

Herausgegeben von
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

PATHOLOGIE

Begründet von W. Remmele
3. Auflage

Leber, Gallenwege und Pankreas

Bandherausgeber
A. Tannapfel
G. Klöppel

A. Tannapfel, G. Klöppel (Hrsg.)

Pathologie

Leber, Gallenwege und Pankreas

Für weitere Bände des Gesamtwerks besuchen Sie

www.springer.com/series/10789

Herausgegeben von
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

Pathologie

Begründet von W. Remmele
Dritte Auflage

Leber, Gallenwege und Pankreas

Bandherausgeber
A. Tannapfel, G. Klöppel

 Springer

Werkherausgeber

Prof. em. Dr. Günter Klöppel

Institut für Pathologie
Konsultationszentrum für Pankreas-
und endokrine Tumore
Technische Universität München
München
guenter.kloeppe@tum.de

Prof. Dr. Hans H. Kreipe

Institut für Pathologie
Medizinische Hochschule Hannover
Hannover
kreipe.hans@mh-hannover.de

Prof. Dr. Wolfgang Remmele

ehem. Direktor des Instituts für Pathologie
Kliniken der Landeshauptstadt
Wiesbaden
remmelewwi@aol.com

Bandherausgeber

Prof. Andrea Tannapfel

Institut für Pathologie,
Deutsches Mesotheliomregister
Ruhr-Universität Bochum
Bochum
andrea.tannapfel@pathologie-bochum.de

Prof. em. Dr. Günter Klöppel

Institut für Pathologie
Konsultationszentrum für Pankreas-
und endokrine Tumore
Technische Universität München
München
guenter.kloeppe@tum.de

ISBN 978-3-642-04556-1 ISBN 978-3-642-04557-8 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-04557-8>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

Ursprünglich erschienen in 7 Bänden

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2020

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort der Werk- und Bandherausgeber

Der vorliegende Band zur Pathologie der Leber, der Gallenwege und des Pankreas in der dritten Auflage des Gesamtwerkes „Pathologie“ ist in allen Kapiteln hinsichtlich Inhalt, Text und Bebilderung neu gestaltet. Seit dem Erscheinen des letzten Bandes im Jahre 1997 ist es in der Pathologie wie in allen übrigen Disziplinen der Medizin zu einem gewaltigen Wissenszuwachs gekommen. Dies betrifft vor allem die Neoplasien, jedoch ist letztlich keine Erkrankung davon ausgenommen. Die Neuerungen, die für die Diagnostik wichtig sind, stehen im Vordergrund. Neben den aktuellen Klassifikationen und der neuen Terminologie sind dies die Immunhistochemie und diagnostisch wegweisenden immunhistochemischen und molekularpathologischen Befunde.

Unser Dank gilt den Autoren des vorliegenden Bandes. Wie immer bei solch einem von vielen Mitwirkenden getragenen Schriftwerk ist der Weg von der Konzeption bis zur Drucklegung langwierig und mühsam. Aneignung, sorgfältige textliche Auf- und Ausarbeitung und bildliche Präsentation des Datenmaterials zu den einzelnen Erkrankungen verlangen enorm viel Zeit, die zumeist dem normalen Tagesablauf nicht entnommen werden kann, sondern den so genannten Mußestunden entstammt. Dabei ist immer damit zu rechnen, dass Unvorhergesehenes und Dringliches sich dazwischenschiebt und alle Anstrengungen zum Stillstand bringt, die dann oft nur mit großer Mühe wieder aufgenommen werden können. Dies verlangt von den Beteiligten einen enthusiastischen und dauerhaften Willen und viel Geduld, damit am Ende alle Manuskripte in aktueller und gewünschter Form vorliegen und der Band „steht“. So lief es auch bei diesem Buch. Die ursprünglichen ehrgeizigen Terminvorgaben konnten nicht eingehalten werden und wer sie einhielt, musste erleben, dass seine Kapitel veraltet und einer Aktualisierung unterzogen werden mussten. Schließlich wurde aber in einer sehr konzentrierten letzten Arbeitsphase der Band zum Abschluss gebracht.

Zusätzlich zu den schreibenden Autorinnen und Autoren hatten daran zwei Personen ganz wesentlichen Anteil. An erster Stelle ist Frau Martha Berg vom Springer Verlag zu nennen, die mit ihrem großen, umsichtigen, fachlich kompetenten und immer wieder stimulierenden Engagement sich der vertraglichen, inhaltlichen und zusammenführenden Organisation des Bandes angenommen hat. Ebenfalls mit großem Einsatz hat Frau Dr. Berenike Flott-Rahmel, in der Pathologie in Bochum arbeitend, die Kapitel zu den Leber- und Gallenwegerkrankungen editorisch vorbereitet und zusammengestellt. Dafür möchten wir beiden einen ganz besonderen Dank aussprechen.

