

29 Leber

D. Moradpour, F. Lammert

29.1 Physiologische Grundlagen

► **Funktionen.** Die Leber ist das wichtigste Organ für den Stoffwechsel endo- und exogener Substanzen [16]. Sie übertrifft alle anderen Organe hinsichtlich der Vielfalt der Stoffwechselreaktionen.

- Die Leber nimmt über den Pfortaderkreislauf die im Verdauungstrakt resorbierten Stoffe zum überwiegenden Teil auf, baut sie ab und gibt sie nach Speicherung oder Metabolisierung wieder an den Kreislauf ab. Dadurch wird der Organismus kontinuierlich mit Kohlenhydraten, Aminosäuren und Proteinen sowie Lipiden versorgt.
- Daneben ist die Leber das wichtigste Organ der Entgiftung und Exkretion, da sie endogen gebildete oder exogen zugeführte, für den Organismus giftige Substanzen durch Biotransformation in wasserlösliche Derivate umwandelt, die über die Galle oder den Urin aus dem Körper eliminiert werden.
- Die Leber spielt zudem eine wichtige Rolle sowohl bei der Aktivierung von Prohormonen als auch beim Abbau der meisten Hormone.
- Schließlich ist sie ein zentrales Organ der Immunabwehr und der Säure-Basen-Regulation. Die Grundlage für diese vielfältigen Leberfunktionen bildet die spezifische Leberstruktur.

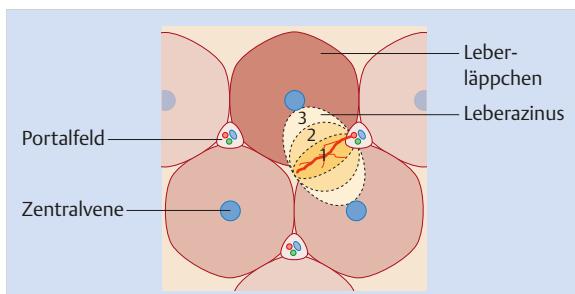


Abb. 29.1 Struktureller und funktioneller Mikroaufbau der Leber. Hexagonales Leberläppchen (Lobulus) mit der Zentralvene im Zentrum und den Portalfeldern in der Peripherie.

Funktionelle Gliederung des Leberazinus mit der Leberarterie als Achse und 2 Zentralvenen in der Peripherie. Blut aus den afferenten Gefäßen des Portalfelds, das über die Lebersinusoide zu den Zentralvenen abfließt, umspült die Hepatozyten der Zonen 1, 2 und 3 mit absinkendem Gehalt an Sauerstoff, Nährstoffen und Hormonen. Die Zone 1 der Hepatozyten ist dem portalvenösen und arteriellen Bluteintritt, Zone 3 dagegen dem venösen Blutabfluss benachbart.

29.1.1 Leberstruktur

► **Leberläppchen.** Die klassische strukturelle Untereinheit der Leber ist das Leberläppchen. Das polygonale Leberläppchen (Lobulus) (► Abb. 29.1) wird von Leberzellbalken gebildet, die radiär auf eine Zentralvene zulaufen. In seinen Ecken liegen die Portalfelder, in denen sich die Äste der V. portae und der A. hepatica sowie der interlobuläre Gallengang befinden (Glisson-Trias). Von den in den Portalfeldern gelegenen Gefäßaufzweigungen strömt das Blut über die Lebersinusoide zur Zentralvene, während die Galle in den Gallenkanälchen (Canalici biliferi) in entgegengesetzter Richtung zu den Portalfeldern fließt. Die Leber des Menschen ist aus 1–1,5 Mio. Leberläppchen mit einem Durchmesser von 1–2 mm aufgebaut.

► **Leberazinus.** Die strukturelle Gliederung in Leberläppchen entspricht keiner funktionellen Untereinheit, da jede Zentralvene Blut aus mehreren Portalvenenästen und Arterien erhält, wie auch umgekehrt die im Läppchen produzierte Galle den Gallengängen in mehreren Portalfeldern zugeführt wird. Der Leberazinus (► Abb. 29.1) als Untereinheit des Leberparenchyms wird diesem funktionellen Aspekt besser gerecht. Er orientiert sich an den zuführenden, interlobulär verlaufenden Ästen der Portalvene und Leberarterie, die zusammen mit dem hier verlaufenden Gallengang die Achse des Azinus bilden. Von dieser Achse aus ziehen die Sinusoide radiär zur Zentralvene, die in diesem Zusammenhang auch als terminale Lebervene bezeichnet wird.

