerträglichen Juckreiz. Die Serumkonzentrationen der Gallensäuren sind ein empfindlicher Indikator für die Schwangerschaftscholestase und korrelieren mit dem Risiko für fatale Komplikationen.

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftscholestase wurden heterozygote Mutationen und Varianten in den ABCB4- und ABCB11-Genen (► Abb. 29.5, ► Tab. 29.1) identifiziert [24], [26].

- **Sepsis:** Die bei Sepsis zirkulierenden Endotoxine führen zu einem verminderten Gallefluss, erhöhten Bilirubin- und Gallensäurenkonzentrationen im Serum und einer verminderten Expression des sinusoidalen Gallensäurentransporters SLC 10A1 und der kanalikulären Konjugatexportpumpe ABCC 2 (► Abb. 29.5). Dieser Effekt wird durch TNF- α vermittelt, das vorwiegend von endotoxinstimulierten Kupffer-Zellen freigesetzt wird und an den TNF-Rezeptor der Hepatozyten bindet.

Steatose und Steatohepatitis



Merke

Steatose und Steatohepatitis sind uniforme Reaktionsformen der Leber auf eine Schädigung nicht nur durch Alkohol, sondern auch durch zahlreiche Medikamente sowie hereditäre und erworbene metabolische Störungen [6], [9].

Die Steatose entsteht bei einem Ungleichgewicht zwischen hepatzellulärer Triglyzeridsynthese und -verwertung bzw. -sekretion durch Akkumulation von Triglyzeriden und freien Fettsäuren in Hepatozyten. Die Fettleberhepatitis ist auch bei Patienten, die keinen Alkohol konsumieren, eine häufige Ursache erhöhter Leberwerte und wird dann als nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) bezeichnet. Der Oberbegriff der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) umfasst das gesamte Spektrum von der blauen Fettleber (NAFL) über die NASH bis zur NASH-Zirrhose. Mit einer Inzidenz von circa 2% pro Jahr entwickelt sich ein hepatzelluläres Karzinom, das grundsätzlich auch in einer nicht zirrhotischen Leber entstehen kann. Die NAFLD stellt heute nach Ausschluss von Alkoholabusus und chronischer Virushepatitis die häufigste Ursache pathologisch erhöhter Leberwerte dar [8].

- **Histopathologie.** Die Leberbiopsie zeigt unabhängig von der Ätiologie initial eine makro- oder mikrovesikuläre diffuse Verfettung. Als diagnostisch notwendiges morphologisches Kriterium der NASH gilt der Nachweis einer Leberzellschädigung in Form einer Zellschwellung (Ballooning), zumeist in der Nachbarschaft verfetteter Hepatozyten und damit ebenfalls typischerweise läppchenzentral. Zunehmend treten gemischte lobuläre Entzündungs infiltrate sowie eine Speicherung von Eisen und Mallory-Denk-Körperchen auf, die aus partiell degradierten Proteinaggregaten apoptotischer Hepatozyten bestehen.

Hereditäre Steatose

Eine Steatose kann auf angeborenen Störungen des Fettstoffwechsels und Mitochondriopathien beruhen.

► **Fettsäureoxidationsstörungen.** Der häufigste monogene Fettsäureoxidationsdefekt ist Folge der Mutation p.329E im Gen der Acyl-CoA-Dehydrogenase mittelketiger Fettsäuren. Hierbei entstehen reduzierte Mengen an Acetyl-CoA, das in der Muskulatur zur ATP- und in der Leber der Ketonkörperproduktion dient. Da die mittelketigen Fettsäuren (Kettenlängen ≤ 14 C-Atome) nicht katabolisiert werden können, kommt es zu einer Akkumulation von Carnitinestern und einer mikrovesikulären Steatose. Angeborene Oxidationsstörungen langketiger Fettsäuren und Störungen des carnitinegebundenen Transports langketiger Fettsäuren in den Mitochondrien können ebenfalls zu einem vermehrten Anfall von Fettsäuren und einer Steatose führen, wobei die Leberfunktion meist nicht beeinträchtigt ist.

► **Schwangerschaftsfettleber.** Die sehr seltene akute Schwangerschaftsfettleber tritt im 3. Trimenon auf (1:20000 Schwangerschaften) und ist durch ein fulminantes Leberversagen mit mikrovesikulärer Steatose gekennzeichnet. Exogene Faktoren (Medikamente, Infektionen) sind bei entsprechender genetischer Prädisposition die auslösenden Faktoren. Als genetischer Defekt kommt die heterozygote Mutation p.E474Q im Gen der 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase langketiger Fettsäuren infrage, die zu einer relativen Insuffizienz der β -Oxidation im Hinblick auf die Energieversorgung von Mutter und Fetus führt.

► **PNPLA3-assoziierte Steatohepatitis.** Eine starke genetische Prädisposition zur Steatose und Steatohepatitis wird durch die häufige Variante p.I148 im PNPLA3-Gen, das die lipidtropfenassoziierte Triglyceridhydrolase Adiponutrin codiert, vermittelt. Die Expression dieses Transmembranproteins der Patatin-like-Phospholipase-Domain-Containing-Familie wird durch Lipide (Oleat) und Kohlenhydrate (Glukose) induziert. Die Mutation führt zu 70% mehr Leberfett sowie einem zwei- bis dreifach erhöhten NASH- und Zirrhotiserisiko.

Zu den weiteren genetischen Ursachen der Steatose zählen Glykogenspeicherkrankheiten, familiäre Hyperlipoproteinämien, Hypo- und Abetalipoproteinämie, Morbus Wilson und einheimische Sprue (Zöliakie).

Erworben Steatose

► **Adipositas.** Adipositas ist mit einer vermehrten hepatischen Synthese von Triglyzeriden bei gleichzeitiger Inhibition der Fettsäureoxidation gekennzeichnet, wobei das Fettsäureangebot an die Leber durch die verstärkte Lipolyse im peripheren Fettgewebe zusätzlich erhöht wird (► Abb. 29.6). Die Hyperinsulinämie im Rahmen der Insulinresistenz führt zu einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion und verminderten Glukoseverwertung. In Adipozyten erhöht die Insulinresistenz die Aktivität der hormonsensitiven Lipase, wodurch vermehrt freie Fettsäuren freigesetzt werden; diese werden dann von der Leber aufgenommen, in die Triglyzeridsynthese eingeschleust und zur VLDL-Synthese verwendet. Dabei werden in Mitochondrien, Peroxisomen und Mikrosomen freie Fettsäuren oxidiert, wodurch reaktive Sauerstoffspezies gebildet werden. Der daraus resultierende Stress im endoplasmatischen Retikulum führt zur Aktivierung von

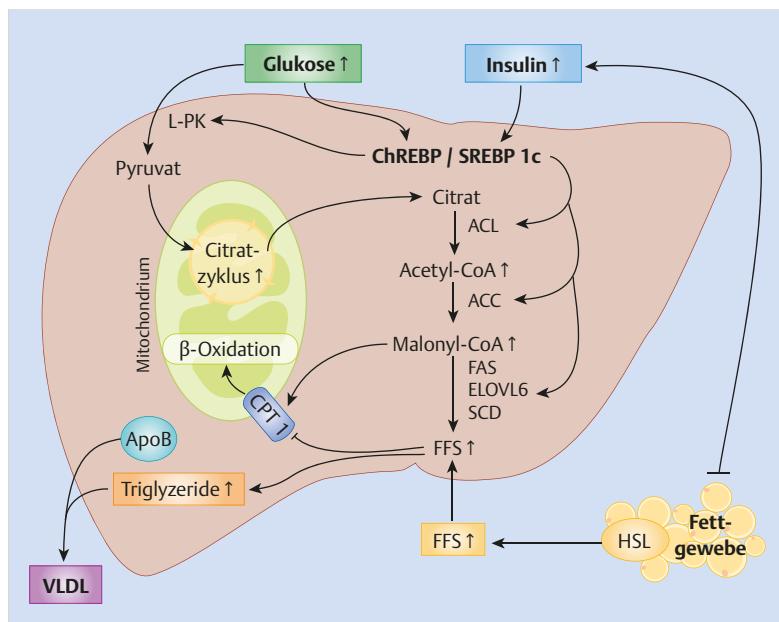


Abb. 29.6 Pathophysiologie des Stoffwechsels bei Fettleber. Bei Hyperinsulinämie erreichen einerseits vermehrt freie Fettsäuren aus den Adipozyten die Leber, andererseits werden die hepatische Glukoneogenese und Lipogenese induziert und die β -Oxidation inhibiert (ACC: Acetyl-CoA-Carboxylase; ACL: ATP-Citratlyase; Apo: Apolipoprotein; ChREBP: Carbohydrate-Response-Element-Binding-Protein; CPT: Carnitinpalmitoyl-Transferase; ELOVL6: Elongase sehr langketiger Fettsäuren 6; FAS: Fettsäuren-Synthase; FFS: freie Fettsäuren; HSL: hormonsensitive Lipase; PKLR: Pyruvatkinase; SCD: Stearyl-CoA-Desaturase; SREBP: Sterol-Response-Element-Binding-Protein; VLDL: Very-Low-Density-Lipoprotein) [6].

Kupffer-Zellen und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Zur Entzündung in der Leber tragen die Aktivierung des angeborenen Immunsystems und eine Th1-Immunzellantwort bei, die wiederum zur Aktivierung von Zelltodsignalwegen und Apoptose führt. Es entsteht die chronische Steatohepatitis, die die Fibrogenese aktiviert. Bedeutsam dabei sind insbesondere die Entzündungsmediatoren TNF- α und Interleukin-1 β sowie Adiponectin, ein Hormon aus Fettgewebszellen, das die Fettsäureoxidation vermindert und die hepatische Glukoneogenese hemmt.

Eine Steatohepatitis kann sich auch nach **jejunoilealer Bypass-Operation** entwickeln und wird in diesem Zusammenhang auf die erhöhte Endotoxininkonzentration im Portalblut und eine vermehrte hepatische TNF- α -Synthese zurückgeführt. TNF- α ist ein potenter Inhibitor der Lipoproteinlipase, sodass es zu einer vermehrten Lipolyse in peripheren Geweben und einer vermehrten hepatischen Synthese und Speicherung von Triglyceriden kommt.

► **Kachexie.** Bei Kachexie kommt es zu einer verminderen Proteinsynthese für die Lipoproteinbildung, sodass die VLDL-Sekretion der Leber vermindert wird, sowie zu einer verminderten peroxisomalen β -Oxidation und zu einer erhöhten Lipolyse im Fettgewebe mit erhöhtem Fettsäureangebot an die Leber. Bakteriellen Endotoxinen und der Lipidperoxidation wird ebenfalls eine ursächliche Bedeutung für die Steatose im Rahmen der Kachexie zugeschrieben.

► **Arzneimittel.** Medikamente können zu einer Fettleber führen. Hierzu zählen Glukokortikoide, Methotrexat, Amiodaron, Östrogene, Tamoxifen und Diltiazem und antiretrovirale Medikamente. Medikamente können eine mikrovesikuläre Steatose hervorrufen, indem sie die mitochondriale DNA-Replikation oder die β -Oxidation inhibieren. Beispielsweise wird die Lipoatrophie unter Therapie mit antiviralen Hemmstoffen der reversen Transkriptase wie Zidovudin, die als Dideoxynukleoside in die DNA eingebaut werden und zum Kettenabbruch führen, auf eine Hemmung der mitochondrialen Polymerase γ zurückgeführt.