Ebenfalls danken möchten wir Frau Silvia Feuchter, der die einheitliche Textgestaltung und die Einrichtung des Index oblag. Im Springer Verlag danken wir Frau Ellen Blasig für ihre tatkräftige Mithilfe bei der Begleitung und Drucklegung des Bandes. Schließlich möchten wir Frau Gabriele Schröder unseren Dank aussprechen. Sie hat im Springer Verlag der Textbuchreihe „Pathologie“ eine sichere und feste Unterstützung gegeben, die solch ein langfristiges Unterfangen über die Zeit hinweg benötigt, um das gesetzte Ziel nach vielen Jahren zu erreichen.

Wir hoffen nun als Werk- und Bandherausgeber, dass es gelungen ist, wieder einen diagnostisch relevanten, pathogenetisch und klinisch-pathologisch informativen Band vorzulegen, der den qualitativen Vorgaben des Gesamtwerkes der „Pathologie“ in allen Belangen entspricht.

Andrea Tannapfel, Bochum
Günter Klöppel, München
Hans-Heinrich Kreipe, Hannover
Wolfgang Remmele, Wiesbaden

Im Winter 2019

Nachtrag zum Vorwort

Mit dem Erscheinen dieses Bandes wird die Textbuchreihe „Pathologie“ beendet, obwohl noch die Bände „Lunge und Pleura“ und „Herz und Gefäße“ ausstehen. Die Entscheidung, die Textbuchreihe vorzeitig zu beenden, ist uns nicht leicht gefallen. Im zurückliegenden Jahr zeichnete sich jedoch ab, dass ein zeitnahes Erscheinen der beiden fehlenden Bände nicht möglich sein wird, da die Lücken im Manuskriptbestand zu groß sind, um diese in vorgegebener Zeit und aktueller Form schließen zu können. Daher hat der Verlag zusammen mit den Werkherausgebern beschlossen, mit dem hier vorgelegten Band die dritte Auflage der Textbuchreihe des „Remmele“ abzuschließen. Wir danken am Ende dieses großen Unterfangens allen, die über die vielen Jahre hinweg zu den Bänden des „Remmele“ als Autoren, Bandherausgeber und Editoren beigetragen und die hohe Qualität der Lehrbücher gewährleistet haben.

Günter Klöppel, München
Hans-Heinrich Kreipe, Hannover
Wolfgang Remmele, Wiesbaden

Im Winter 2019

Kurzbiografien der Band-Herausgeber

Andrea Tannapfel, Professor Dr. med., ist Direktorin des Instituts für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum und des Deutschen Mesotheliomregisters. Ihr wissenschaftliches Interesse verfolgte sie nach ihrer Dissertation „Das duktales Adenokarzinom des Pankreas. Histologie, Immunhistochemie, Prognose“ weiter und zwar als Stipendiatin der DFG, während eines einjährigen Forschungsaufenthalts am Department of Pathology der University of Hiroshima in Japan. Nach dreijähriger Weiterbildung am Pathologischen Institut der Universität Erlangen wechselte sie ans Institut für Pathologie der Universität Leipzig, wo sie sich 2000 habilitierte und als C3-Professorin tätig war. Nach einem betriebswirtschaftlichen Zusatzstudium (MBA) übernahm sie die Leitung des Instituts für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum.

Ihre Arbeits- und Forschungsschwerpunkte liegen einerseits im Bereich diagnostischer Dienstleistungen und damit der Qualitätssicherung klinischer Medizin, andererseits in der Lehre und translationaler sowie Grundlagenforschung. Besondere fachliche Schwerpunkte sind hier im Bereich der Tumorpathologie, der Gastroenterologischen Pathologie und der Pathologie von Lungen- und Pleuratumoren zu sehen.

Frau Professor Tannapfel ist seit 2009 Sprecherin des DKG-zertifizierten Ruhr-Universität-Comprehensive Cancer Center (RUCCC).

Günter Klöppel, Professor Dr. med., ist Facharzt für Pathologie. Er ist Professor emeritus am Institut für Pathologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, und Konsulent für Pankreas- und endokrine Tumoren an der Technischen Universität München. Der Schwerpunkt von Günter Klöppels wissenschaftlichen Beiträgen liegt auf dem Gebiet der Pathologie des Pankreas und der neuroendokrinen Tumoren. Diese entstanden zu einem großen Teil am Institut für Pathologie der Universität Kiel, das er nach seinem Wechsel von Brüssel nach Kiel über 13 Jahre leitete. Nach seiner Emeritierung hat er seine diagnostischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten am Institut für Pathologie der Technischen Universität München fortgesetzt. Günter Klöppel hat zahlreiche wissenschaftliche Preise gewonnen und ist Mitglied der Deutschen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