► **Funktionelle Zonen.** Im Leberazinus lassen sich 3 funktionelle Zonen abgrenzen, die schalenartig um die zentrale Gefäßachse angeordnet sind und die unterschiedliche Versorgung der Hepatozyten eines Azinus mit oxygeniertem Blut, Nährstoffen und Hormonen widerspiegeln (► Abb. 29.1).

- Die **Zone 1** umfasst die Hepatozyten, die mit Blut höchster Oxygenierung und höchsten Gehalts an Nährstoffen und Hormonen umspült werden.
- Die **Zone 3** umfasst die Hepatozyten, die am weitesten von der Blutversorgung eines Portalfelds entfernt sind.
- Die **Zone 2** liegt zwischen den Zonen 1 und 3.

Die Hepatozyten der verschiedenen Zonen des Leberazinus unterscheiden sich in ihren metabolischen Funktionen. Oxidativer Energietstoffwechsel, Glukoneogenese, Fettsäureoxidation, Cholesterinsynthese, Sulfatierung und Harnstoffsynthese sind vorwiegend in der periportalen Zone 1, Glykolyse, Ketogenese, Liponeogenese, Gallensäuresynthese und -glukuronidierung sowie die Glutaminsynthese dagegen vorwiegend in der perivenösen

Zone 3 lokalisiert. Der Medikamentenabbau durch das Cytochrom-P450-System findet v.a. in Zone 3 statt. So manifestieren sich medikamentös-toxische oder hypoxische Schäden oft am ausgeprägtesten in der Zone 3.

► **Disse-Raum.** In den Sinusoïden vereinigt sich das über die Pfortader- und die Leberarterienäste zugeführte Blut. Zwischen den Sinusoïden und den Leberzellbalken befindet sich der 10–15 µm weite perisinusoïdale Disse-Raum (► Abb. 29.2). Da die Sinusoïde keine Basalmembran besitzen, sondern porös durch Fenestrationen der Sinusendothelien vom Disse-Raum abgegrenzt sind, wird die sinusoïdale Membran der Hepatozyten direkt von Blutplasma umspült. Die Flüssigkeit des Disse-Raums sickert durch die extrazelluläre Matrix zu den Lymphgefäß en der Portalfelder ab. Aufgrund der endothelialen Fenestrationen besteht fast kein onkotischer Druckgradient zwischen Blutplasma und der Flüssigkeit im Disse-Raum, so dass die Lymphproduktion vorwiegend vom sinusoïdalen Druck abhängig ist. Ein Druckanstieg um 1 mmHg verdoppelt die hepatische Lymphproduktion, die normalerweise 1–3 l/d beträgt. Wenn die Kapazität der aufnehmenden Lymphgefäß en überschritten wird, tritt Lymphe in die freie Bauchhöhle über und es bildet sich Aszites.

► **Gallenkanalikuli.** Die Galle wird von den Hepatozyten gebildet und in die Gallenkanalikuli sezerniert. Die Gallenkanalikuli sind Kanäle von 1 µm Durchmesser, deren Wand von 2 oder 3 benachbarten Hepatozyten gebildet wird (► Abb. 29.2). Sie stehen über kurze Schaltstücke, die sog. Hering-Kanäle, mit den periportalen Gallengängen in Verbindung, die von einem Epithel ausgekleidet sind und sich zu den großen intrahepatischen Gallengängen vereinigen. Äste der A. hepatica begleiten die Gallengänge und bilden den peribiliären Gefäßplexus, über den Stoffe zwischen Galle und Blut ausgetauscht werden können.

29.1.2 Zelluläre Strukturen und Funktionen

Hepatozyten

Die Hepatozyten machen 80 % des Lebervolumens und 60–65 % aller Leberzellen aus. Der Hepatozyt ist eine morphologisch und funktionell polarisierte sekretorische Epithelzelle mit einer basolateralen (sinusoïdalen und lateralen) sowie einer kanalikulären (apikalen) Domäne (► Abb. 29.2):

- Die **sinusoïdale Plasmamembran**, die 70 % der Plasmamembran des Hepatozyten ausmacht, ist dem Disse-Raum zugewandt. Sie besitzt Mikrovilli und ist in der Lage, Plasmaproteine durch rezeptorvermittelte Endozytose aufzunehmen (► Abb. 29.2).
- Die **laterale Plasmamembran** hat eine besondere Funktion in der interzellulären Adhäsion und Kommunikation der Hepatozyten. Zur Begrenzung des Gallenkanalikulus sind die lateralen Membranen benachbarter Hepatozyten durch „Tight Junctions“ als Diffusionsbarrieren und „Adhering Junctions“ mit Desmosomen als mechanische Verstärkungen verbunden (► Abb. 29.2).

