

LEBER

ANATOMIE | PHYSIOLOGIE | PATHOLOGIE

Grundlagen

Zusammen mit der Pankreas ist die Leber die wichtigste **Drüse** des Verdauungssystems. Sie spielt wegen ihrer Synthese- und Metabolisierungsfunktion eine zentrale Rolle im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel. Mit Ausnahme der Immunglobuline werden alle Plasmaproteine in der Leber synthetisiert. Eine weitere Funktion der Leber ist die **Entgiftung** von körpereigenen (z.B. Ammoniak) und körperfremden (Medikamente) Substanzen. Dazu ist sie zwischen das Kapillarbett des GI-Trakts und der systemischen Zirkulation geschaltet. Die Leber ist eine **exokrine** Drüse und produziert pro Tag 600-800 ml **Galle**. Leber und Pankreas entstehen embryologisch aus dem **Vorderdarm**.

Gewicht: 1400-1800g

Lage: Im rechten Oberbauch. Die Oberseite liegt am Zwerchfell an, die Vorderseite ist mit der Bauchdecke verwachsen (siehe Bild unten).

Die Leber besitzt eine hohe Regenerationsleistung: Das 7. Segment (linker Leberlappen) kann operativ entfernt und gespendet werden. Zwar wächst der Teil dann nicht nach, aber die anderen Segmente werden größer.

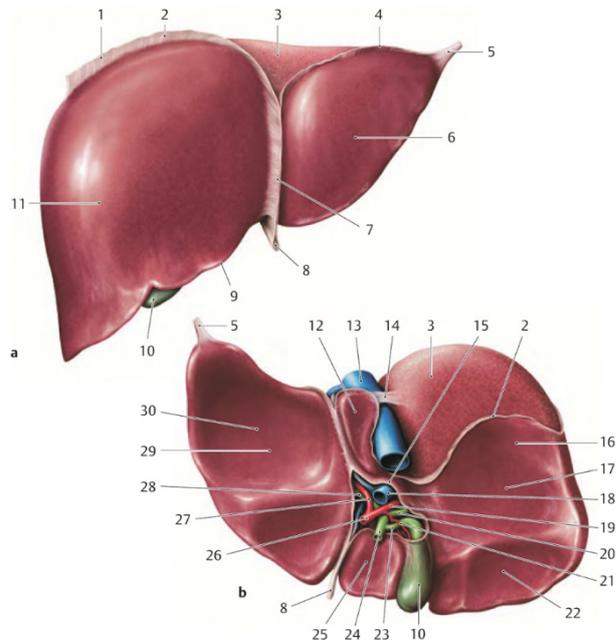
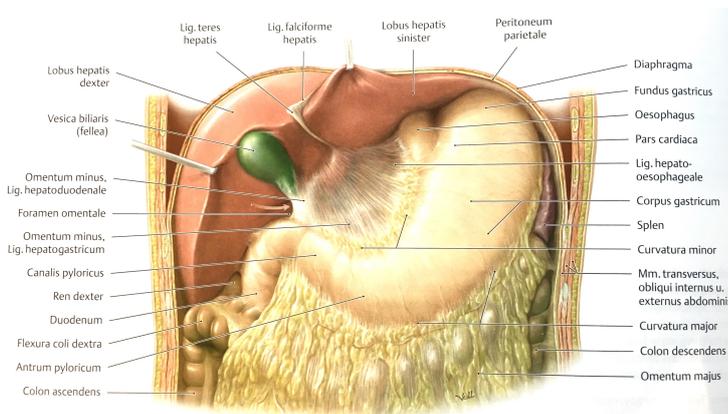


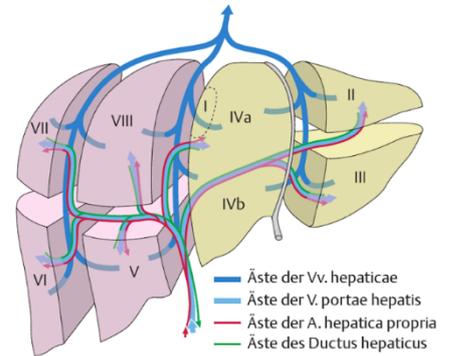
Abb. 14.17 Leber (Hepar). a Facies diaphragmatica. Ansicht von ventral. b Facies visceralis. Ansicht von kaudal.