Inhalt

I Leber		
1 Anatomie und Funktion der Leber	3	
<i>K. Zatloukal, M. Schwab, H. Denk</i>		
2 Fehlbildungen und Lebererkrankungen im Kindesalter	15	
<i>I. Tischoff</i>		
3 Vasculäre Erkrankungen und Durchblutungsstörungen	43	
<i>T. Longenrich, H. P. Dienes, P. Schirmacher</i>		
4 Hereditäre Lebererkrankungen	63	
<i>C. Lackner, A. S. Knisely</i>		
5 Medikamentös-toxischer Leberschaden (DILI)	117	
<i>L. Terracciano, S. Stadlmann, L. Tornillo</i>		
6 Alkoholische Lebererkrankungen (ALD)	159	
<i>C. Lackner</i>		
7 Akute und chronische Hepatitis	187	
<i>H. P. Dienes, U. Drebbler</i>		
8 Autoimmunhepatitis (AIH)¹	255	
<i>L. Terracciano, M. Schlageter</i>		
9 Intrahepatische Gallenwegserkrankungen	275	
<i>M. Evert</i>		
10 Leberzirrhose und deren Komplikationen	345	
<i>C. Engelmann, A. Böhlig, T. Berg</i>		
11 Tumoren der Leber	377	
<i>A. Tannapfel</i>		
12 Leber und Schwangerschaft	429	
<i>F. Lammert</i>		
13 Lebertransplantation	437	
<i>C. Lackner, S. G. Hübscher</i>		
II Gallenblase, extrahepatische Gallenwege und Vater-Papille		
14 Anatomie, Funktion und tumorartige Läsionen	501	
<i>A. M. Schlitter, W. Remmele</i>		
15 Stoffwechselstörungen, Kreislaufstörungen, Störungen der Motorik, traumatische Veränderungen und Fremdkörper	519	
<i>I. Tischoff, A. Tannapfel, C. Wittekind</i>		

16 Entzündungen und Cholelithiasis	531	21 Hereditäre Pankreaserkrankungen	651
<i>I. Tischoff, A. Tannapfel, C. Wittekind</i>		<i>G. Klöppel</i>	
17 Tumoren der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge ..	565	22 Pankreatitis	659
<i>I. Tischoff, A. Tannapfel, C. Wittekind</i>		<i>G. Klöppel, J. Lüttges, B. Sipos</i>	
18 Ampulla Vateri	609	23 Sekundäre, tumorartige, zystische und transplantationsbedingte Pankreasveränderungen	691
<i>I. Tischoff, C. Wittekind, A. Tannapfel</i>		<i>K. Tiemann, G. Klöppel</i>	
III Exokrines Pankreas		24 Solide und zystische nichtendokrine Tumoren des Pankreas	707
19 Anatomie, Funktion und Diagnostik ...	631	<i>G. Klöppel, I. Esposito, A. Kasajima, B. Konukiewicz, J. Lüttges, B. Sipos</i>	
<i>A. M. Schlitter, G. Klöppel</i>		Stichwortverzeichnis	775
20 Fehlbildungen	643		
<i>A. M. Schlitter, G. Klöppel</i>			

Herausgeber- und Autorenverzeichnis

Werk-Herausgeber

Prof. em. Dr. Günter Klöppel

Institut für Pathologie
Konsultationszentrum für Pankreas-
und endokrine Tumoren
Technische Universität München
Trogerstraße 18
81675 München
guenter.kloepfel@tum.de

Prof. Dr. Hans H. Kreipe

Institut für Pathologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
kreipe.hans@mh-hannover.de

Prof. Dr. Wolfgang Remmele

Ehem. Direktor des Instituts für Pathologie
Kliniken der Landeshauptstadt
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden
remmelewwi@aol.com

Band-Herausgeber

Prof. Dr. Andrea Tannapfel

Institut für Pathologie
Ruhr-Universität Bochum
Deutsches Mesotheliomregister
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
andrea.tannapfel@pathologie-bochum.de

Prof. em. Dr. Günter Klöppel

Institut für Pathologie
Konsultationszentrum für Pankreas-
und endokrine Tumoren
Technische Universität München
Trogerstraße 18
81675 München
guenter.kloepfel@tum.de

Autoren

Prof. Dr. Thomas Berg

Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
und Rheumatologie
Sektion Hepatologie
Universitätsmedizin Leipzig
Liebigstraße 18
04103 Leipzig
thomas.berg@medizin.uni-leipzig.de

Dr. Albrecht Böhlig

Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
und Rheumatologie
Sektion Hepatologie
Universitätsmedizin Leipzig
Liebigstraße 18
04103 Leipzig
albrecht.boehlig@medizin.uni-leipzig.de

Univ. Prof. Dr. Helmut Denk

Diagnostik & Forschungs- (D&F)
Institut für Pathologie
Medizinische Universität Graz
MED CAMPUS Graz
Neue Stiftingtalstraße 6
8010 Graz
Österreich
helmut.denk@medunigraz.at

Prof. Dr. Hans Peter Dienes

Institut für klinische Pathologie der Medizinischen
Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich
hans.dienes@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Uta Drebber

Institut für Pathologie der Universität Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
uta.drebber@uk-koeln.de

Dr. Cornelius Engelmann

Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
und Rheumatologie
Sektion Hepatologie
Universitätsmedizin Leipzig
Liebigstraße 18
04103 Leipzig
cornelius.engelmann@medizin.uni-leipzig.de

Univ. Prof. Dr. Irene Esposito

Institut für Pathologie
Heinrich-Heine-Universität und
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
irene.esposito@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. Matthias Evert

Institut für Pathologie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 1
93053 Regensburg
Matthias.Evert@ukr.de