Fibrose



Merke

Die Leberfibrose ist das uniforme Reaktionsmuster der Leber auf eine chronische Schädigung der Hepatozyten, die durch eine vermehrte Ablagerung von extrazellulärer Matrix mit veränderter Zusammensetzung, d. h. insbesondere von fibrillärem Kollagen (v. a. Typ I und III), gekennzeichnet ist [1], [39], [44]. Eine zirrhotische Leber kann sechsmal mehr Kollagen und Proteoglycan enthalten als ein gesundes Organ.

► **Histopathologie.** Die Verteilung des Kollagens ist abhängig von der Ursache der Leberschädigung. So führen die chronische Virushepatitis oder eine chronische Cholestase initial zur portalen Fibrose, während die Fibrose bei alkoholischer Leberkrankheit oder NAFLD läppchenzentral in Form einer perivenulären und perisinusoidalen Fibrose sowie auch perizellulären Fibrose (Maschendrahtfibrose) beginnt. Die fortschreitende, brückenbildende Fibrose mit nodulärer Regeneration der Hepatozyten führt zur Zirrhose. Bei der primär biliären Cholangitis und der primär sklerosierenden Cholangitis dominieren Proliferationen der Gallenduktuli und portaler Fibroblasten mit Ausbildung von fibrotischen Septen zwischen den Portalfeldern.

► **Pathomechanismen.** Neben dem Anstieg der Gesamtmenge an hepatischer Extrazellulärmatrix sind frühe Veränderungen innerhalb des Disse-Raums bei der Leberfibrose von besonderer Bedeutung. Im chronisch geschädigten Lebergewebe wird der Raum durch eine Matrix aus fibrillenformenden Kollagenen und Fibronectin gefüllt. Diese perisinusoidale Fibrose ist mit der Ausbildung einer Pseudobasalmembran verbunden, führt zu einem Verlust der endothelialen Fenestrationen und erhöht den sinusoidalen Druck sowie die Diffusionsbarriere zwischen Hepatozyten und sinusoidalem Blutfluss.

► **Sternzellaktivierung.** Die vermehrte Bindegewebssynthese kommt vorwiegend durch die perisinusoidal gelegenen hepatischen Sternzellen zustande, die im ruhenden Zustand Vitamin A und D speichern und sich bei chronischer Leberschädigung in Myofibroblasten umwandeln und proliferieren. Weitere kollagenproduzierende Zellen stellen portale Fibroblasten dar, die insbesondere bei der periduktären Fibrose relevant sind. Die Aktivierung der Sternzellen ist das zentrale Ereignis in der Pathogenese der Leberfibrose [1], [39], [44]. Die Sternzellaktivierung wird durch parakrine Mediatoren von benachbarten Leberzellen (Kupffer-Zellen, geschädigte Hepatozyten, Endothelzellen) und Blutzellen (Makrophagen, disintegrierte Thrombozyten) vermittelt. Hierzu zählen Zytokine, Matrixbestandteile wie Fibronectin und Peroxidationsprodukte aus Hepatozytenmembranen.

Die **Charakteristika** der Sternzellaktivierung sind unabhängig von der Art der zugrunde liegenden Schädigung:

- **Proliferation:** Während der Fibrose nimmt die Zahl der Sternzellen als Antwort auf mitogene Zytokine wie den Platelet derived Growth Factor (PDGF) stark zu. Diese werden bei einer Leberschädigung vermehrt von den Sternzellen sezerniert und führen zu einer autokrinen Stimulation.
- **Fibrogenese:** TGF- β , das insbesondere von Kupffer-Zellen sezerniert wird und in der fibrotischen Leber in erhöhter Konzentration nachgewiesen wurde, ist ein zentrales fibrogenes Zytokin, da TGF- β die Sternzellen aktiviert und die Genexpression von Kollagen Typ I und nahezu allen Matrixkomponenten erhöht.

- Kontraktilität:** Sternzellen sind perizytenähnliche kontraktile Zellen, die mit ihren Ausläufern die Endothelzellen umfassen und so den sinusoidalen Gefäßtonus regulieren (► Abb. 29.2). Der potenteste kontraktile Stimulus ist Endothelin 1, das von den Sternzellen ebenso wie der Vasodilatator NO selbst sezerniert wird, sodass die resultierende Vasokonstriktion das Verhältnis dieser beiden Antagonisten widerspiegelt.
- Chemotaxis:** Sternzellen können gerichtet in Reaktion auf Chemokine in die Zone 3 des Leberazinus migrieren, wobei potente Chemokine wie PDGF und das Chemokin CCL 2 auch von den Zellen selbst sezerniert werden.
- Matrixdegeneration und Fibolyse:** Während der Fibrogenese kommt es zu einer Remodellierung der extrazellulären Matrix, u. a. zu einer Vernetzung des Kollagens durch die Lysyloxidase und zu einem Abbau der Basalmembranmatrix (Kollagen Typ IV) durch Matrix-Metalloproteininasen (MMP). Leberzellen produzieren neben MMP auch spezifische Inhibitoren (TIMP: Tissue Inhibitors of MMP), sodass die Leberfibrose ein dynamischer und reversibler Prozess mit veränderter Balance von Synthese und Abbau der extrazellulären Matrix ist. Wenn es zur Ausheilung der Grunderkrankung kommt, kann sich die Fibrose vollständig zurückbilden. Bei diesem Prozess spielen spezifische Makrophagenpopulationen eine Schlüsselrolle; die aktivierte Sternzellen werden durch Seneszenz, NK- und zellvermittelte Apoptose und Inaktivierung ausgeschaltet.

Portale Hypertension

Merke

M!

Eine Erhöhung des Blutdrucks in der Pfortader oder in einem ihrer Äste wird als portale Hypertension bezeichnet [4], [36], [39].

Der normale Pfortaderdruck beträgt 6–10 mmHg. Aussagekräftiger als die absolute Höhe des Pfortaderdrucks, die u. a. von Körperposition, Atemphase und intraabdominalem Druck abhängig ist, ist der Druckgradient zwischen Pfortader und Lebervenen bzw. V. cava inferior. Dieser **portovenöse Druckgradient** beträgt normalerweise 3–5 mmHg. Er entspricht nach dem Ohm-Gesetz dem Produkt von Fluss (Q) und Widerstand (R), also

$$\Delta P = Q \times R \quad (29.1)$$

So tragen sowohl die Erhöhung des Widerstands in der zirrhotischen Leber als auch des portalen Blutflusses (hyperdyname Zirkulation) zur portalen Hypertension bei. Die Erhöhung des Widerstands ist sowohl durch eine strukturelle (Architekturstörung mit Fibrose und Bildung von Regeneratknoten, Gefäßobliteration) als auch eine

dynamische Komponente (Erhöhung des intrahepatischen Gefäßtonus) bedingt.

Der Pfortaderdruck entspricht unter physiologischen Bedingungen dem **Lebervenenschlussdruck** (WHVP: Wedged hepatic venous pressure), der indirekt über einen in eine Lebervene eingeführten und geblockten Ballonkatheter gemessen werden kann. In Lebervenenschlussposition bildet sich eine kontinuierliche Säule zwischen Lebervene, Sinusoiden und Pfortader, sodass der mit dem Katheter gemessene Druck den Druck in den Lebersinusoiden und der Pfortader widerspiegelt. Die Differenz zwischen dem geblockten und dem freien Lebervenendruck (FHVP: Free hepatic venous Pressure) ergibt den portovenösen Druckgradienten (HPVG: Hepatic venous Pressure Gradient; HPVG = WHVP – FHVP) [19].

Einteilung

Aufgrund der Lokalisation des Strömungshindernisses unterscheidet man prähepatische, intrahepatische oder posthepatische Formen der portalen Hypertension. Bei den intrahepatischen Formen kann unterschieden werden zwischen präsinusoidal, sinusoidal und postsinusoidal portaler Hypertension.

► **Prähepatische portale Hypertension.** Bei prähepatisch bedingter portaler Hypertension, z. B. durch eine Pfortaderthrombose, ist die Leberfunktion nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt. Der portalvenöse Druck ist erhöht, während der Lebervenenschlussdruck im Normbereich liegt.

Intrahepatische portale Hypertension

- Eine **intrahepatische präsinusoidale portale Hypertension** wird meist durch Granulome oder Infiltrate mit einer Fibrosierung im Bereich der Portalfelder verursacht. Klassisches Beispiel ist die Schistosomiasis. Auch bei der frühen primär biliären Cholangitis, der Sarkoidose, der kongenitalen Leberfibrose oder der idiopathischen portalen Hypertension liegt die Widerstandserhöhung intrahepatisch präsinusoidal. Die präsinusoidale portale Hypertension ist durch einen erhöhten portalvenösen Druck bei normalem Lebervenenschlussdruck charakterisiert.
- Der Prototyp der **intrahepatischen sinusoidalen portalen Hypertension** ist die alkoholische oder durch eine chronische Virushepatitis B oder C verursachte Leberzirrhose. Bei der Leberzirrhose steigern die Ablagerung von Kollagen im Disse-Raum, die Bindegewebssepten und die Regeneratknoten den portalen Gefäßwiderstand und damit den Pfortaderdruck. Zum Anstieg des Pfortaderdrucks tragen auch die vermehrte Freisetzung vasokonstriktorischer Mediatoren (Endotheline) und die verminderte Synthese des Vasodilatators NO durch Sternzellen bzw. Sinusendothelien bei. Zudem erhöhen der vermehrte portalvenöse Blutfluss, der eine Folge der hyperdynamen Zirkulation im Splanchnikusgebiet

ist, und funktionelle intrahepatische Shunts zwischen Leberarterien- und Pfortaderästen den portalvenösen Druck. Der portalvenöse Druck und der Lebervenenverschlussdruck sind gleichermaßen erhöht.

- Bei der **intrahepatischen postsinusoidalen portalen Hypertension** ist der Blutabfluss durch Okklusion der intrahepatischen Venen beeinträchtigt. Diese Form der portalen Hypertension wird bei der Lebervenenverschlusskrankheit (VOD: Veno-occlusive Disease; SOS: Sinusoidal Obstruction Syndrome) oder der Thrombose der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom) beobachtet.

► **Posthepatische portale Hypertension.** Extrahepatische Erkrankungen, die den Abfluss des Blutes der Lebervenen hemmen, wie die Rechtsherzinsuffizienz oder die Pericarditis constrictiva, führen zur posthepatischen portalen Hypertension.

Kollateralkreislauf

Beträgt der Druckgradient zwischen Pfortader und Lebervenen mehr als 10 mmHg, kommt es durch Wiedereröffnung von Gefäßen, die eine Verbindung von der Pfortader zur V. cava superior oder V. cava inferior herstellen, zu einem portosystemischen Kollateralkreislauf (► Abb. 29.7):

- Der Abfluss des Pfortaderbluts über die V. coronaria ventriculi bzw. die Vv. gastricae breves speist **submuköse Ösophagusvarizen** und **Magenfundusvarizen**. Der weitere Abfluss verläuft über die V. azygos zur V. cava superior.