- | | |
|---|--|
| 1 Lig. triangulare dextrum | 11 Lobus hepatis dexter, Facies diaphragmatica |
| 2 Lig. coronarium hepatis | 12 Lobus caudatus |
| 3 Area nuda (facies diaphragmaticae hepatis) | 13 V. cava inferior |
| 4 Lig. triangulare sinistrum | 14 Lig. venae cavae |
| 5 Appendix fibrosa hepatis | 15 Processus caudatus |
| 6 Lobus hepatis sinister, Facies diaphragmatica | 16 Lobus hepatis dexter, Facies visceralis |
| 7 Lig. falciforme hepatis | 17 Impressio renalis |
| 8 Lig. teres hepatis (enthält die verödeten V. umbilicalis) | 18 V. portae |
| 9 Margo inferior hepatis | 19 A. hepatica propria, R. dexter |
| 10 Vesica biliaris (fellea) | 20 Ductus hepaticus dexter |
| | 21 A. cystica |
| | 22 Impressio colica |



Aufbau

- Umgeben von einer bindegewebsartigen Kapsel (**Glisson-Kapsel**)
- Unterteilt in 2 Lappen (**Lobus hepatis** dexter und sinister) mit 8 Segmenten (→ Bild rechts)
- Leberzellen: **Hepatozyten** (siehe unten)
- Das Lig. falciforme hepatis trennt den Linken und rechten Leberlappen
- In die Leberpforte (**Porta hepatis**) treten Pfortader (**V. portae**) und Leberarterien ein und die Lebergallengänge aus.



Die Segmente sind nicht sichtbar getrennt, sondern kommen durch Anordnung der Gefäße zustande.

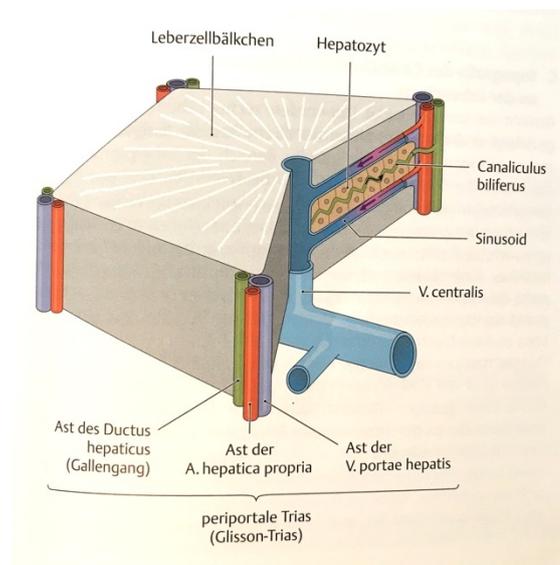
Funktion

- **Speicherung**
 - Glucose in Form von **Glykogen**
 - Fett in Form von **Lipoproteinen**
 - Vitame, Eisen
- **Synthese** von **Plasmaproteinen**, **Cholesterin** und Gallenflüssigkeit
- **Abbau und Entgiftung**
 - Hämoglobin zu **Bilirubin** (Abbau alter Erythrozyten)
 - Ammoniak zu Harnstoff
 - Hormone
 - Medikamente
- **Regulation** des Säure-Base-Haushaltes