Prof. Dr. Stefan G. Huebscher

Leith Professor and Professor of Hepatic Pathology
University of Birmingham
Department of Cellular Pathology, Level-1
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham B15 2WB
United Kingdom
s.g.hubscher@bham.ac.uk

Dr. Atsuko Kasajima

Institut für Pathologie
Technische Universität München
Trogerstraße 18
81675 München
atsuko.kasajima@tum.de

Prof. em. Dr. Günter Klöppel

Institut für Pathologie
Konsultationszentrum für Pankreas-
und endokrine Tumoren
Technische Universität München
Trogerstraße 18
81675 München
guenter.kloepfel@tum.de

Dr. Alexander S. Knisely

Diagnostik & Forschungs- (D&F)
Institut für Pathologie
Medizinische Universität Graz
MED CAMPUS Graz
Neue Stiftingtalstraße 6
8010 Graz
Österreich
asknisely@gmail.com

Dr. Björn Konukiewitz

Institut für Pathologie
Technische Universität München
Trogerstraße 18
81675 München
b.konukiewitz@tum.de

Univ. Prof. Dr. Carolin Lackner

Diagnostik & Forschungs- (D&F)
Institut für Pathologie
Medizinische Universität Graz
MED CAMPUS Graz
Neue Stiftingtalstraße 6
8010 Graz
Österreich
karoline.lackner@medunigraz.at

Prof. Dr. Frank Lammert

Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg
frank.lammert@uks.eu

Prof. Dr. Thomas Longerich

Abt. Allgemeine Pathologie
Pathologisches Institut
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224
69120 Heidelberg
thomas.longerich@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Jutta Lüttges

Friedrich-Voss-Ufer 10
24159 Kiel
jluettges@gmx.de

Prof. Dr. Wolfgang Remmele

Ehem. Direktor des Instituts für Pathologie
Kliniken der Landeshauptstadt
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden
remmelewwi@aol.com

Prof. Dr. Peter Schirmacher

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224
69120 Heidelberg
peter.schirmacher@med.uni-heidelberg.de

Dr. Manuel Schlageter

Institut für Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstraße 40
4031 Basel
Schweiz
manuel.schlageter@viollier.ch

Priv.-Doz. Dr. Anna Melissa Schlitter

Institut für Pathologie
Technische Universität München
Trogerstraße 18
81675 München
melissa.schlitter@tum.de

Prof. Dr. Matthias Schwab

Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut
für klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112
70376 Stuttgart
matthias.schwab@ikp-stuttgart.de

Prof. Dr. Bence Sipos

Institut für Allgemeine Pathologie
Universitätsklinikum Tübingen
Liebermeisterstraße 8
72076 Tübingen
bence.sipos@med.uni-tuebingen.de

Priv.-Doz. Dr. Sylvia Stadlmann

Institut für Pathologie
Kantonsspital Baden
Im Ergel 1
5404 Baden
Schweiz
sylvia.stadlmann@ksb.ch

Prof. Dr. Andrea Tannapfel

Institut für Pathologie
Ruhr-Universität Bochum
Deutsches Mesotheliomregister
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
andrea.tannapfel@pathologie-bochum.de

Prof. Dr. Luigi Terracciano

Institut für Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstraße 40
4003 Basel
Schweiz
luigi.terracciano@usb.ch

Prof. Dr. Katharina Tiemann

Institut für Hämatopathologie
Fangdieckstraße 75a
22547 Hamburg
ktiemann@pathologie-hh.de

Dr. Iris Tischoff

Institut für Pathologie
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
iris.tischoff@rub.de

Prof. Dr. Luigi Tornillo

Gilab AG
Lettenweg 118
4123 Allschwil
Schweiz
luigi.tornillo@gilab.ch

Prof. Dr. Christian Wittekind

Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 26
04103 Leipzig
wittc@medizin.uni-leipzig.de

Univ. Prof. Dr. Kurt Zatloukal

Diagnostik & Forschungs- (D&F)
Institut für Pathologie
Medizinische Universität Graz
MED CAMPUS Graz
Neue Stiftingtalstraße 6
8010 Graz
Österreich
kurt.zatloukal@medunigraz.at