- In der Analregion kann durch Rückstauung des Pfortaderbluts über die V. mesenterica inferior und V. rectalis der Plexus venosus rectalis zu **Hämorrhoiden** führen. Der Abfluss verläuft über die Vv. analis und rectalis inferior zur V. iliaca und damit zur V. cava inferior.
- Es kann zur Rekanalisation der V. umbilicalis im Lig. teres hepatis kommen. Hierüber fließt das Blut des linken Pfortaderasts zu Bauchdeckenvenen, die Verbindungen zur oberen und unteren Hohlvene herstellen. Die stark erweiterten, radiär vom Nabel ausgehenden Bauchdeckenvenen führen zum Bild des **Caput medusae**. Bei starker Durchströmung dieser Kollateralen hört man über dem Nabel und im Oberbauch ein Strömungsgeräusch (Cruveilhier-von-Baumgarten-Syndrom).
- Es können sich **venöse Kollateralen** zwischen Leber- oder Milzoberfläche und Zwerchfell (Sappey-Venen), im Retroperitonealraum und zwischen Omentum und vorderer Bauchwand ausbilden. Verletzungen von erweiterten Venen der vorderen Bauchwand, z.B. durch eine Laparoskopie, können Ursache schwerer Blutungen sein.
- Schließlich kann sich linksseitig ein **spontaner splenorenaler Shunt** ausbilden, in dem Pfortaderblut direkt von der V. lienalis oder von Zwerchfell-, Pankreas- oder Magenvenen zur linken V. renalis fließt.

Komplikationen

Da der Pfortaderdruck trotz Ausbildung eines Kollateralkreislaufs in der Regel aufgrund des erhöhten splanchnischen Zuflusses nicht wesentlich gesenkt wird, ist die

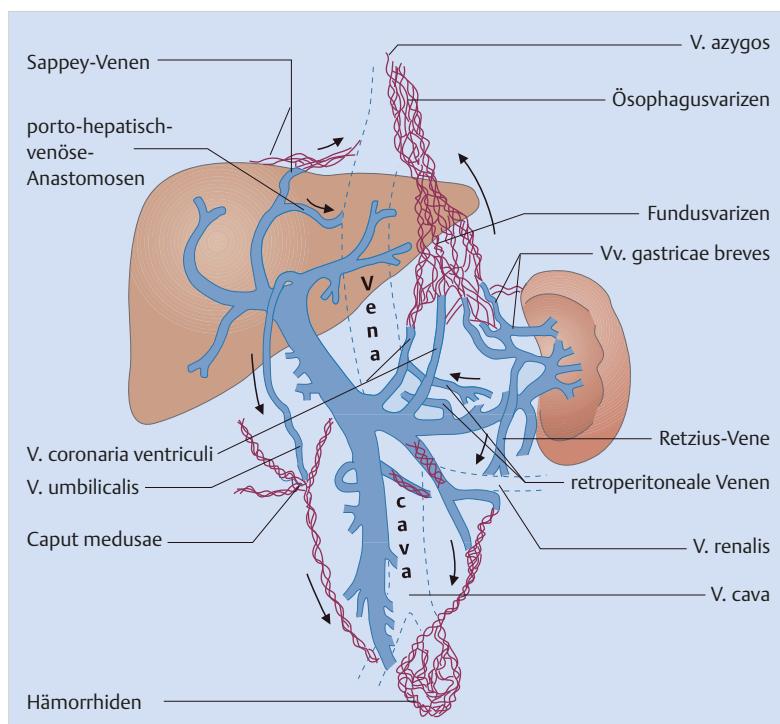


Abb. 29.7 Portosystemischer Kollateralkreislauf. Portosystemischer Kollateralkreislauf bei portaler Hypertension mit Ausbildung von Ösophagusvarizen, Fundusvarizen, Caput medusae und Hämorrhoiden.

Ösophagusvarzenblutung eine häufige Komplikation der portalen Hypertension. Weitere Folgen können Splenomegalie, Aszites, hepatorenale und hepatopulmonale Syndrom sowie die hepatische Enzephalopathie sein.

► **Splenomegalie und Hypersplenismus.** Die Splenomegalie ist eine häufige Folge der portalen Hypertension. Die Splenomegalie bei portal Hypertension zeigt in ½ der Fälle Zeichen des Hypersplenismus, d. h. Thromboopenie, Leukopenie und/oder Anämie. Thrombo- und Leukopenie beruhen auf einer gesteigerten Sequestration der Zellen in der Milz und sind oft erster Hinweis auf eine portale Hypertension.

► **Ösophagusvarzenblutung.** Voraussetzung für die Entwicklung von Ösophagusvarizen ist eine portale Hypertension. Blutungen werden bei einem portovenösen Druckgradienten $> 12 \text{ mmHg}$ beobachtet.

Merke



Nach einer bereits vorausgegangenen Blutung, bei großen Varizen ($> 5 \text{ mm}$), „Red Spots“ und einer schwer eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh Stadium C) ist das Blutungsrisiko besonders hoch. Die portale Hypertension erhöht v. a. die Wandspannung in großen Varizen (Laplace-Gesetz), sodass es schließlich – insbesondere bei einer zusätzlichen, plötzlich auftretenden Erhöhung des intraabdominellen Drucks – zur Ruptur der wandschwachen und oberflächennah gelegenen Varizen kommt.

Aszites

Aszites bei portal Hypertension entspricht einem Transsudat [10], [40]. Der Serum-Aszites-Albumingradient beträgt $> 1,1 \text{ g/dl}$. Durch Zwerchfelllücken kann der Aszites auch zu einem (meist rechtsseitigen) Hydrothorax führen.

► **Hydrostatischer und onkotischer Druck.** Grundsätzlich entwickelt sich Aszites dann, wenn der intravasale hydrostatische Druck ansteigt und der intravasale onkotische Druck abfällt (Starling-Kräfte). Bei der Leberzirrhose kann sowohl durch die Hypalbuminämie der onkotische Druck abfallen als auch infolge der portalen Hypertension der hydrostatische Druck in den Lebersinusoiden erhöht sein, sodass vermehrt Flüssigkeit und Albumin in den Disse-Raum und schließlich in die Bauchhöhle übertreten. Die wichtige Rolle des erniedrigten onkotischen Drucks bei der Entstehung des Aszites geht daraus hervor, dass die alleinige portale Hypertension ohne Leberschädigung bei der Pfortaderthrombose nicht mit Aszites verbunden ist. In der Regel muss die Albuminkonzentration

im Plasma $3,0 \text{ g/dl}$ unterschreiten, damit eine portale Hypertension Aszites hervorruft.

► **Renale Natrium- und Wasserretention.** Beim portalen Aszites sind die beschriebenen Faktoren für die Aszitesbildung jedoch nicht ausreichend. Entscheidend ist vielmehr eine erhöhte renale Natrium- und Wasserretention. Als eine wichtige Ursache wird eine verminderte Füllung (Underfilling) des arteriellen Gefäßsystems angesehen. Diese wird auf eine durch vasoaktive Substanzen, insbesondere NO, ausgelöste arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet zurückgeführt. Das arterielle Underfilling führt zu einer hyperdynamen Zirkulation mit vermindertem peripherem Widerstand und erhöhtem Herzzeitvolumen sowie zur Aktivierung vasokonstriktorischer Mechanismen, insbesondere des sympathischen Nervensystems, der Vasopressin-(ADH-)Sekretion und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die vermehrte Aldosteronbildung führt zur vermehrten Rückresorption von Natrium und damit auch von Wasser in den Nierentubuli, aber auch zu einer vermehrten Kaliumsekretion mit Neigung zur Hypokaliämie. Die gesteigerte Sekretion von Vasopressin, dessen metabolische Clearance zudem bei der Leberzirrhose ebenso wie die des Aldosterons vermindert ist, verstärkt die Wasserretention.

Die Volumenverschiebung durch die Aszitesbildung bewirkt eine weitere **Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** (sekundärer Hyperaldosteronismus), was wiederum die Natriumrückresorption im Sinne eines Circulus vitiosus steigert. Die Natriumretention beim portalen Aszites kann so ausgeprägt sein, dass die tägliche Natriumausscheidung im Urin auf $< 10 \text{ mmol}$ absinkt. Obgleich der Gesamtkörpergehalt an Natrium infolge der renalen Natriumretention erhöht ist, ist der Serumnatriumspiegel in der Regel normal oder erniedrigt, da das extrazelluläre und extravaskuläre Flüssigkeitsvolumen erhöht sind (Verdünnungsyponatriämie).

► **Spontan bakterielle Peritonitis.** Aszites ist ein ausgezeichneter Nährboden für Bakterien. Wegen der ungenügenden Filterwirkung der Leber, der verminderten retikuloendothelialen Funktion und eines Opsonisierungsdefekts kann es zu einer spontanen Infektion des Aszites kommen (spontan bakterielle Peritonitis).

Merke



10–25 % der mit einer Leberzirrhose und Aszites hospitalisierten Patienten haben eine zumeist oligosymptomatische spontan bakterielle Peritonitis. Diese ist prognostisch ungünstig. So sollte neu aufgetretener Aszites immer punktiert werden, um eine spontan bakterielle Peritonitis auszuschließen. Eine Neutrophilenzahl $> 250/\mu\text{l}$ im Aszites ist diagnostisch für eine spontan bakterielle Peritonitis.

Hepatorenales Syndrom

Merke

Das hepatorenale Syndrom ist ein funktionelles oligurisches Nierenversagen, das bei Patienten mit fortgeschritten akuter oder chronischer Leberinsuffizienz auftritt, ohne dass eine eigenständige Nierenerkrankung vorliegt. So ist das hepatorenale Syndrom nach Lebertransplantation typischerweise rasch reversibel.

M!

► **Auslöser.** Das hepatorenale Syndrom stellt eine schwere Komplikation dar, die oft durch eine Infektion (insbesondere eine spontan bakterielle Peritonitis), gastrointestinale Blutung, unkontrollierte Diuretikatherapie oder großvolumige Parazentese ohne adäquaten Volumenersatz ausgelöst oder verstärkt wird.

► **Pathogenese.** Die Pathophysiologie des hepatorenales Syndroms ist eng gekoppelt mit derjenigen des Aszites [4], [18]. Zentrales Element ist eine renale Vasokonstriktion mit Minderperfusion der Nierenrinde (► Abb. 29.8). Wie bei der Pathophysiologie des Aszites beschrieben, führt die portale Hypertension über eine vermehrte Bildung vasodilatatorischer Substanzen, insbesondere von NO, zu einer arteriellen Vasodilatation im Splanchnikus-

gebiet mit der Folge eines ausgeprägten „Underfilling“ in der systemischen arteriellen Zirkulation. Hieraus resultiert ein Abfall des systemischen Widerstands, eine Erhöhung des Herzzeitvolumens (hyperdyname Zirkulation) und eine Aktivierung vasokonstriktorischer Mechanismen, insbesondere des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des Sympathikus und der Vasopressinsekretion.

Es findet eine Umverteilung des renalen Blutflusses statt, wobei von der Durchblutungsminderung v.a. die **Nierenrinde** betroffen wird, während die Markdurchblutung erhalten bleibt. So führt die gestörte Nierendurchblutung zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, während die Natriumresorption als Ausdruck der erhaltenen tubulären Funktion nicht verringert, sondern erhöht wird. In der Frühphase wird die Nierendurchblutung durch eine erhöhte lokale Produktion vasodilatatorischer Faktoren, insbesondere von Prostaglandinen, aufrechterhalten. In den späteren Phasen überwiegen die vaskonstriktorischen Mechanismen mit der Folge eines funktionellen Nierenversagens.