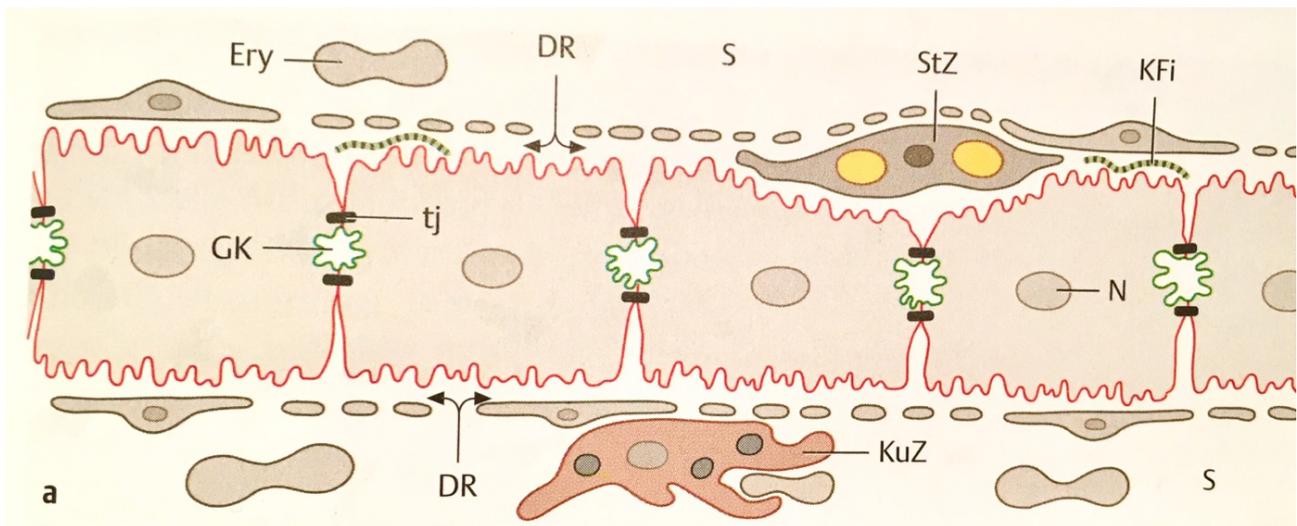
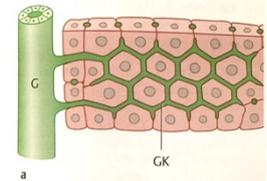
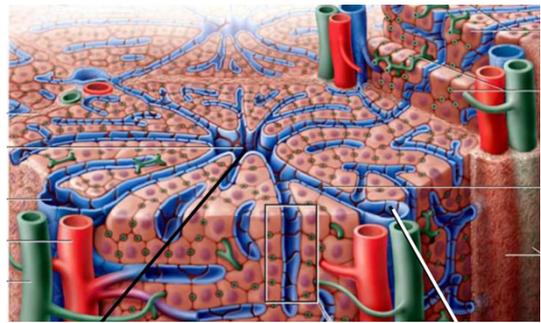
Leberläppchen (Lobuli hepatis)

Die Leber lässt sich histologisch am besten in die **Leberläppchen** gliedern.

- Sechseckige Säulen, 1-1.5 Millionen Stück
- Höhe 2mm, Durchmesser 1-1.3 mm
- Im Zentrum **v. centralis**, von dort fließt Blut in die Vv. Hepaticae und schließlich in die v. cava inferior. Die V. centralis fließt also senkrecht zu den Leberläppchen und ist von den zahlreichen Einmündungen durchsetzt
- Am Rand befinden sich kleine Bindegewebsinseln, die **Periportalfelder**. Sie enthalten Blutgefäße (Glisson-Trias) und Gallengang.

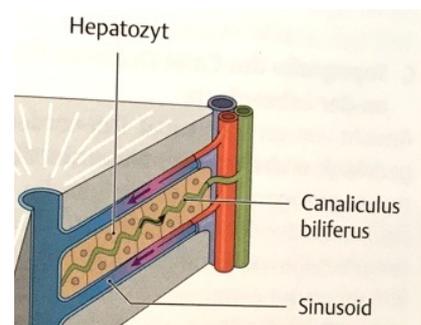


- **Glisson-Trias** besteht aus
 - Gallengang (Ductus hepaticus)
 - Arteria hepatica propria
 - V. portae hepatis
- Hepatozyten nehmen Nährstoffe aus dem Blut auf (siehe unten)
- **Sinusoide** (Sammelkapillare) besitzen diskontinuierliches und fenestriertes Endothel. Hier fließt Mischblut (Sauerstoffreich und -arm)
- **Dissé-Raum**: Dünner Spaltraum zwischen Endothelzellen und Hepatozyten
- Intralobuläre verlaufende kleine Gallengänge (Canaliculus biliferus) (Bild rechts)



Hepatozyten (Leberzellen)

Das Blut fließt in den Sinusoiden an der basolateralen Seite der Hepatozyten vorbei. Auf der apikalen Seite befinden sich die Gallengänge (GK; **Canaliculus biliferus**). Die Hepatozyten sezernieren die Galle, welche sie in die intralobulär verlaufenden kleinen Gallengänge abgeben. Die dem Dissé-Raum (DR) zugewandene Seite besitzt Mikrovilli, an denen der Stoffaustausch stattfindet. Die benachbarten Hepatozyten sind durch Tight und Gap Junctions (TJ) verbunden.