Abkürzungsverzeichnis

AAT	Alpha-Antitrypsin	ASH	alkoholische Steatohepatitis
ABC	ATP-Binding Cassette	ASC	autoimmune sclerosing cholangitis (overlap syndrome)
AC	Azinuszellkarzinom	ASGPR	Asialoglycoprotein-Rezeptor
AChE	Acetylcholinesterase	AST	Aspartat-Aminotransferase
ACLF	acute and chronic liver failure	ATP	Adenosintriphosphat
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon	BASM	biliäre Atresie-Milzfehlbildungs-Syndrom
ADH	Alkoholdehydrogenase	BiLN	biliäre intraepitheliale Neoplasie
ACP	alkoholische chronische Pankreatitis	BMP	bone morphogenic protein
AFAP	Attenuierte adenomatöse Polyposis coli	BRAF	rapidly accelerated fibrosarcoma gene
AFB1	Aflatoxin B1	BRCA	breast cancer gene
AFD	alcoholic foamy degeneration	BRIC	benigne rekurrende intrahepatische Cholestase
AFL	alkoholische Fettleber	BSEP	bile salt export pump
AFP	Alpha-Fetoprotein	C3b	complement component 3bh
AIC	Autoimmuncholangitis	CA125	cancer antigen 125
AIDS	acquired immune deficiency syndrome	CAH	chronisch aktive Hepatitis
AIH	Autoimmunhepatitis	CALD	Caldesmon
AIP	Autoimmunpankreatitis	CASH	Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis
AIRE-1	autoimmunregulator type 1	CASS	Chemotherapie-assoziierte Steatose
AJPBD	anomalous junction of the pancreatico-biliary duct	CCC	cholangiozelluläres Karzinom
AKI	acute kidney injury	ccc-DNA	covalently closed circular-DNA
AKIN	Acute Kidney Injury Network	CCK	Cholezystokinin
ALD	alcoholic liver disease	CCL4	Tetrachlorkohlenstoff
ALDH2	Aldehyddehydrogenase	CD	cluster of differentiation
ALT	Alaninaminotransferase	CDX2	caudal type homeobox 2 gene
ALK	anaplastic lymphoma kinase	CEA	karzinoembryonales Antigen
ALK-1	activin-like kinase receptor type 1	CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
AMA	antimitochondriales Antigen	CH	chronische Hepatitis
AML	akute myeloische Leukämie	CHES5	clinical hepatic encephalopathy
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase	CHF	staging scale
ANA	antinukleäre Antikörper	CIMP	kongenitale hepatische Fibrose
ANCA	antineutrophil cytoplasmic autoantibodies	CIS	„CpG island methylation pathway“ (Promotormethylierung)
AOS	autoimmune overlap syndrome	CKK	Carcinoma in situ
APC	Adenomatosis polyposis coli	CLIP	Cholezystokinin
ARPKD	autosomal-rezessive polyzystische Nierenkrankheit (kidney disease)	CMV	cancer of the liver
ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenkrankheit (kidney disease)	COX2	Italian Program
APECED	autoimmune Polyendokrinopathie, Candidiasis und ektodermale Dystrophie	CP	Zytomegalievirus (auch ZMV)
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter		Cyclooxygenase-2
			central perivenulitis

CP	chronische Pankreatitis	GO	Gemtuzumab-Ozogamizin
CPA	collagen proportionate area	GSH	Glutathion
CK	Zytokeratin	GST	Glutathion-S-Transferase
CT	Computertomographie	GSTT1	Glutathion-S-Transferase-T1
CYP	Cytochrom-P	GvHD	Graft-versus-host-Erkrankung
DAA	direct antiviral agents	HAT	hepatic artery thrombosis
DAIH	De-novo-Autoimmunhepatitis	HBV/HCV	Hepatitis-B/C-Virus
DALYs	disability-adjusted life years	HCC	hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
DAMP	damage-associated molecular pattern	HCC/CC	kombiniertes hepatozelluläres/Cholangiokarzinom
DES	Desmin	HCG	humanes Choriongonadotropin
DIG	disseminierte intravasale Gerinnung	HCP	hereditäre chronische Pankreatitis
DILI	drug-induced liver injury	HDL	high-density lipoprotein
DKZ	Drüsenkörperzyste	HDS	herbal and dietary supplements
DLAC	diffuse lymphoplasmazelluläre Cholezystitis	HELLP	Hypertension + Elevated Liver enzymes + Low Platelets
DNA	Desoxyribonukleinsäure	HEP PAR1	Hepatozyten-Antikörper
DNH	diffuse noduläre Hyperplasie	HER2	human epidermal growth factor receptor 2
DR	Disse'scher Raum	HESA	hepatic encephalopathy scaling algorithm
DrAIH	drug-induced autoimmune hepatitis	HET	epitheloides Hämangioendotheliom
EBER	EBV-encoded-RNA	HFE	Hämochromatose (Gen)
EBV	Epstein-Barr-Virus	HGF	hepatocyte growth factor
ECD	extended criteria donors	HHT	hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
E. coli	Escherichia coli	HHV	humanes Herpesvirus
EGFR	epidermal growth factor receptor	HHV8	humanes Herpesvirus 8
EHBA	extrahepatische biliäre Atresie	HIV	humanes Immundefizienzvirus
EHE	epitheloides Hämangioendotheliom	HLA	Histokompatibilitätsantigen
EM	Elektronenmikroskopie	HLA-DR	HLA-gene-locus related
EMA	epitheliales Membran-Antigen	HMB45	human melanoma black 45
ENG	Endoglin-Gen	HMG	High-Mobility-Group-Protein
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule	HND	hypoplastische neuronale Dysganglionose
ER	Östrogenrezeptor	HNF1A	hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A
ERBB2	erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2	HNPCC	hereditäres nichtpolypöses Kolorektalkarzinomsyndrom
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie	HPA	hepatozelluläre Adenome
ESBL	extended-spectrum Beta-Lactamasen	HPF	high power field
ET1	Endothelin-1	HPP	hyperplastische Polyposis (jetzt: serratierte Polyposis)
EUS-FNA	endoskopische Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration	HPV	humanes Papillomavirus
FACS	fluorescence activated cell sorting	HSC	hepatic stellate cells
FADH	Flavin-Adenin-Dinukleotid	HSV	Herpes-simplex-Virus
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis	HVMCP	hepatische vaskuläre Malformation mit kapillärer Proliferation
FCH	fibrosierende cholestatische Hepatitis	IAC	IgG4-assoziierte Cholangitis
FGF	fibroblast growth factor	ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
FIC	familial intrahepatic cholestasis	ICC	intrahepatisches Cholangiokarzinom
FMNH	Flavinmononucleotid	ICDO	International Classification of Diseases for Oncology
FNA	Feinnadelaspiration	ICG-Test	Indocyaningrün-Retentionstest
FNH	fokale noduläre Hyperplasie	ICP	isolated central perivenulitis
FPC	familiäres Pankreaskarzinom	IEL	intraepitheliale Lymphozyten
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor		
GEP-NEN	gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien		
GERD	gastroesophageal reflux disease		
GGA	Gallengangsatresie		
γ-GT	γ-Glutamyltransferase		
GLUT1	Glukosetransporter-Protein		