Die Bedeutung des Prostaglandinstoffwechsels wird daran deutlich, dass nicht steroidale Entzündungshemmer bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ein Nierenversagen auslösen können.

► **Verlauf.** Das hepatorenale Syndrom Typ 1 ist gekennzeichnet durch eine rasch progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion mit sehr ungünstiger Prognose. Therapeutisch stehen die intravenöse Verabreichung von Albumin (Plasmaexpansion) und Vasopressoren (Terlipressin) im Vordergrund, ggf. als Überbrückung bis zu einer Lebertransplantation. Beim hepatorenaLEN Syndrom Typ 2 ist die Niereninsuffizienz nur langsam progredient; klinisch steht typischerweise ein refraktärer Aszites im Vordergrund.

► **Diagnostik.** Die Diagnose ist bei einem Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ohne Schock oder nephrotoxische Medikamente weitgehend gesichert, wenn eine Kreatininerhöhung $> 1,5 \text{ mg/dl} (> 133 \mu\text{mol/l})$ auftritt, das Absetzen von Diuretika und die intravenöse Verabreichung von Albumin (1 g/kg) keine Besserung bewirken und keine parenchymatöse Nierenerkrankung vorliegt (unauffälliges Urinsediment, Proteinausscheidung $< 500 \text{ mg/d}$ und Nieren sonografisch unauffällig). Typischerweise liegen Oligurie ($< 500 \text{ ml/24h}$), niedrige Urin-Natriumkonzentration ($< 10 \text{ mmol/l}$), fraktionelle Natriumexkretion < 1 und Hyponatriämie ($< 130 \text{ mmol/l}$) vor.

Hepatopulmonales Syndrom und portopulmonale Hypertension

► **Leberzirrhose und Lungenerkrankungen.** Eine Leberzirrhose mit portaler Hypertension kann mit verschiedenen Lungenerkrankungen assoziiert sein [23], [28], [41],

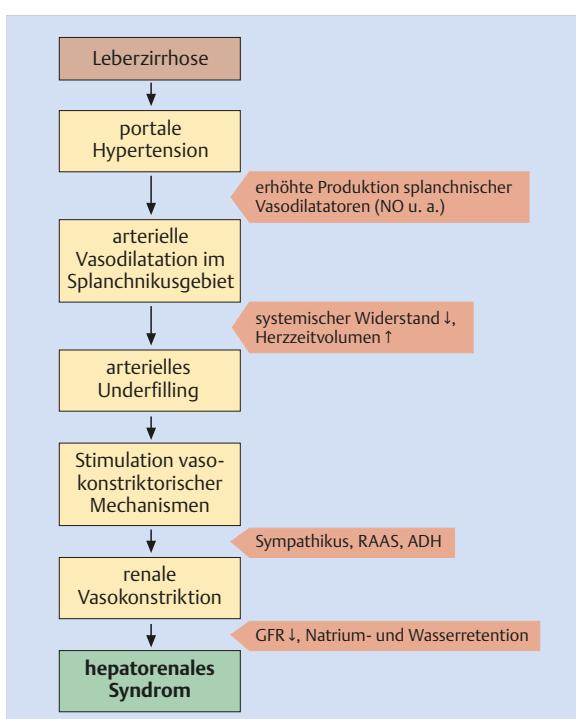


Abb. 29.8 Pathogenese des hepatorenaLEN Syndroms. (ADH: antiidiuretisches Hormon; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System).

[46]. So verschlechtern Pleuraergüsse oder Aszites die Atemmechanik und damit die Lungenfunktion. Die Immunsuppression bei fortgeschrittener Lebererkrankung und Malnutrition begünstigt das Auftreten pulmonaler Infekte. Häufig besteht eine chronisch obstruktive Pneumopathie infolge Nikotinabusus. Seltener gibt es Erkrankungen, die Leber und Lunge betreffen, z. B. α_1 -Antitrypsinmangel oder zystische Fibrose.

Schließlich gibt es 2 Syndrome, die mit einer portalen Hypertension assoziiert sind, das hepatopulmonale Syndrom und die portopulmonale Hypertension. Kennzeichen des hepatopulmonalen Syndroms ist eine ausgeprägte Vasodilatation der Lungenkapillaren, während der portopulmonalen Hypertension eine Vasokonstriktion mit „Vascular Remodeling“ zugrunde liegt.

Hepatopulmonales Syndrom

► **Pathogenese.** Zentral in der Pathophysiologie des hepatopulmonalen Syndroms ist eine ausgeprägte Vasodilatation der Lungenkapillaren, insbesondere in den basalen Lungenabschnitten [23], [28], [41], [46]. Eine vermehrte Synthese des Vasodilatators NO durch pulmonale Endothelzellen spielt hierbei eine wichtige Rolle. Zusammen mit der hyperdynamen Zirkulation bei Leberzirrhose führt dies zu einer verminderten Oxygenierung des Blutes in der Lunge.

► **Klinik.** Für die Diagnose des hepatopulmonalen Syndroms, das bei 5–15 % der Patienten mit chronischer Lebererkrankung und portal Hypertension auftritt, werden ein arterieller O_2 -Partialdruck $< 80 \text{ mmHg}$ oder eine alveoloarterielle O_2 -Partialdruckdifferenz $> 15 \text{ mmHg}$ unter Raumluft und der Nachweis intrapulmonaler Gefäßerweiterungen bzw. Shuntnverbindungen gefordert, ohne dass organische Erkrankungen der Lunge oder des Herzens nachweisbar sind. Typische klinische Zeichen sind Dyspnoe in aufrechter Körperhaltung, die sich im Liegen bessert (Platypnoe), bzw. Sauerstoffsättigung des Blutes im Stehen (Orthodeoxie). Diese Symptome werden durch die gesteigerte Durchblutung der arteriovenösen Shunts in aufrechter Position mit konsekutiv erhöhtem Shuntvolumen erklärt.

► **Diagnostik.** Die Diagnose basiert auf der klinischen Symptomatik, der arteriellen Blutgasanalyse (liegend/stehend) und Zusatzuntersuchungen. Radiologisch ist der Thorax in der Regel unauffällig. Mithilfe der Kontrastmittel-Echokardiografie können intrapulmonale Shunts diagnostiziert werden. Normalerweise passiert das intravenös injizierte, nicht lungengängige Kontrastmittel die Lungenkapillaren nicht. Bei intrapulmonalem Shunt kommt es nach 3–6 Herzzyklen zum Nachweis des Kontrastmittels im linken Vorhof. Im Vergleich dazu tritt bei einem Shunt auf kardialer Ebene das Kontrastmittel innerhalb der ersten 3 Herzzyklen über. Durch eine Lungenperfusionszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ -markiertem, makro-

aggregiertem Albumin kann das Shuntvolumen quantifiziert werden. Durch eine Pulmonalsangiografie kann eine arteriovenöse Fistelbildung ausgeschlossen werden.

Die Lungenfunktionsstörung im Rahmen eines hepato-pulmonalen Syndroms ist durch eine Lebertransplantation prinzipiell reversibel.

Portopulmonale Hypertension

► **Pathogenese.** Die Pathophysiologie der portopulmonalen Hypertension ist nur teilweise verstanden [23], [28]. Die hyperdyname Zirkulation im Rahmen der Leberzirrhose mit pulmonaler Hypertension führt zu einer vermehrten Belastung des Lungenkapillarbetts und Endothelzellaktivierung („Shear Stress“). Vasokonstriktion und „Vascular Remodeling“ mit plexusartiger Proliferation von Endothel- und glatten Gefäßmuskelzellen sind die Folge. So ist die portopulmonale Hypertension histologisch durch eine plexiforme Arteriopathie mit Obliteration des Lungengefäßbetts wie bei der primären pulmonalen Hypertension gekennzeichnet.

► **Diagnostik.** Zu den diagnostischen Kriterien der portopulmonalen Hypertension gehören der Nachweis eines pulmonal-arteriellen Mitteldrucks $> 25 \text{ mmHg}$ in Ruhe sowie eines pulmonalen Gefäßwiderstands $> 240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei pulmonalkapillärem Verschlussdruck bzw. enddiastolischem linksventrikulärem Druck $< 15 \text{ mmHg}$. Die Echokardiografie zeigt die typischen Befunde einer pulmonalen Hypertension mit Rechtsherzbelastung. Die Bestätigung erfolgt mittels Rechtsherzkatheter. Andere häufige Ursachen einer pulmonalen Hypertension (Links herzinsuffizienz, Klappenvitien, interstitielle oder obstruktive Lungenkrankheiten, Schlaf-Apnoe-Syndrom und rezidivierende Lungenembolien) müssen ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose einer portopulmonalen Hypertension gestellt werden kann.

Hepatische Enzephalopathie

Merke



Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine reversible Funktionsstörung des ZNS, die durch eine Einschränkung der Leberfunktion und/oder portosystemische Shunts bedingt ist und mit einer komplexen neuropsychiatrischen Symptomatik assoziiert ist [11].

► **Klassifikation und Stadieneinteilung.** Prinzipiell unterscheidet man 3 Typen der HE:

- Die sich im Rahmen eines akuten Leberversagens entwickelnde HE wird als **HE Typ A** bezeichnet.
- Selten ist die durch portosystemische Shunts ohne eigentliche Leberfunktionsstörung hervorgerufene **HE Typ B**.

- Die HE auf dem Boden einer Leberzirrhose mit eingeschränkter Leberfunktion und spontanen oder chirurgisch bzw. interventionell (TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) angelegten portosystemischen Shunts stellt den häufigsten Typ dar und wird als **HE Typ C** bezeichnet.

Die HE kann episodisch bzw. rezidivierend auftreten oder persistierend sein. HE-Episoden werden typischerweise durch bestimmte präzipitierende Faktoren ausgelöst (bakterielle Infektionen [spontan bakterielle Peritonitis!], gastrointestinale Blutung, Hypovolämie, Elektrolytentgleisungen [Diuretika!], Diätfehler, Obstipation, Sedativa).

Bei der sog. minimalen HE bestehen diskrete Funktionsstörungen, die nur mit speziellen neuropsychologischen Tests erfasst werden können. Diese und die HE im Stadium I werden als „**Covert HE**“ zusammengefasst, während die klinisch offensichtliche HE in den Stadien II-IV als „**Overt HE**“ bezeichnet wird. Das Stadium I ist durch diskrete Verlangsamung, Konzentrations- und Koordinationsstörungen sowie emotionale Labilität gekennzeichnet. Im Stadium II treten Lethargie oder Apathie, Desorientiertheit und „Flapping Tremor“ (Asterixis) hinzu. Das Stadium III ist durch Somnolenz und veränderte Muskeleregbarkeit charakterisiert. Das Stadium IV bezeichnet das „Leberkoma“.