Wichtige Aufgaben der Hepatozyten:

- Entgiftung körpereigener und -fremder Substanzen
- Gallensekretion
- Aufnahme von Glucose

Sinusoide

Die Sinusoide sind weitlumiger als normale Kapillare (ca. 15µm), in ihnen kommen 3 Zellarten vor:

- Endothelzellen: Diskontinuierlich, besitzen große Poren und stellen somit keinerlei Diffusionsbarriere dar. Besitzen keine Basallamina
- **Kupferzellen** (KuZ): Leberspezifische Makrophagen, die durch Phagozytose Fremdpartikel, Bakterien und **alte Erythrozyten** aus der Zirkulation entfernen
- Sternzellen (StZ; **Ito-Zellen**): Kommen im Dissé-Raum vor und enthalten große Lipidtropfen. In diesen speichern sie das Vitamin A. Außerdem Produktion von Bindegewebsfasern, welche ebenfalls im Dissé-Raum liegen und die mechanische Verbindung zwischen dem Bindegewebe der Portalfelder und den Zentralvenen darstellen. Die Ito-Zellen produzieren bei gesteigerter Vitamin-A Zufuhr vermehrt Kollagen und werden so u.a. für die Leberzirrhose verantwortlich gemacht.

Gefäße und Nerven

Die Leber bildet ein doppeltes Kapillarnetz und unterscheidet sich somit von den anderen „normalen“ arteriovenösen Organen. Eines für das nährstoffreiche Blut aus der V. portae und eines für das sauerstoffreiche Blut aus der A. hepatica propria.

Blutzufuhr (über Leberpforte **Porta hepatis**)

- Portalvene **V. portae** (80%) → Sauerstoffarmes Blut aus dem Kapillarbett des GI-Trakts. In sie münden zuvor die V. splenica, V. mesenteria superior und inferior ein.
- Leberarterie **A. hepatica propria** (20%) -> Sauerstoffreich

Blutabfluss (direkt in die **V. cava inferior**)

- Vv. Centralis, die sich in den **Vv. Hepaticae** sammeln

Die Zweige der V. portae, A. hepatica propria und des ductus hepaticus verlaufen stets parallel (siehe Leberläppchen). Die Äste der V. hepatica dagegen alleine.

Galle

Wird von den Hepatozyten gebildet und enthält:

- Gallensäure
- Elektrolyte
- Cholesterin
- Bilirubin
- Steroidhormone
- Abfallprodukte (Medikamente)

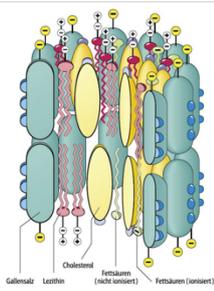
Gallenbildung:

Nach Aufnahme der Gallenbestandteile aus dem Blut durch zahlreiche Carrier in der Membran der Hepatozyten wird diese in die Canaliculi biliferi abgegeben. So entsteht etwa **0.7 Liter/Tag**.

Funktion der Galle:

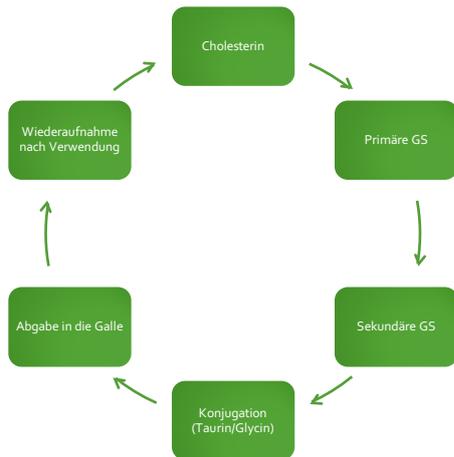
- Fettresorption im Dünndarm
- Ausscheidung von Cholesterin und Abfallprodukten (u.a. Bilirubin, siehe unten)

Mizellen



Cholesterin, Gallensalze und Lecithin werden zusammen in den **Mizellen** transportiert. Die Gallensalze werden in das Duodenumlumen abgegeben, die restlichen Bestandteile der Fettverdauung werden in die Dünndarmzellen aufgenommen und erfüllen hier ihre Funktion.