IEN	intraepitheliale Neoplasie	MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
Ig	Immunoglobulin	MRT	Magnetresonanztomographie
IGF	insulin-like growth factor	MSH	Mismatch-Reparatur-Gene (MMR-Gene)
IGFII	Insulin-like growth factor 2	MSI	Mikrosatelliteninstabilität, hoch (MSI-H), niedrig (MSI-L)
IgG4	Immunglobulin G4	MUC	Muzinprotein
IgG4-RD	IgG4-Related disease (assoziierte Erkrankung)	NADP	Nicotinamadenindinukleotidphosphat
IHC	Immunhistochemie	NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease (nichtalkoholische Fettlebererkrankung)
IL	Interleukin	NAPQI	N-acetyl-p-Benzoquinonimin
ISH	In-situ-Hybridisierung	NAS	NAFLD-Aktivitäts-Score
INH	idiopathische neonatale Hepatitis	NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
IOPN	intraduktale onkozytäre papilläre Neoplasie	NCAM	neural cell adhesion molecule
IPF	initial poor function	NEC	neuroendokrines Karzinom
IPMN	intraduktaler papillärer muzinöser Tumor	NEN	neuroendokrine Neoplasie
IPN	intraduktale papilläre Neoplasie	NET	neuroendokriner Tumor
ITBL	ischemic-type biliary lesion	NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
ITPN	intraduktale tubulopapilläre Neoplasie	NF	Neurofibromatose
JAK-STAT	Januskinase-Signal Transducers and Activators of Transcription	NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
JNK	Janus-Kinase-Signalweg	NK	natürliche Killerzellen
K	(Zyto)Keratin	NO	Stickstoffmonoxid
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	NOS	not otherwise specified
LCA	leucocyte-common antigen	NRH	nodulär regenerative Hyperplasie
LDH	Laktatdehydrogenase	NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
LDL	low-density lipoprotein	NSE	neuronspezifische Enolase
L-FABP	liver-type fatty acid-binding protein	NTCP	Natrium-Taurocholate Co-transporting Polypeptide
LiMAx-Test	maximum liver function capacity	OATP	Organic-anion-transporting Polypeptide
LKM	Leber- und Nierenmikrosom	PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
LMA	leberspezifisches Membranantigen	PDAC	pankreatisches duktales Adenokarzinom
LOH	loss of heterozygosity	PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor
LPAC	low phospholipid-associated cholelithiasis	PAMP	pathogenaktivierte molekulare Muster
LPS	Lipopolysaccharide	PanNEN	pankreatische neuroendokrine Neoplasie
LSP	leberspezifisches Protein	PAS	periodic-acid-Schiff (Färbung)
LT	Lebertransplantation	PB	Pankreatoblastom
LXR	Liver-X-Rezeptor	PBC	primäre biliäre Cholangitis
MAP	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen	PCR	polymerase chain reaction
MANEC	mixed adenoneuroendocrine carcinoma	PDF	primary graft dysfunction
MDB	„Mallory-Denk bodies“, Mallory-Denk-Körper	PDGF	platelet derived growth factor
MCN	muzinös-zystische Neoplasie	PEI	perkutane Ethanolinjektion
MDR	multi-drug resistance	PFIC	progressive familiäre intrahepatische Cholestase
MELD	model end stage liver disease	PHP	portale Hyperperfusion
MEN	multiple endocrine Neoplasie	PICD	Parazentese-assoziierte zirkulatorische Dysfunktion
MFH	malignes fibröses Histiozytom	PJ	Peutz-Jeghers-Syndrom
MHC	major histocompatibility complex	PKHD	polycystic kidney and hepatic disease
MIF	macrophage migration inhibitory factor	PNET	primitiver neuroendokriner Tumor
MiNEN	gemischt neuroendokrine/nichtneuroendokrine Neoplasie	POLG	Polymerase-Gamma
MRPC	Magnetresonanztomographie	PP	Pseudomyxoma peritonei
MRI	magnetic resonance imaging	PP	pankreatisches Polypeptid
		PPAR- γ	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