► **Pathogenese.** Die Entstehung einer HE ist ein komplexes, multifaktorielles Geschehen, das bis heute nur unvollständig aufgeklärt ist [7], [38]. Der HE liegt eine Störung des Gleichgewichts multipler exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmittersysteme zugrunde, wobei **Ammoniak** eine zentrale Rolle einnimmt. Ammoniak fällt beim Abbau von Glutamin durch die Glutaminase im Dünndarm bzw. von Harnstoff und Proteinen durch die bakterielle Urease im Kolon an und wird bei Patienten mit Zirrhose nur eingeschränkt durch Harnstoff- und Glutaminsynthese in der Leber entgiftet (► Abb. 29.3). Ammoniak tritt durch die Endothelzellen der zerebralen Kapillaren in das Gehirn ein. Astrozyten sind als einzige Zellen des ZNS in der Lage, Ammoniak durch Synthese von Glutamin aus dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat zu entgiften. Die erhöhten Glutaminspiegel können mittels Magnetresonanz-Spektroskopie nachgewiesen werden. Glutamin erhöht die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke.

Da **Astrozyten** für die Aufrechterhaltung einer adäquaten neuronalen Funktion von zentraler Bedeutung sind, spielen diese in der Pathophysiologie der HE eine zentrale Rolle. Die akute HE im Rahmen eines akuten Leberversagens ist häufig mit einer generalisierten Schwellung der Astroglia vergesellschaftet, die klinisch als Hirnödem imponiert. Dies stellt die häufigste Todesursache beim akuten Leberversagen dar. Im Gegensatz dazu tritt die HE bei Leberzirrhose in aller Regel ohne klinische Zeichen eines Hirnödems auf, wobei es jedoch auch hier zu einer

Schwellung mit konsekutiver Funktionsstörung der Astrozyten kommt. In fortgeschrittenen Stadien treten charakteristische morphologische Veränderungen der Astrozyten auf, die als Alzheimer-Typ-II-Astrozytose bezeichnet werden.

► **Weitere pathophysiologische Faktoren.** Da keine direkte Korrelation zwischen den Blutammoniakspiegeln und dem Grad der HE besteht, werden weitere Mechanismen bei der HE diskutiert.

- Einer **systemischen Entzündungsreaktion** mit inflammatorischen Zytokinen und oxidativem Stress wird heute eine wichtige Rolle zugeordnet.
- Mittels Magnetresonanztomografie lässt sich in den Basalganglien von Patienten mit HE eine vermehrte **Ablagerung von Mangan** nachweisen, das neurotoxisch ist und normalerweise hepatobiliär ausgeschieden wird.
- Eine erhöhte inhibitorische Neurotransmission durch **γ-Aminobuttersäure** (GABA) stellt einen weiteren möglichen Faktor dar. GABA kann im Kolon durch bakterielle Decarboxylierung von Glutamat gebildet werden und gelangt bei Leberinsuffizienz infolge einer verminderten hepatischen Clearance über die Blut-Liquor-Schranke vermehrt in das ZNS. Der GABA-Rezeptor an der postsynaptischen Membran enthält Bindungsstellen für Benzodiazepine. Durch deren Bindung wird die Affinität des Rezeptors für GABA selbst deutlich erhöht. Dies erklärt, warum Benzodiazepine bei Leberzirrhose eine HE auslösen bzw. verschlechtern können. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen einer Leberzirrhose zu einem Konzentrationsanstieg sog. endogener Benzodiazepine kommen kann.
- Im Gegensatz zu den aromatischen **Aminosäuren** sind bei Leberzirrhose die verzweigtkettigen Aminosäuren im Serum vermindert, da Erstere in der Leber vermindert abgebaut und Letztere in extrahepatischen Geweben vermehrt katabolisiert werden. Die erhöhten Konzentrationen der aromatischen Aminosäuren sollen die intrazerebrale Synthese von Dopamin und Noradrenalin hemmen, während vermehrt inaktive falsche Neurotransmitter entstehen.
- Im Kolon fallen toxische kurz- und mittelkettige **Fettsäuren** sowie freie, unkonjugierte **Phenole**, toxische **Parahydroxyphenolsäuren** und **Mercaptane** (Metabolite der Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin und Methionin) an, die infolge der Leberinsuffizienz und über portosystemische Shunts in das ZNS gelangen, wo sie zusätzlich zum Ammoniak neurotoxisch wirken. Die Anwesenheit von Mercaptanen in der Atemluft der Patienten erzeugt den typisch süßlich-erdigen Geruch nach frischer Leber (Foetor hepaticus).

► **Lactulose.** Als therapeutische Konsequenz der Beteiligung von Ammoniak an der Entstehung der HE werden Patienten oral die halbsynthetischen Disaccharide Laktulose (Galaktofruktose) oder Laktitol (Galaktosorbitol) ge-

geben, die von Kolonbakterien zu kurzkettigen Fettsäuren und Gasen fermentiert werden. Es resultieren ein osmotischer Effekt, der die laxierende Wirkung erklärt und die Ammoniakausscheidung fördert, und eine Veränderung des bakteriellen Stoffwechsels, sodass Stickstoff vermehrt in bakterielle Proteine eingebaut wird. Die Ansäuerung des Koloninhalts führt zudem zu einer verminderten Diffusion von Ammoniak aus dem Kolon, in dem es in protonierter und damit schlecht löslicher Form vorliegt, in das Blut.

► **Rifaximin.** Als weiteres therapeutisches Prinzip wird das kaum resorbierte, semisynthetische Antibiotikum Rifaximin eingesetzt, das die bakterielle Flora im Kolon reduziert.

29.2.3 Hereditäre Stoffwechsel-erkrankungen der Leber

Eisenstoffwechsel und hereditäre Hämochromatose

Eisenstoffwechsel

Eisen ist einerseits an fundamentalen Stoffwechselprozessen beteiligt (z.B. DNA-Synthese, Atmungskette, Sauerstofftransport), andererseits ist freies Eisen aufgrund seiner Reaktivität toxisch für die Zellen. Die Eisenbalance wird deshalb strikt reguliert, wobei die Regulation bei der Eisenaufnahme im Duodenum erfolgt [15], [22].

► **Aufnahme und Ausscheidung.** Eine normale Diät enthält ca. 20 mg Eisen täglich. Davon werden 1–2 mg aufgenommen und ebenso viel wieder ausgeschieden (► Abb. 29.9). Die Eisenausscheidung erfolgt über die Desquamation von Enterozyten, die Eisen in Form von Ferritin gespeichert haben. Bei der Frau kommt der Eisenverlust durch Menstruation und Schwangerschaften hinzu. Die Eisenausscheidung wird also nicht reguliert, sodass bei einer pathologisch erhöhten Aufnahme zwingend eine Plusbilanz resultiert.

► **Verteilung im Körper.** Der Körper eines Erwachsenen enthält ca. 4000 mg Eisen. Davon sind etwa 2500 mg im Hämoglobin enthalten. 1 l Blut enthält ca. 500 mg Eisen. Etwa 1000 mg Eisen sind in der Leber in Form von Ferritin gespeichert. Der Rest wird in verschiedenen eisenhaltigen Proteinen (z.B. Myoglobin) gebraucht. Durch den Abbau von Erythrozyten in den retikuloendothelialen Makrophagen werden täglich 20 mg Eisen frei, die im Knochenmark wieder in die Erythropoese eingeschleust werden. Lediglich 4 mg finden sich im Plasma als an Transferrin gebundenes Eisen (► Abb. 29.9).

► **Resorption und Transport.** Die Eisenaufnahme erfolgt vorwiegend durch Enterozyten im Duodenum. Häm-Eisen aus der Nahrung (insbesondere Fleisch) wird direkt über das Heme Carrier Protein 1 (HCP1) aufgenommen. Dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) aus der Nahrung (insbesondere Gemüse und Früchte) wird durch die duodenale Eisenreduktase Dcytb (Duodenal Cytochrome b) zu zweiwerti-

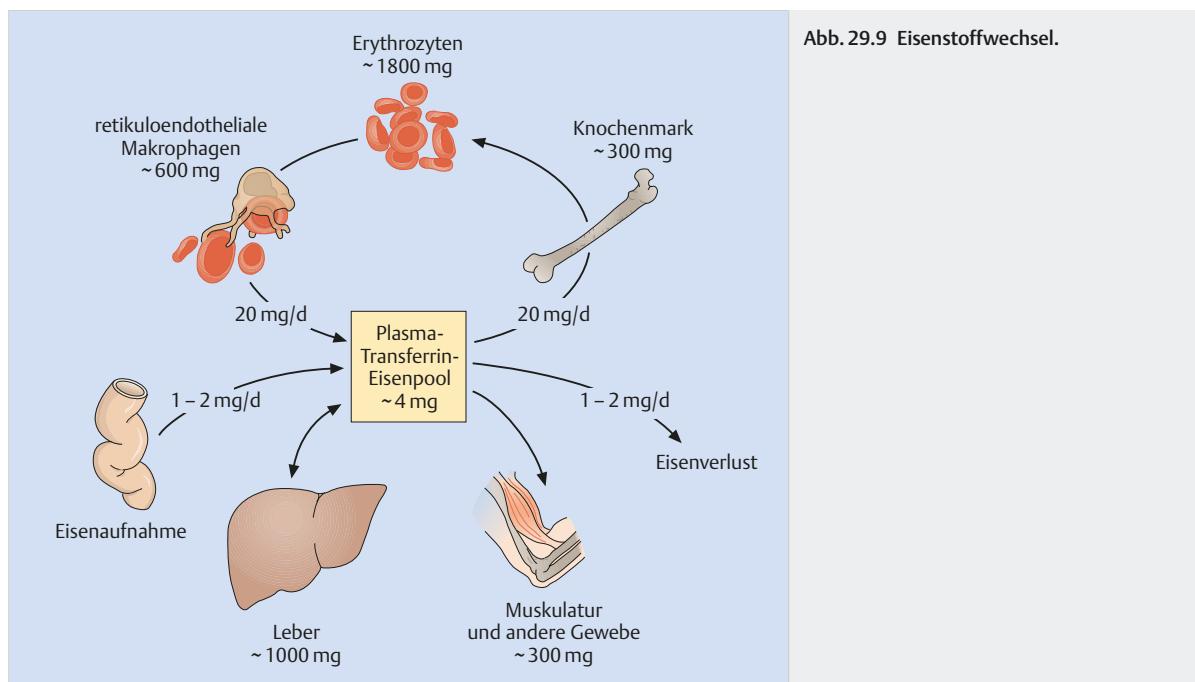


Abb. 29.9 Eisenstoffwechsel.

gem Eisen (Fe^{2+}) reduziert und anschließend durch das Transportprotein Divalent Metal Transporter 1 (DMT 1) über die apikale Plasmamembran in das Zellinnere aufgenommen. In den Enterozyten kann Eisen als Ferritin gespeichert werden. Auf der basolateralen Seite der Enterozyten wird Fe^{2+} durch die Eisenoxidase Hepsin zu dreiwertigem Eisen oxidiert und anschließend durch das Transportprotein Ferroportin ins Plasma exportiert. Dort wird Fe^{3+} an Apotransferrin gebunden und zu Leber, Knochenmark und anderen Organen transportiert, wo es über den Transferrinrezeptor-1 in die Zellen abgegeben wird. Jedes Transferrinmolekül kann 2 Moleküle Fe^{3+} binden. Ein Ferritinmolekül enthält mehr als 4500 Eisenatome.