„Gap Junctions“ stellen plasmatische Verbindungen zwischen den Hepatozyten dar, die für Ionen und kleine Moleküle passierbar sind und auf diese Weise eine interzelluläre Kommunikation ermöglichen. Außer über die „Gap Junctions“ kommunizieren Hepatozyten auch parakrin.

- Die **kanalikuläre Plasmamembran**, die in Form von Mikrovilli in das Gallenkanalikuluslumen ragt, ist die entscheidende strukturelle Komponente für die Gallesekretion.

Sinusoidale Zellen

► **Endothelzellen.** Die Endothelzellen bilden die Wand der Sinusoïde. Ihre porenaartigen Fenestrationen (100 nm Durchmesser) ermöglichen den Flüssigkeits- und Stoffaustausch zwischen den Sinusoïden und dem Disse-Raum bzw. den Hepatozyten (► Abb. 29.2). Endothelzellen sezernieren vasoaktive Mediatoren und Zytokine. Sie sind zur Clearance von Medikamenten und spezifischen Molekülen (z. B. Hyaluronan, denaturiertes Kollagen, Lipoproteine) mittels rezeptorvermittelter Endozytose befähigt.

► **Kupffer-Zellen.** Kupffer-Zellen sind große und sehr aktive leberspezifische Makrophagen, die endozytotische Vesikel und zahlreiche Lysosomen enthalten. Sie haften an den Endothelzellen und haben im Lumen der Sinusoïde direkten Kontakt mit dem sinusoïdalen Blut (► Abb. 29.2). Kupffer-Zellen werden bei Infekten aktiviert, sind an der Virusabwehr beteiligt und phagozytierten Bakterien, Pilze, Parasiten, gealterte Erythrozyten sowie Tumorzellen. Reaktiv sezernieren Kupffer-Zellen zahlreiche Zytokine, lysosomale Hydrolasen, reaktive Sauerstoffmetaboliten, Eicosanoide und Stickoxid (NO).

► **Sternzellen.** Zwischen den Hepatozyten und den Endothelzellen liegen die Sternzellen („Hepatic Stellate Cells“). Hauptmerkmale dieser auch Ito-Zellen oder Fettspeicherzellen (Lipozyten) genannten Zellen sind multiple perinukleäre Vitamin-A-Speichertropfen (Oleosomen); weiterhin besitzen sie lange zytoplasmatische Ausläufer, die die Endothelzellen umfassen. Zytokine wie Platelet derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor β (TGF- β), Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interferon γ und die Interleukin 1, 4 und 10 modulieren durch vielfältige Wechselwirkungen die Sternzellfunktionen. Wenn Sternzellen durch Zytokine aktiviert werden, verlieren sie die Vitamin-A-Tropfen, transformieren zu kontraktilen Myofibroblasten und synthetisieren Kollagen (Typ I, III und IV), Glykoproteine (Fibronectin, Lammine) und Proteoglycane als Komponenten der extrazellulären Matrix. Die Sternzellen sind die Hauptproduzenten der extrazellulären Matrix der Leber.