Gallensalz



Aus Cholesterin synthetisiert die Leber **primäre Gallensalze** (GS), welche mit Taurin oder Glycin **konjugiert** werden. Die primären GS werden mit den (aus dem Darm wieder aufgenommenen) sekundären GS in die Galle abgegeben und nach ihrer Verwendung bei der Fettverdauung wiederaufgenommen (**Enterohepatischer Kreislauf**). Der Gallensalzbestand des Körpers (2-4 g) würde ohne Wiederaufnahme nicht ausreichen, da täglich etwa 20-30g GS benötigt werden. Nur etwa 0.6 g/Tag verlassen den Körper über den Stuhl.

Gallengänge:

- In der ganzen Leber verteilt als kleine Canaliculus biliferus
- Diese verschalten sich an den Hering-Kanälchen
- Sammeln sich im Ductus hepaticus dexter bzw. sinister und führen dann in den **Ductus hepaticus communis** (etwa 4cm lang)
- Hier teilen sich die Gallenwege. Der eine Teil (**Ductus choledochus**, etwa 6cm lang) führt ins Duodenum, der andere (**Ductus cysticus**) in die Gallenblase

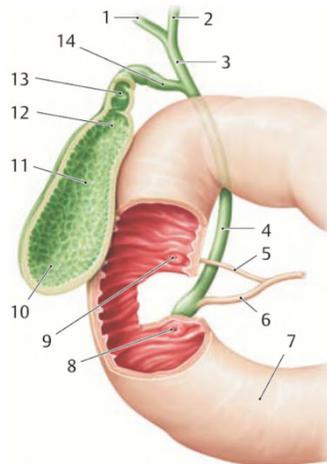


Abb. 14.22 Gallenblase und extrahepatische Gallenwege. Ansicht von ventral, Gallenblase und Duodenum eröffnet.

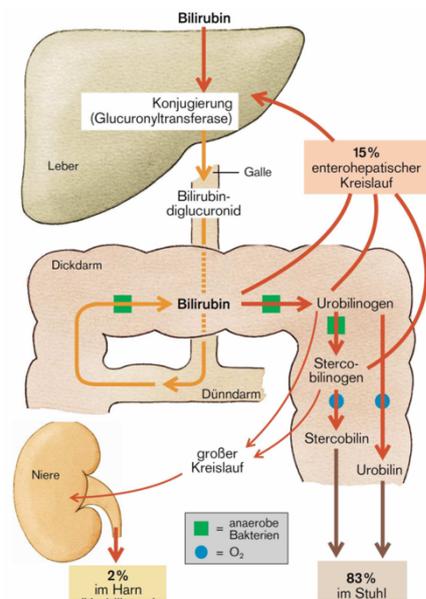
- 1 Ductus hepaticus dexter
- 2 Ductus hepaticus sinister
- 3 Ductus hepaticus communis
- 4 Ductus choledochus
- 5 Ductus pancreaticus accessorius
- 6 Ductus pancreaticus
- 7 Duodenum
- 8 Papilla duodeni major
- 9 Papilla duodeni minor
- 10 Vesica biliaris, Fundus
- 11 Vesica biliaris, Corpus
- 12 Vesica biliaris, Infundibulum
- 13 Vesica biliaris, Collum
- 14 Ductus cysticus

Bilirubin

Bilirubin (gelbliche Farbe) stammt zu etwa 85% aus dem **Abbau von Hämoglobin**, der Rest aus anderen abgebauten Hämproteinen. Das freie Bilirubin („**indirektes** Bilirubin“) ist hydrophob und wird für den Transport im Blut an **Albumin** gebunden (eins der wichtigsten Plasmaproteine). In der Leber wird Bilirubin durch die Glucuronyltransferase zum wasserlöslichen Bilirubinbisglucuronid („**direktes** Bilirubin“) konjugiert.

Die Ausscheidung von Bilirubin geschieht auf *zwei unterschiedlichen* Wegen (siehe Bild rechts):

- 99% durch die *Galle*: Bilirubin wird von der Leber mit der Galle in den Dünndarm sezerniert (200-250 mg/Tag). **Enterohepatischer Kreislauf**: Davon werden 15% wieder aufgenommen und zurück zur Leber geführt. Der Rest wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Das Bilirubin sorgt für die bräunliche **Farbe** des Stuhls.
- 1% durch die *Nieren*: Bilirubin gelangt von der Leber ins Blut und wird dann in der Niere im Urin ausgeschieden.



Normale Plasmakonzentration von Bilirubin: 1 mg/dl. Bei einem Anstieg dieses Wertes färben sich die Skleren und später die Haut gelb (Gelbsucht; Ikterus). Siehe „Krankheiten“.