► **Regulation der Eisenaufnahme.** Zentral in der Regulation der Eisenaufnahme ist das von den Hepatozyten produzierte „Eisenhormon“ **Hepcidin**. Hepcidin reguliert die Expression von Ferroportin an duodenalen Enterozyten und Makrophagen. Eine Erhöhung des Hepcidins führt zur Internalisierung und zum Abbau von Ferroportin und damit zu einer verminderten Eisenaufnahme im Duodenum und einer verminderten Eisenfreisetzung durch Makrophagen. So besteht eine inverse Korrelation zwischen Hepcidinspiegel und Eisenaufnahme bzw. -freisetzung. Bei hoher Eisenkonzentration im Plasma wird viel Hepcidin freigesetzt, was zur Hemmung der Eisenaufnahme führt. Bei tiefer Eisenkonzentration wird die Hepcidinsynthese gedrosselt und die Eisenaufnahme im Duodenum bzw. die Eisenfreisetzung aus Makrophagen erhöht.

Die Expression von Hepcidin selbst wird durch „Eisen-sensoren“ in der Leber reguliert. Als Sensoren für das zirkulierende Eisen dienen ein Homolog des klassischen Transferrinrezeptors, der sog. Transferrinrezeptor 2, das HFE-Protein und Hämoxjuvelin. Diese aktivieren als Komplex die BMP-Smad-Signaltransduktionskaskade (BMP: Bone Morphogenic Protein) und damit die Expression von Hepcidin. So kann im Falle eines Eisenmangels die Eisenaufnahme von 1–2 mg auf 5 mg pro Tag gesteigert werden.

Bei der HFE-assoziierten Hämochromatose ist diese physiologische Regulation gestört (► Abb. 29.10). Hier finden sich zu tiefe Hepcidinspiegel, weshalb die Eisenaufnahme trotz Eisenüberladung ungebremst fortgesetzt wird. Hepcidin ist ein Akutphaseprotein. So ergeben sich interessante Verbindungen zur Pathogenese der Anämie bei chronischen Entzündungen und Infektionen. Hier hemmen die hohen Hepcidinspiegel die Eisenaufnahme und tragen so zur Anämie bei.

Hereditäre Hämochromatose



Merke

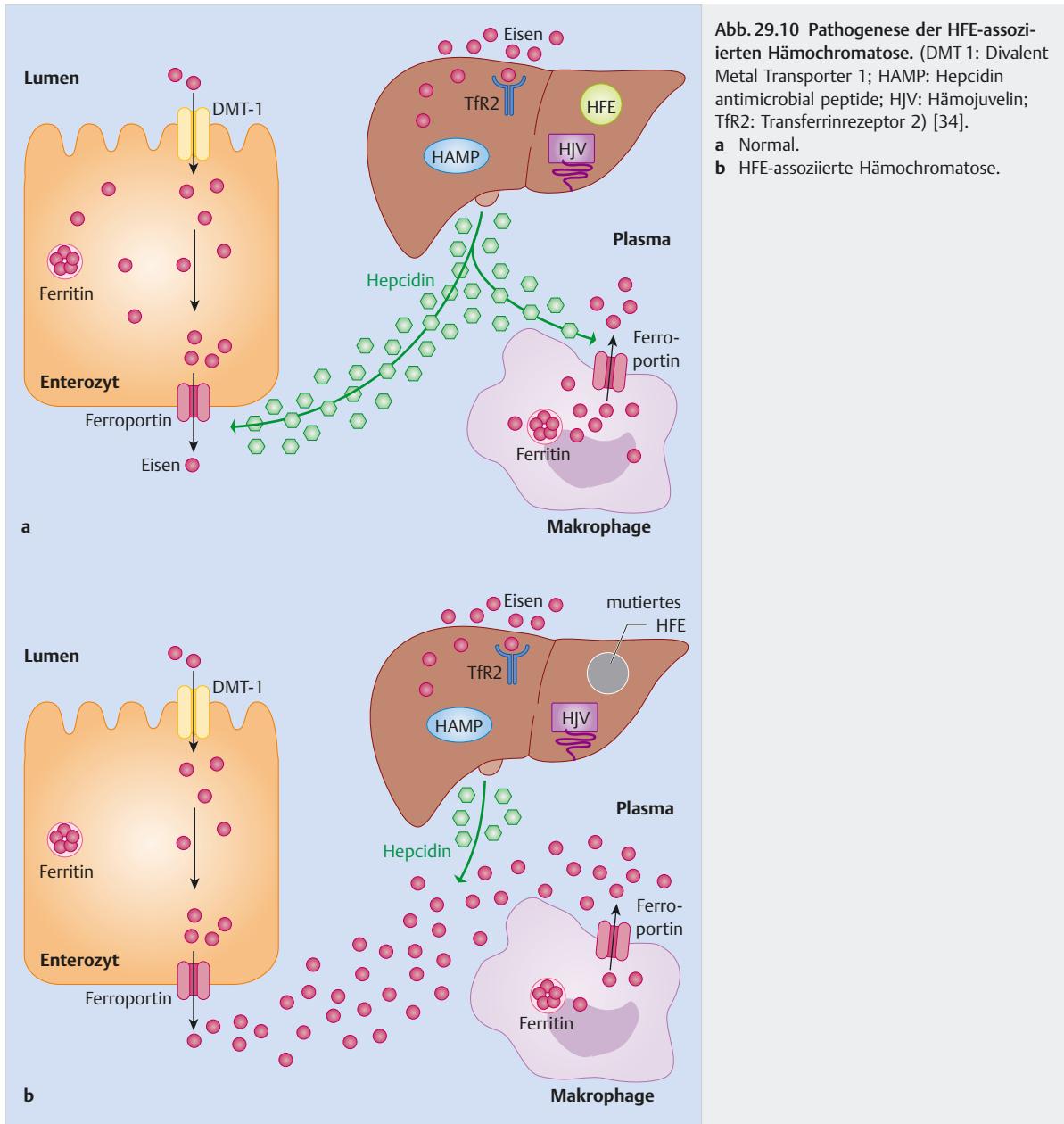
Die hereditäre Hämochromatose (HH) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Eisenstoffwechsels. Zentral in der Pathogenese ist eine pathologisch gesteigerte intestinale Eisenresorption, die zur Eisenüberladung mit konsekutiver Dysfunktion verschiedener Organe, insbesondere der Leber, des Pankreas und des Herzens, führt [15], [33], [34].

► **Klinik.** Die Krankheit manifestiert sich häufiger bei Männern als bei Frauen, hauptsächlich im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Klinisch im Vordergrund stehen die Leberbeteiligung mit chronischer Hepatitis, die zur Leberzirrhose und zu einem hepatzellulären Karzinom führen kann, die Pankreasbeteiligung zur Entwicklung eines sekundären Diabetes mellitus und die Herzbeteiligung zu Arrhythmien und Herzinsuffizienz. Eine Arthropathie liegt häufig vor. Eine Hypophyseninsuffizienz (hypogondotroper Hypogonadismus) wird gelegentlich beobachtet. Gräulich-bräunliche Pigmentierung der Haut (Bronzediabetes) und Schleimhäute weist auf eine Hämochromatose hin. Die Frühdiagnose ist von großer Bedeutung, da die rechtzeitige Einleitung einer Aderlassbehandlung das Auftreten irreparabler Organschäden verhindern kann und zu einer normalen Lebenserwartung führt.

► **Diagnostik.** Charakteristisch für die Hämochromatose sind eine stark erhöhte Transferrinsättigung von >60 % sowie ein erhöhtes Serumferritin (>700 µg/l). Ferritin kann als Akutphaseprotein bei entzündlichen Prozessen, beim metabolischen Syndrom, bei übermäßigem Alkoholkonsum oder bei malignen Erkrankungen erhöht sein, ohne dass eine Eisenüberladung vorliegt. Beweisend ist ein Eisengehalt von >4,5 µg/g (>80 µmol/g) Lebertrockengewicht bzw. ein Lebereisenindex (= Eisengehalt in µmol/g : Lebensalter) von >2,0.

► **HFE-assoziierte Hämochromatose.** Die Hämochromatose stellt die häufigste vererbte Lebererkrankung dar. Über 85 % aller Fälle von Hämochromatose werden durch Mutationen des 1996 klonierten HFE-Gens verursacht [13], [25]. Von der eigentlichen Hämochromatose müssen sekundäre Formen der Eisenüberladung der Leber, wie bei chronischer hämolytischer Anämie, abgegrenzt werden.

- Die am häufigsten mit einer Hämochromatose assoziierte HFE-Mutation führt zu einem Aminosäuretausch von Cystein zu Tyrosin an Position 282 (C282Y). Die **homozygote C282Y-Mutation** ist mit einer Prävalenz in der nordeuropäischen Bevölkerung von 1:200 bis 1:400 häufig. Die Penetranz der Erkrankung ist aber sehr variabel.



- Eine zweite Mutation im HFE-Gen, bei der es zu einem Austausch von Histidin zu Aspartat an Position 63 kommt (H63D), ist noch häufiger. **Homozygote Träger der H63D-Mutation** haben aber kein erhöhtes Risiko, an einer Hämochromatose zu erkranken. Nur im Falle einer H63D-Mutation auf einem Allel und einer gleichzeitigen C282Y-Mutation auf dem anderen Allel besteht

ein erhöhtes Hämochromatoserisiko. Man geht davon aus, dass 5 % der Hämochromatosefälle durch eine Compound-Heterozygotie für diese beiden Mutationen bedingt sind.

Die HFE-assoziierte Hämochromatose wird als hereditäre Hämochromatose Typ 1 klassifiziert (► Tab. 29.3).

Tab. 29.3 Verschiedene Formen der hereditären Hämochromatose.

Klassifikation	Form	Erbgang	Chr	Gen	Genprodukt	Manifestationsalter
Typ 1	HFE-assoziierte HH	AR	6p22.2	HFE	HFE	adult
Typ 2A	juvenile HH	AR	1q21.1	HJV	Hämojuvelin	juvenil
Typ 2B	juvenile HH	AR	19q13.12	HAMP	Hepcidin	juvenil
Typ 3	TfR2-assoziierte HH	AR	7q22.1	TfR2	TfR2	adult
Typ 4A	Ferroportin-Krankheit	AD	2q32.2	SLC 40A1	Ferroportin	adult
Typ 4B	Ferroportin-assoziierte HH	AD	2q32.2	SLC 40A1	Ferroportin	adult

Die juvenile hereditäre Hämochromatose manifestiert sich typischerweise in der 2. oder 3. Lebensdekade, die anderen Formen in der 4. oder 5. Dekade.

AD: autosomal-dominant; AR: autosomal-rezessiv; Chr: Chromosom; HH: hereditäre Hämochromatose; SLC: Solute Carrier; TfR2: Transferrinrezeptor 2

► **Seltener Hämochromatoseformen.** Neben der HFE-assoziierten Hämochromatose gibt es seltener Formen der nicht HFE-assoziierten Hämochromatose, die durch Mutationen anderer als Eisensensoren oder -transporter fungierender Proteine (Hämojuvelin, Hepcidin, Transferrinrezeptor 2, Ferroportin) bedingt sind [15], [33], [34], [35] (► Tab. 29.3). So können Mutationen im Hämojuvelin- oder Hepcidin-Gen (HAMP-Gen) zu einer rasch progressiven Form der hereditären Hämochromatose mit Schädigung von Leber, Herz und endokrinen Organen schon in der 2. oder 3. Lebensdekade führen. Diese wird als **juvenile Hämochromatose** bezeichnet.