PR	Progesteronrezeptor	SOD	Sphincter-Oddi-Dysfunktion
PRI	preservation/reperfusion injury	SOS	sinusoidales Obstruktionssyndrom
PSC	primär sklerosierende Cholangitis	SOV	singuläre organbezogene Vaskulitis
PSVS	kongenitale portosystemische venöse Shunts	SPN	solid pseudopapilläre Neoplasie
PTEN	phosphatase and tensin homolog	SSW	Schwangerschaftswoche
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disease	SREP-1c	sterol regulatory element binding protein 1c
PV	Portalvene	SV	systemische Vaskulitis
PVT	portal vein thrombosis	SYN	Synaptophysin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	TAE	transarterielle Embolisation
RAI	rejection activity index	TACE	transarterielle Chemoembolisation
RA-Sinus	Rokitansky-Aschoff-Sinus	TGF- α	transforming growth factor- α
RFTA	Radiofrequenzthermoablation	TGF- β	transformierender Wachstumsfaktor β
RIA	Radioimmunoassay	TGF- β -R	transforming growth factor- β -Rezeptor
RMS	hepatobiliäre Rhabdomyosarkom	TLR	toll-like receptor
RNA	Ribonukleinsäure	TP53	Tumorsuppressor-Gen P 53
ROS	reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffverbindungen)	TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
SBP	spontanbakterielle Peritonitis	TNM	T = Tumor, N = Nodus (Lymphknoten), M = Metastasen
SCN	serös zystische Neoplasie	TTF-1	thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
SEER	Surveillance-Epidemiology-and-End-Resultate	UDCA	Ursodesoxycholsäure
SP	serratierte (hyperplastische) Polyposis	UICC	Union Internationale contre le Cancer
SEC	sinusoidale endotheliale Zelle	UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
SER	smooth (glattes) endoplasmatisches Retikulum	VBDS	vanishing bile duct syndrome
SFSS	Small-for-size-Syndrom	VLD	very-low-density
SFT	solitärer fibröser Tumor	VLDL	very low density lipoprotein
SIRS	systemisch inflammatorisches Response-Syndrom	VEGF	vasoendothelial growth factor
SLA	soluble liver antigen	VHL	von-Hippel-Lindau-Syndrom
SMA	serös-mikrozystisches Adenom	VOD	venookklusive Erkrankung
SMA	smooth muscle antibody	VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
SOD	Superoxid-Dismutase	VZV	Varizellen-Zoster-Virus
		WHO	World Health Organization
		WT1	Wilms-Tumorsuppressor-Gen

Leber

1	Anatomie und Funktion der Leber	3	7	Akute und chronische Hepatitis	187
	<i>K. Zatloukal, M. Schwab, H. Denk</i>			<i>H. P. Dienes, U. Drebber</i>	
2	Fehlbildungen und Lebererkrankungen im Kindesalter	15	8	Autoimmunhepatitis (AIH) ¹	255
	<i>I. Tischoff</i>			<i>L. Terracciano, M. Schlageter</i>	
3	Vaskuläre Erkrankungen und Durchblutungsstörungen	43	9	Intrahepatische Gallenwegserkrankungen	275
	<i>T. Longerich, H. P. Dienes, P. Schirmacher</i>			<i>M. Evert</i>	
4	Hereditäre Lebererkrankungen	63	10	Leberzirrhose und deren Komplikationen	345
	<i>C. Lackner, A. S. Knisely</i>			<i>C. Engelmann, A. Böhlig, T. Berg</i>	
5	Medikamentös-toxischer Leberschaden (DILI)	117	11	Tumoren der Leber	377
	<i>L. Terracciano, S. Stadlmann, L. Tornillo</i>			<i>A. Tannapfel</i>	
6	Alkoholische Lebererkrankungen (ALD)	159	12	Leber und Schwangerschaft	429
	<i>C. Lackner</i>			<i>F. Lammert</i>	
			13	Lebertransplantation	437
				<i>C. Lackner, S. G. Hübscher</i>	

K. Zatloukal, M. Schwab, H. Denk



Inhalt

Anatomische und strukturelle Grundlagen	4	<i>Vorläuferzellen (Progenitorzellen)</i> <i>von Hepatozyten und Cholangiozyten</i>	8
Galleableitendes System	4	<i>Endothelzellen</i>	8
Blutgefäßsystem der Leber	4	<i>Sternzellen</i>	8
<i>Pfortader (Vena portae)</i>	4	<i>Kupffer-Zellen</i>	9
<i>Arteria hepatica</i>	4	<i>Leberassoziierte Lymphozyten</i>	9
<i>Sinusoide</i>	4	Embryonalentwicklung der Leber	9
<i>Lebervenen</i>	5	Leberfunktion	9
<i>Zirkulatorisch-funktionelle Grundkonzepte</i>	5	Aminosäure- und Proteinstoffwechsel	10
Lymphgefäße	6	Kohlenhydratstoffwechsel	10
Innervation	6	Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel	10
Extrazelluläre Matrix	6	Gallensäuren	11
Zelluläre Komponenten	6	Galleproduktion und Gallefluss	11
<i>Hepatozyten</i>	6	Biotransformation	11
<i>Cholangiozyten</i>	8	Literatur	12

Anatomische und strukturelle Grundlagen

Die Leber ist mit einem Gewicht zwischen 1300–1700 g (entsprechend 2–5 % des Körpergewichts) das größte viszerale Organ des Menschen.