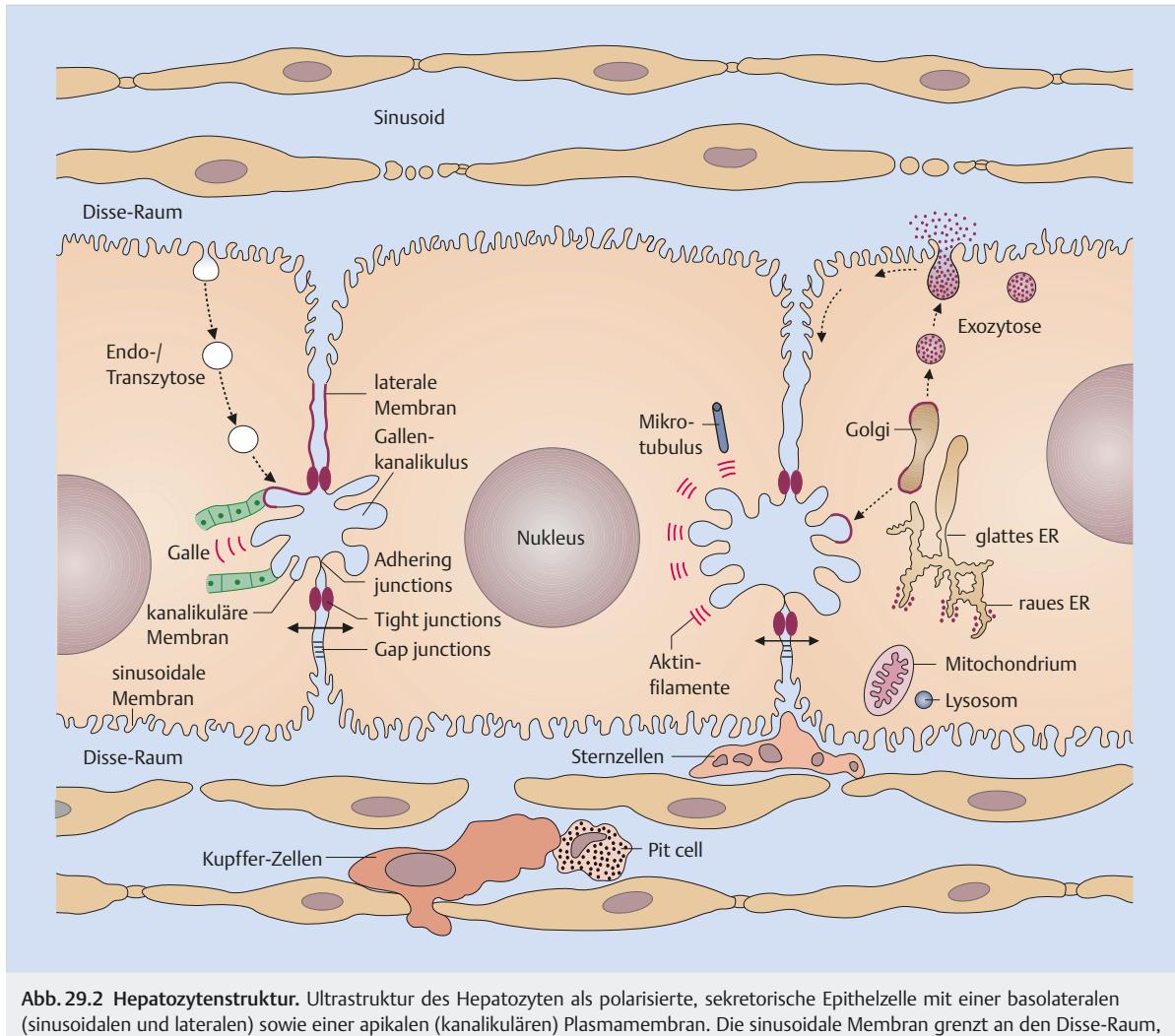


Abb. 29.2 Hepatozytenstruktur. Ultrastruktur des Hepatozyten als polarisierte, sekretorische Epithelzelle mit einer basolateralen (sinusoidalen und lateralen) sowie einer apikalen (kanalikulären) Plasmamembran. Die sinusoidale Membran grenzt an den Disse-Raum, in dem die Sternzellen lokalisiert sind und der über das fenestratierte Endothel mit den Sinusoiden in Verbindung steht. Den Endothelzellen liegen die Kupffer-Zellen und „Pit cells“ an (ER: endoplasmatisches Retikulum).

► **Pit Cells.** Pit Cells sind große leberspezifische natürliche Killer-Zellen (► Abb. 29.2). Sie besitzen charakteristische Granula („Large granular Lymphocytes“), die Perforin und Proteasen enthalten. Pit Cells spielen eine Rolle bei der Beseitigung von Tumorzellen, üben antivirale Funktionen aus und stimulieren Kupffer-Zellen zur Produktion zytotoxischer Substanzen.

Cholangiozyten

Die Cholangiozyten spielen eine wichtige Rolle für die normale Gallesekretion, obwohl sie nur 2–5 % der gesamten Leberzellmasse ausmachen. Sie sezernieren Chlorid- und Bikarbonationen in die Galle, katabolisieren Glutathion im Gallenweglumen und resorbieren Glukose, Aminosäuren sowie Gallensäuren aus der Galle. Die luminale Akkumulation von Chlorid- und Bikarbonationen sowie

von Gallen- und Aminosäuren induziert den Nettoeinstrom von Wasser über Aquaporine in die Galle. Extrazelluläres Adenosin, Acetylcholin und Sekretin stimulieren die Gallesekretion der Cholangiozyten, während Somatostatin und Gastrin die duktuläre Gallesekretion hemmen.

Oval Cells

Neben Hepatozyten, den sinusoidalen Zellen und Cholangiozyten enthält die Leber sehr wenige kleine parenchymale Zellen mit großen ovalen Kernen. Diese „Oval Cells“ werden als bipotente Vorläufer- oder Stammzellen angesehen [12]. Sie liegen im Bereich der Hering-Kanäle und können sich in Hepatozyten oder Cholangiozyten differenzieren und eine Rolle bei reparativen Prozessen nach Zellschädigung spielen.

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 Nahrungskezene 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-