Mutationen des Transferrinrezeptors 2 führen zur **Hämochromatose Typ 3** und Mutationen des Eisentransporters Ferroportin zur **Hämochromatose Typ 4**. Während die Hämochromatose Typ 4B auf einer „Gain-of-Function“-Mutation des Ferroportins beruht, wird die auch als klassische Ferroportin-Krankheit bezeichnete Hämochromatose Typ 4A durch „Loss-of-Function“-Mutationen des Ferroportins hervorgerufen. Bei der klassischen Ferroportin-Krankheit akkumuliert das Eisen in Kupfer-Zellen und Makrophagen des retikuloendothelialen Systems. Typisch sind hohe Serumferritinwerte bei normaler Transferrinsättigung.

Kupferstoffwechsel und Morbus Wilson

Kupferstoffwechsel

Kupfer ist ein essenzielles Spurenelement, das den Elektronentransfer in verschiedenen Enzymen erlaubt (z.B. Superoxiddismutase, Tyrosinase, Cytochrom-c-Oxidase, Dopamin-β-Hydroxylase) [42].

► **Aufnahme und Ausscheidung.** Kupfer wird relativ effizient im oberen Dünndarm resorbiert, an Plasmaproteine (v.a. Albumin) und Aminosäuren (v.a. Histidin) gebunden und über die Pfortader zur Leber transportiert. Die Gesamtmenge des Körperkupfers beträgt 50–150 mg. Mit der Nahrung werden etwa 5 mg Kupfer pro Tag zugeführt, wovon 2 mg aufgenommen werden. Die Ausscheidung er-

folgt über die Kationen transportierende P-Typ-ATPase ATP7B in die Galle. In der Galle liegt Kupfer als nicht resorbierbarer Komplex vor, unterliegt somit nicht der enterohepatischen Zirkulation und wird im Stuhl ausgeschieden.

► **Zelluläre Aufnahme und Transport.** Die zelluläre Kupferaufnahme erfolgt über den sinusoidalen Transporter SLC31A1 (► Abb. 29.11). Dieser Schritt ist nicht reguliert [42]. So kommt es beim Morbus Wilson trotz Kupferüberladung der Leber zu einer kontinuierlichen Akkumulation. Intrazelluläres Kupfer liegt nicht in freier Form vor, sondern wird an Metallothioneine und Chaperone gebunden, die Kupfer in das Trans-Golgi-Netzwerk einschleusen. Von hier wird Kupfer auf zwei unterschiedlichen Wegen abgegeben: Ein geringer Teil wird mit Coeruloplasmin in das Blut sezerniert, 80 % werden in die Galle ausgeschieden. Bei hohen intrazellulären Kupferkonzentrationen wird Kupfer in ATPase-haltige Vesikel aufgenommen und anschließend biliär sezerniert; die daraufhin sinkenden Kupferspiegel induzieren die Redistribution der ATPase in den Golgi-Apparat.

► **Coeruloplasmin.** Über 95 % des Plasmakupfers ist an Coeruloplasmin gebunden. Jedes Molekül Coeruloplasmin kann sechs Kupferatome binden. Coeruloplasmin wird in Hepatozyten synthetisiert. Wenn kein Kupfer inkorporiert wird, wird das Apoprotein sezerniert, das enzymatisch inaktiv ist und rasch abgebaut wird. So erklären sich die beim Morbus Wilson erniedrigten Coeruloplasminkonzentrationen im Serum. Coeruloplasmin spielt im Kupfermetabolismus keine weitere Rolle. Daher haben Patienten mit Acoeruloplasminämie keine Störung der Kupferhomöostase. Da Coeruloplasmin die Funktion einer Ferroxidase hat, die Eisen für den Transport von Ferritin auf Transferrin oxidiert und so mobilisiert, führen die verminderten Coeruloplasminspiegel zu erhöhten Ferritinwerten. Wie Ferritin ist Coeruloplasmin ein Akut-Phase-Protein.

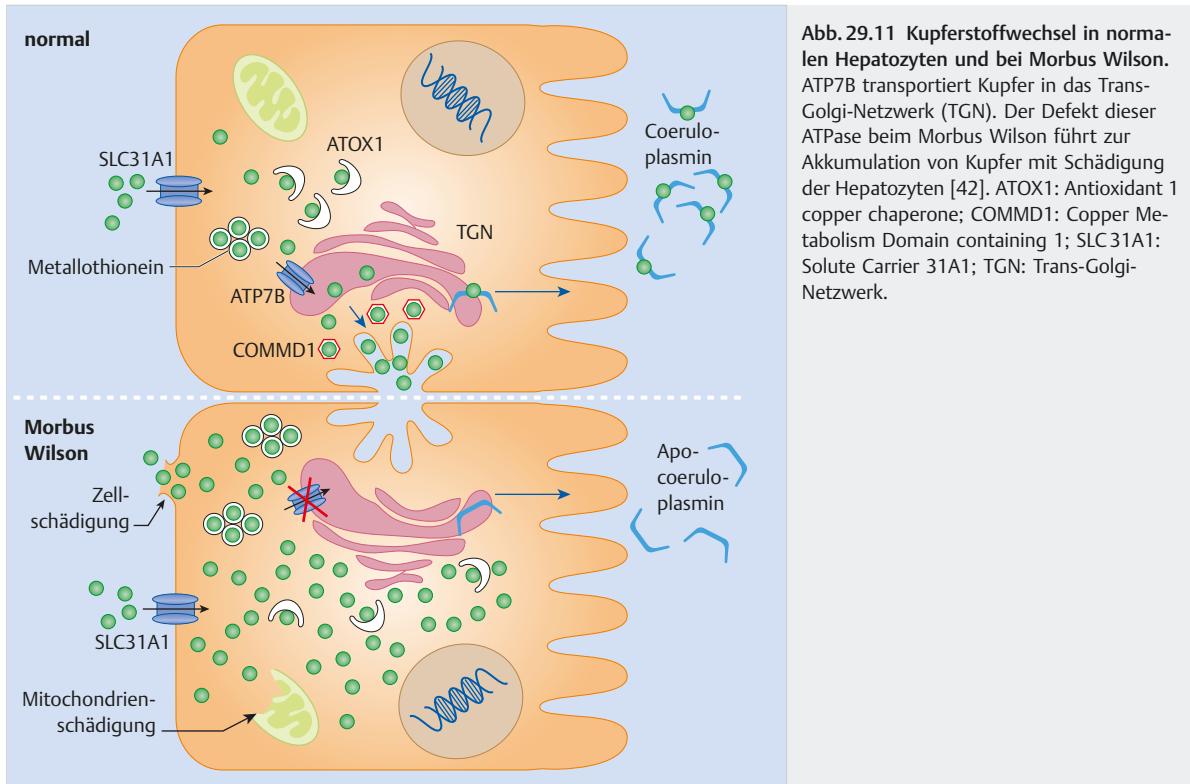


Abb. 29.11 Kupferstoffwechsel in normalen Hepatozyten und bei Morbus Wilson. ATP7B transportiert Kupfer in das Trans-Golgi-Netzwerk (TGN). Der Defekt dieser ATPase beim Morbus Wilson führt zur Akkumulation von Kupfer mit Schädigung der Hepatozyten [42]. ATOX1: Antioxidant 1 copper chaperone; COMMD1: Copper Metabolism Domain containing 1; SLC31A1: Solute Carrier 31A1; TGN: Trans-Golgi-Netzwerk.

Morbus Wilson

Merke



Dem Morbus Wilson liegt eine defekte hepatische Kupferausscheidung zugrunde, die zur Kupferüberladung von Leber, Gehirn, Augen, Nieren, Blut und anderen Organen führt [14], [45].

Die Leberbeteiligung manifestiert sich als chronische Hepatitis, Leberzirrhose oder auch als akutes Leberversagen. Im zentralen Nervensystem stehen extrapyramidale und zerebelläre Symptome sowie neuropsychiatrische Veränderungen im Vordergrund. Eine hämolytische Anämie und eine Nierenbeteiligung mit proximaler Tubulopathie werden gelegentlich beobachtet. Die Kupferakkumulation in der Kornea kann den pathognomonischen Kayser-Fleischer-Ring verursachen.

► **Genetik und Pathophysiologie.** Das für den Morbus Wilson verantwortliche Gen ATB7B codiert die Kupfer-ATPase. Mehr als 500 verschiedene Mutationen am Morbus Wilson-Gen sind bekannt. Die Mehrzahl der deutschen Patienten weisen die Mutation p.H1069G auf.

Beim Morbus Wilson kommt es zur **Kupferüberladung der Hepatozyten**, da die hepatobiliäre Sekretion des Kup-

fers ebenso wie die Sekretion in das Plasma gestört sind. Statt etwa 1,5 mg wie beim Gesunden werden beim Morbus Wilson täglich nur 0,6 mg Kupfer täglich in die Galle sezerniert. Die erniedrigte Coeruloplasminkonzentration geht mit einer Erhöhung des im Blut an Albumin und Aminosäuren gebundenen Kupfers einher. Der relativ erhöhte Anteil dieses leicht dissoziierbaren Kupfers führt zur Kupferüberladung anderer Organe und zur erhöhten Kupferausscheidung im Urin. Der Kupferüberschuss führt über die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies zur Zellschädigung und Apoptose.

Bei 10–30 % der Patienten ist die erste klinische Manifestation des Morbus Wilson die chronische Hepatitis. Gelegentlich erweisen sich eine Leberzirrhose und ihre Komplikationen als Morbus Wilson. Ein Leberzellkarzinom auf dem Boden eines Morbus Wilson ist jedoch selten. Der Morbus Wilson kann sich auch mit dem Bild einer fulminanten Hepatitis manifestieren. Das aus der nekrotischen Leber freigesetzte Kupfer bewirkt eine ausgeprägte Hämolyse. Charakteristischerweise ist die Serumaktivität der alkalischen Phosphatase vermindert.

α₁-Antitrypsinmangel

Merke

Der α₁-Antitrypsinmangel ist eine autosomal-rezessive vererbte Krankheit, die durch Mutationen des SERPINA1-Gens verursacht wird. Die führenden klinischen Manifestationen sind die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder eine chronische Hepatopathie [30], [45].

M!

Bei Kindern können ein verlängerter Neugeboreneninkubus und eine neonatale Hepatitis auffallen, wobei sich aber nur bei 3–10 % der Patienten eine chronische Hepatitis oder gar eine Zirrhose entwickelt, während es bei mehr als ⅔ zu einer Normalisierung der Leberwerte im weiteren Verlauf kommt.

► **Funktionen von AAT.** α₁-Antitrypsin (AAT) ist ein von Hepatozyten, aber auch von Makrophagen und Epithelzellen produzierter Serin-Protease-Inhibitor (Serp). Die Funktion von AAT ist besonders in der Lunge wichtig, wo es die Elastase der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen hemmt. So kommt es bei AAT-Mangel zu einer progressiven Zerstörung des Bindegewebes der Lunge und zum Lungenemphysem. Weiterhin sind Auswirkungen auf Entzündungs- und Immunreaktionen beschrieben.

AAT macht den größten Anteil der α₁-Bande in der Serumproteinelektrophorese aus, sodass die Diagnose eines AAT-Mangels oft schon aufgrund einer Serumprotein-Elektrophorese vermutet und durch eine quantitative Bestimmung von AAT erhärtet werden kann. Allerdings schließt ein normales AAT einen AAT-Mangel nicht aus, da es sich wie Ferritin und Coeruloplasmin als Akut-Phase-Protein verhält.