Gallenblase

In der Gallenblase wird die Galle gespeichert und eingedickt (durch Entzug von Natrium und Wasser). Die Blasengalle (so wird die Galle genannt, wenn sie sich in der Gallenblase befindet) besitzt nur noch 10% des Volumens der Lebergalle.

Volumen: 70ml

Länge: 10cm

Form: Birnenform

Allein durch den Anblick von Essen (kephalischer Reiz) kontrahiert die glatte Gallenblasenmuskulatur und presst die Galle in den Ductus choledochus und somit ins Duodenum.

Krankheiten

Ikterus (Gelbsucht)

Kann drei verschiedene Ursachen haben:

- **Prähepatisch**: Durch **verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten** steigt die Bilirubinkonzentration im Blut an. Wird auch hämolytischer Ikterus genannt.
- **Intrahepatisch**: Transport und Konjugation sind aufgrund geschädigter Leberzellen (Gifte, Hepatitis) beeinträchtigt.
- **Posthepatisch**: Durch verlegte Gallenwege kommt es zum Gallenstau. Im Blut erhöhtes „direktes“ Bilirubin, zudem wird mehr Bilirubin über den Urin ausgeschieden (Braunfärbung im Urin). Da kein Bilirubin in den Darm gelangt entfällt die Braunfärbung des Stuhls.



Gallensteine (Cholelithiasis)

Zwei unterschiedliche Gallensteine:

- **Cholesterin**-Kristalle: Durch eine Änderung der Zusammensetzung der Mizellen *zugunsten von Cholesterin*, kommt es in der Gallenblase zu einer Ausfällung von Cholesterinkristallen. Sie können mehrere Zentimeter groß werden und machen den Großteil der Gallensteine aus.
- **Pigmentsteine**: Entstehen durch erhöhte Konzentration von unkonjugiertem Bilirubin (aufgrund von Leberschädigung, bspw. Leberzirrhose). Pigmentsteine kommen meist als „Gallengries“ vor, da sie deutlich kleiner sind als Cholesterinkristalle.



Folgen:

- **Verschluss** der Gallenwege (ductus cyticus oder choledochus) führt zu kolikartigen Schmerzen und Stauungsikterus/Pankreatitis (siehe „Pankreas“)
- **Entzündung** der Gallenblase
- Entstehung eines **Karzinoms** durch andauernde Entzündungsreaktion des Gallenblasenepithels
- Perforation (**Durchbruch**) der Gallenblase und Entleerung in Peritonealraum

Hepatitis

(= Leberentzündung). Bei der Hepatitis werden die **Hepatozyten zerstört**, meist ausgelöst durch die **Hepatitisviren A, B, C, D und E**. Aber auch Medikamente, Gifte oder eine Autoimmunerkrankung löst eine Hepatitis aus. Die verschiedenen Viren rufen alle ein ähnliches klinisches und morphologisches Bild hervorrufen: Übelkeit, Fieber, Ikterus, Appetitlosigkeit, Leberwerterhöhung und unterscheiden sich nur in der Schwere und Länge der Leberzellschädigung. Das Immunsystem bekämpft die Entzündung und es kommt zur Zerstörung der Hepatozyten (→ Gewebe wird **fibrös**). Dadurch werden Leberenzyme (Transaminasen) freigesetzt, welche klinisch als Indikator einer Hepatitis dienen. Bis hier ist es für den Patienten fast wie eine normale Immunreaktion. Doch durch die abgestorbenen Hepatozyten sinkt die Leberleistung, was sich längerfristig in Stoffwechselstörungen bemerkbar macht. Es fällt z.B. vermehrt Billirubin an, was zu einem **Ikterus** führt. Außerdem fühlen sich die Patienten **schlapp**, da der Glykogenstoffwechsel beeinträchtigt ist.

Sofern die Entzündung nicht folgenlos abheilt, wird das untergegangene Gewebe durch Narbengewebe ersetzt und es kommt zur Leberzirrhose → Chronische Hepatitis.

Viren	Typ	Ausbreitung	Erkrankung
Hep. A + E	RNA	Fäkal-oral	Reisekrankheit, Übertragung über kontaminiertes Wasser oder Nahrung.
Hep. B	DNA	Parenteral	Häufigste Form, in 90% der Fälle abheilen ohne Folgen.
Hep. C	RNA	Parenteral	Noch keine Impfung vorhanden, da RNA-Virus.
Hep. D	RNA	Parenteral	Kommt nur zusammen mit einer Hep. B Infektion zum Ausbruch.