► **Genetik und Pathophysiologie.** Traditionell werden die beiden häufigsten Mutationen im SERPINA1-Gen, das AAT codiert, anhand ihrer Phänotypen in der isoelektrischen Fokussierung als PiZ und PiS (Pi: Protease-Inhibitor) bezeichnet [27], [30], [37]. Ihnen liegen Punktmutationen zugrunde, die zu den Aminosäurensubstitutionen p.E342 L bzw. p.E264V und zu einer auf 10–20 % bzw. 50–60 % verminderten Aktivität führen. Die Manifestation einer Leberbeteiligung ist v. a. mit dem PiZZ-Genotyp assoziiert.

Das PiZ-Allel führt zur Expression einer AAT-Variante, die polymerisierbar ist und in unlöslicher Form im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten akkumuliert. So entwickelt sich die Leberzirrhose nicht aufgrund einer mangelnden AAT-Aktivität, sondern als Folge der intrazellulären Akkumulation von AAT im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten, die histologisch als PAS-positive Ablagerungen imponiert. Die zelluläre Reaktion um-

fasst eine Degradation durch Autophagie bzw. Unfolded Protein Response mit Aktivierung von Caspisen und veränderter Mitochondrienpermeabilität. Diese Hepatozyten-Schädigung führt zu einer regenerativen Stimulation gesunder Hepatozyten und begünstigt die Entstehung von Adenomen und eine maligne Transformation.

Bei der sehr seltenen Nullvariante, bei der überhaupt kein AAT gebildet wird, entwickelt sich entsprechend keine Leberkrankheit, sondern nur das Lungenemphysem. Auch die PiS-Variante ist nicht mit einer Leberzirrhose assoziiert, außer wenn sie als PiSZ-Phänotyp mit einem PiZ-Allel zusammen auftritt. Die Penetranz der Leberbeteiligung insgesamt ist variabel und wird durch weitere Manifestationsfaktoren (Alkohol, hoher BMI, chronische Hepatitis-C-Virusinfektion, rezidivierende Infekte) begünstigt.



Fazit

- Störungen der zentralen Stoffwechselfunktionen der Leber treten bei angeborenen und erworbenen Leberkrankheiten auf.
- Die häufigsten monogenen Leberkrankheiten und die pathophysiologischen Mechanismen bei komplexen Leberkrankheiten sind molekular aufgeklärt.
- Die Identifizierung der genetischen Ursachen führt zu neuen Klassifikationen von Leberkrankheiten und neuen Therapien.

Literatur

- [1] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209–218
- [2] Beuers U, Kremer AE, Bolier R et al. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014; 60: 399–407
- [3] Beuers U, Trauner M, Jansen P et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015; 62: S255–S277
- [4] Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015; 62: S121–S130
- [5] Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003; 38: 107–117
- [6] Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147–152
- [7] Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53: 1372–1376
- [8] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47–S64
- [9] Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of non-alcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711–725
- [10] EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417
- [11] EASL-AASLD. Practice Guideline: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *J Hepatol* 2014; 61: 642–659

- [12] Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477–1487
- [13] Feder JN, Gnarke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399–408
- [14] Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 726–733
- [15] Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 348–359
- [16] Gerok W. Funktion und Struktur der Leber. In: Gerok W, Blum HE, Hrsg. *Hepatologie*. 2. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg; 1995: 3–44
- [17] Gerok W, Rössle M, Schölmerich J. Leberzirrhose. In: Gerok W, Blum HE, Hrsg. *Hepatologie*. 2. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg; 1995: 322–375
- [18] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279–1290
- [19] Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280–282
- [20] Häussinger D. Leber und endokrines System. In: Gerok W, Blum HE, Hrsg. *Hepatologie*. 2. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg; 1995: 786–809
- [21] Häussinger D. Leber und Niere. In: Gerok W, Blum HE, Hrsg. *Hepatologie*. 2. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg; 1995: 751–770
- [22] Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117: 285–297
- [23] Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461–1468
- [24] Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210–211
- [25] Karlsen TH, Lammert F, Thompson RJ. Genetics of liver disease: from pathophysiology to clinical practice. *J Hepatol* 2015; 62: S 6–S 14
- [26] Lammert F, Marschall HU, Glantz A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012–1021
- [27] Lomas DA, Mahadeva R. Alpha1-antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy. *J Clin Invest* 2002; 110: 1585–1590
- [28] Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1627–1637
- [29] Moradpour D, Blum HE. Ikterus. In: Battegay E, Hrsg. Siegenthalers Differenzialdiagnosen. 21. Aufl. Stuttgart: Thieme [in press]
- [30] Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM et al. Diagnosis and management of patients with a1-antitrypsin (A1AT) deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 575–580
- [31] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525–531
- [32] Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 450–457
- [33] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 393–408
- [34] Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. *Gastroenterology* 2015; 149: 1240–1251
- [35] Porto G, Brissot P, Swinkels, DW et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(4): 479–95
- [36] Rössle M, Haag K, Gerok W. Portale Hypertension. In: Gerok W, Blum HE, Hrsg. *Hepatologie*. 2. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg; 1995: 271–287
- [37] Rudnick DA, Perlmuter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a new paradigm for hepatocellular carcinoma in genetic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 514–521
- [38] Sanyal AJ, Bosch J, Blei A et al. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134: 1715–1728
- [39] Schuppan D, Afshar NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–851
- [40] Runyon BA. Introduction to the revised AASLD Practice Guideline on the management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2012; 57: 1651–1653
- [41] Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378–2387
- [42] Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241–1247
- [43] Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217–1227
- [44] Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D et al. Hepatic fibrosis: concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: S 15–S 24
- [45] Vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U. *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014
- [46] Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 539–549

Kapitel 30

Gallenwege und exokrines Pankreas

30.1	Einleitung	987
30.2	Physiologische Grundlagen der Gallenwege	987
30.3	Allgemeine Pathophysiologie der Gallenwege	988
30.4	Spezielle Pathophysiologie der Gallenwege	993
30.5	Physiologische Grundlagen des Pankreas	999
30.6	Allgemeine Pathophysiologie des Pankreas	1002
30.7	Spezielle Pathophysiologie des Pankreas	1005

30 Gallenwege und exokrines Pankreas

H. Schwacha. Frühere Bearbeitung: H. Schwacha, N. Semmo

30.1 Einleitung

Entwicklungsgeschichtlich haben Leber, Gallenwege und Pankreas einen gemeinsamen Ursprung im hepatopancreatischen Ringpolster des Mitteldarms. So ist es nicht überraschend, dass zwischen diesen Organen enge anatomische und funktionelle Beziehungen bestehen und unter pathophysiologischen Bedingungen gehäuft gleichzeitige Erkrankungen auftreten.

30.2 Physiologische Grundlagen der Gallenwege

30.2.1 Zusammensetzung und Bildung der Galle

- ▶ **Gallensekret.** Das Gallensekret ist eine wässrige isotonie Lösung aus Elektrolyten und organischen Substanzen, im Wesentlichen Gallensäuren, Phospholipide (zu 98 % Lecithin), Cholesterin, Bilirubin und Proteine. Gallensäuren liegen bei einem pH-Wert der Galle um 7 als Salze vor.
- ▶ **Phospholipide und Cholesterin.** Da Phospholipide (Lecithin) und Cholesterin in Wasser nur schwer löslich sind, werden diese in Form von unilamellären Cholesterin-Phospholipid-Vesikeln von den Hepatozyten in die Canaliculi abgegeben und während des weiteren Transports durch Gallensäuren in – thermostabilere – gemischte Mizellen überführt [26].
- ▶ **Proteine.** Die in der Galle enthaltenen Proteine bestehen aus Plasmaproteinen (z. B. Immunglobuline), Glykoproteinen aus den Gallenwegen (z. B. Muzin) und Enzymen (z. B. alkalische Phosphatase, GGT).
- ▶ **Gallensekretion.** Die Gallensekretion kann in 3 Fraktionen gegliedert werden:
 - gallensäurenabhängige Sekretion der Leberzellen in die Canaliculi (aktive Sekretion von Gallensalzen mit passiver Sekretion von Wasser)
 - gallensäurenunabhängige Sekretion der Leberzellen (aktive Sekretion von Glutathion und Bikarbonat, gefolgt von einer passiven Wassersekretion)
 - gallensäurenunabhängige Sekretion der Ductuli (aktive Sekretion von NaCl und HCO_3^- und passiver Wassertransport); in den Ductuli erfolgt gleichzeitig die Resorption von Glukose, Amino- und Gallensäuren
- ▶ **Sekretion der Leberzellen.** Die Phospholipid- und Cholesterinabgabe durch die Hepatozyten wird durch

Gallensäuren stimuliert, wobei hydrophobe Gallensäuren (z. B. Desoxycholsäure) einen stärkeren Effekt ausüben als hydrophile. Von den Hepatozyten werden zusätzlich zahlreiche endogene (z. B. Proteine, Bilirubin) und exogene Substanzen (z. B. Medikamente, Röntgenkontrastmittel, Bromsulphthalein, Metalle) in die Canaliculi sezerniert [38]. Die **gallensäurenabhängige Gallensekretion** durch die Leberzellen wird primär von der Menge der mit der Galle ins Duodenum abgegebenen und v. a. im terminalen Ileum rückresorbierten und der Leber wieder zugeführten Gallensäuren bestimmt. Sie wird deshalb durch Frequenz und Ausmaß der Gallenblasenkontraktionen und somit letztlich durch Anzahl, Umfang und Zusammensetzung der eingenommenen Mahlzeiten beeinflusst. Während jeder Mahlzeit gelangt der Gallensäuren-Pool etwa 2-mal ins Duodenum. Die Neusynthese von Gallensäuren spielt unter physiologischen Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle.

▶ **Sekretion der Gallengangsepithelzellen.** Bei der unter hormonaler Kontrolle stehenden Wasser- und Elektrolytsektion der Gallengangsepithelzellen übt Sekretin die stärkste Wirkung aus. Auch Cholezystokinin und der Neuropeptid VIP (Vasoactive intestinal Peptide) wirken hydrocholeretisch. Somatostatin dagegen hemmt die biläre Wasser- und Elektrolytsekretion [38].

30.2.2 Abgabe der Galle

▶ **Anatomie.** Der Ductus choledochus, der durch die Vereinigung des Ductus hepaticus communis mit dem Ductus cysticus gebildet wird, mündet beim Menschen in 80–90 % der Fälle gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus an der Papilla duodeni major in das Duodenum. Dabei können sich die beiden Gänge vor der Papillenöffnung („Common Channel“) oder unmittelbar im Porus papillae vereinigen oder auch getrennt einmünden.

▶ **Sphincter Oddi.** Der über einen differenzierten Öffnungs- und Schließvorgang regulierte Sphincter Oddi ermöglicht einerseits die Füllung der Gallenblase, andererseits hält er den Druck im Gallengangsystem innerhalb der physiologischen Grenzen ($> 20 \text{ cm H}_2\text{O}$). Zudem wird ein Druckgefälle von der Leberzelle zum Duodenum hin auch bei Kontraktion der Gallenblase oder starker Cholezystose gewährleistet [4].

▶ **Eindickung der Galle.** Das Fassungsvermögen der Gallenblase beträgt etwa 40 ml. Die Eindickung des Gallensekrets in der Gallenblase erfolgt durch aktive Resorption von Elektrolyten bei passivem Transport von Wasser. Hierbei kann die Konzentration von Gallensalzen und