Parenteral: Über Blut- und Schleimhautkontakt

Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das **Endstadium** schwerer entzündlicher, nekrotisierender, chronischer Leberschädigungen. Die normale Leberarchitektur ist nicht mehr vorhanden und das ursprüngliche Lebergewebe wurde durch **knotiges Bindegewebe** ersetzt. Auslösend sind meist chronische Gifte, vor allem Alkohol (50% der weltweiten Zirrhosen) oder eine **Virushepatitis** (20-40%).



Ätiologie	Morphologie	Häufigkeit (%)
Alkohol	Kleinknotig	60-70%
Hepatitis	Großknotig, Mischtyp	10-15%
Biliär	Kleinknotig	5-10%

Folgen der Leberzirrhose:

- **Portale Hypertension** (Bluthochdruck in der v. portae) entsteht durch Verengung der Lebergefäße aufgrund von fibrotischem Gewebe.
- Gerinnungsstörung: Verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren → Gefahr von Varizenblutung
- Hepatische Enzephalopathie: Durch die portale Hypertension suchen sich die Gefäße aus dem GI-Trakt andere Wege, welche nicht durch die Leber führen. Dadurch werden giftige Stoffe (wie Ammonium) nicht herausgefiltert und gelangen ins ZNS. Der Patient wirkt teilnahmslos, hat Gedächtnislücken und Tremor (Muskelzucken)
- Hepatozelluläres Karzinom: Siehe unten

Hepatozelluläres Karzinom

Ist der **häufigste maligne** Tumor der Leber und resultiert aus einer Hepatitis, Alkoholabusus, Toxinen oder Stoffwechselerkrankungen. Symptomatisch zeigt sich eventuelle ein Ikterus und eine AZ-Verschlechterung (Allgemeinzustand). Ein Karzinom geht bei 80-90% der Fälle aus einer **Leberzirrhose** hervor. 6 Monate Überlebenszeit bei großen Tumoren → Schlechte Prognose.

Alkoholtoxischer Leberschaden (Nice-to-know)

Nicht klausurrelevant!

Definition:

Der alkoholtoxische Leberschaden ist eine Schädigung der Leber, hervorgerufen von Alkoholabusus, die mit reversiblen Stadien beginnend in eine Leberzirrhose münden kann. In Deutschland sind über ein Drittel aller Leberschädigungen auf Alkohol zurückzuführen.

Ab welchen Mengen schadet Alkohol der Leber?

Abhängig von Gewicht, Geschlecht, Genetik, Ernährungszustand und eventuellen Vorerkrankungen. Im Allgemeinen:

- Mann: 40g/Tag (~ 800ml Bier)
- Frau: 20g/Tag (~ 200ml Rotwein)

Physiologie:

Alkoholabbau normalerweise hauptsächlich durch **Alkoholdehydrogenase**. Bei Alkoholabusus wird zunehmend das **MEOS** aktiviert (Mikrosomales ethanoxidierendes System). Dieses verbraucht mehr Sauerstoff für den Alkoholabbau und führt zur vermehrten Freisetzung stärker lebertoxischer Substanzen wie Acetaldehyd.

→ Akkumulation toxischer Metaboliten (Abbauprodukte) und Hypoxien (Sauerstoffmangel)

→ Verfettung der Leber

→ Leberzellnekrosen und Fibrose

Pathologie:

Verlauf	Symptome	Klinischer Befund
1. Fettleber	meist keine	Hepatomegalie (Lebervergrößerung)
2. Fettleberhepatitis	Übelkeit, Inappetenz, Schmerzen, Gewichtsverlust	erhöhte Leberenzyme, beginnende Fibrosierung
3. Fettleberzirrhose	zusätzlich Abgeschlagenheit, Libidoverlust, Druck im Oberbauch, Hautatrophie, weiße Nägel,...	Gerinnungsstörung, Portale Hypertension; siehe Leberzirrhose

Therapie: In den ersten beiden Stadien Verzicht auf Alkohol, die Schädigung ist noch rückbildungsfähig. Leberzirrhose ist irreversibel. Eine Lebertransplantation ist allerdings an die Bedingung einer mindestens halbjährigen Alkoholabstinenz gebunden!