Aus klinischer Sicht bewährt sich eine Unterteilung in Segmente, die durch die variable Blutversorgung über die Pfortaderäste vorgegeben sind (Abb. 1.1).

Mikroskopisch besteht das Leberparenchym aus anastomosierenden, eine Zellschicht dicken Leberzellplatten mit dazwischenliegenden Sinusoiden. Die Portalfelder werden von einer aus Hepatozyten bestehenden und von Blutgefäßen durchsetzten parenchymatösen Grenzplatte umschieden. Sie enthalten, in Bindegewebe eingebettet, je durchschnittlich zwei Arterien, einen größeren Portalvenenast und zwei Gallengänge [30].

Galleableitendes System

Der Kanal von Hering entspricht der anatomischen Verbindung zwischen dem kanalikulären und dem extralobulären galleableitenden System. Er wird zum Teil von Hepatozyten, zum Teil von Cholangiozyten ausgekleidet und variiert in seiner Ausdehnung [29]. Der weitere Galleabfluss erfolgt über Duktuli (Cholangiolen), interlobuläre und septale Gallengänge (Abb. 1.2). Die größeren Gallengänge vereinigen sich zu den hilären Gal-

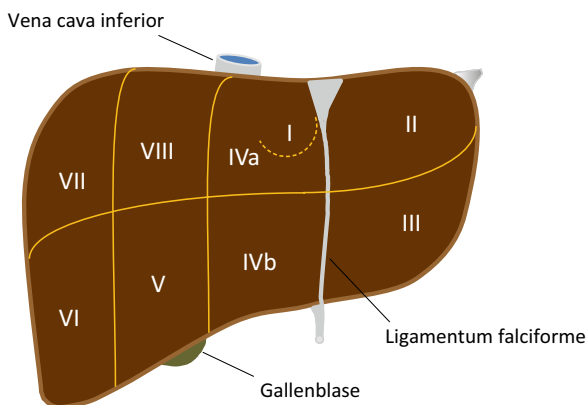


Abb. 1.1 Lebersegmente nach Claude Couinaud. *Linker Leberlappen:* Segment I – Lobus caudatus, Segment II – kranialer Teil des Segmentum laterale, Segment III – kaudaler Teil des Segmentum laterale, Segment IV – Lobus quadratus, Segment IVa – kranialer Teil, Segment IVb – kaudaler Teil. *Rechter Leberlappen:* Segment V – kaudaler Teil des Segmentum anterius, Segment VI – kaudaler Teil des Segmentum posterius, Segment VII – kranialer Teil des Segmentum posterius, Segment VIII – kranialer Teil des Segmentum anterius

lengängen, die im Bereich der Leberpforte den Ductus hepaticus communis bilden. Sie werden von peribiliären Drüsen, die seromuköse Flüssigkeit und IgA sezernieren, umgeben. Im Ligamentum hepatoduodenale entsteht durch Vereinigung des Ductus hepaticus communis mit dem Ductus cysticus der Ductus choledochus, der an der Papilla Vateri in das Duodenum mündet. In der Gallenblase wird die Gallenflüssigkeit modifiziert und konzentriert.

Blutgefäßsystem der Leber

Das Blutgefäßsystem macht ca. 22 % der Lebermasse aus. Der Blutfluss durch die Leber des erwachsenen Menschen beträgt 1500–2000 ml/min. Etwa 75 % des hepatischen Blutflusses entstammen der Pfortader, der Rest der A. hepatica [12, 30].

Pfortader (Vena portae)

Das afferente Pfortaderblut (Blutdruck 6–10 mmHg) aus dem Gastrointestinaltrakt und der Milz ist sauerstoffarm, aber mit Nährstoffen, Wachstumsfaktoren, viszeral generierten Hormonen, aber auch Toxinen angereichert. Das intrahepatische Pfortadersystem besteht aus interlobulären, segmentalen, interlobulären Ästen, präterminalen sowie terminalen Venolen und deren Seitenästen, die das Blut in die Sinusoide abgeben.

Arteria hepatica

Die A. hepatica ist für die Sauerstoffversorgung und die Regulation des Blutflusses verantwortlich. Ihre Äste begleiten intrahepatisch die Portalvenenäste und interlobulären Gallengänge und bilden den peribiliären Plexus, der die intrahepatischen Gallengänge versorgt. Efferente Äste des peribiliären Plexus münden in Portalvenen und Sinusoide (intrahepatisches Portalsystem).

Sinusoide

Die Sinusoide zeigen variable Durchmesser von 10–30 µm und enthalten in ihrer Wand Endothelzellen, Kupfer-Zellen, Sternzellen und leberassoziierte Lymphozyten [6, 27, 30].

Die Regulation des Blutflusses erfolgt sowohl über Einfluss und Ausfluss als auch auf der Höhe der Sinusoide.

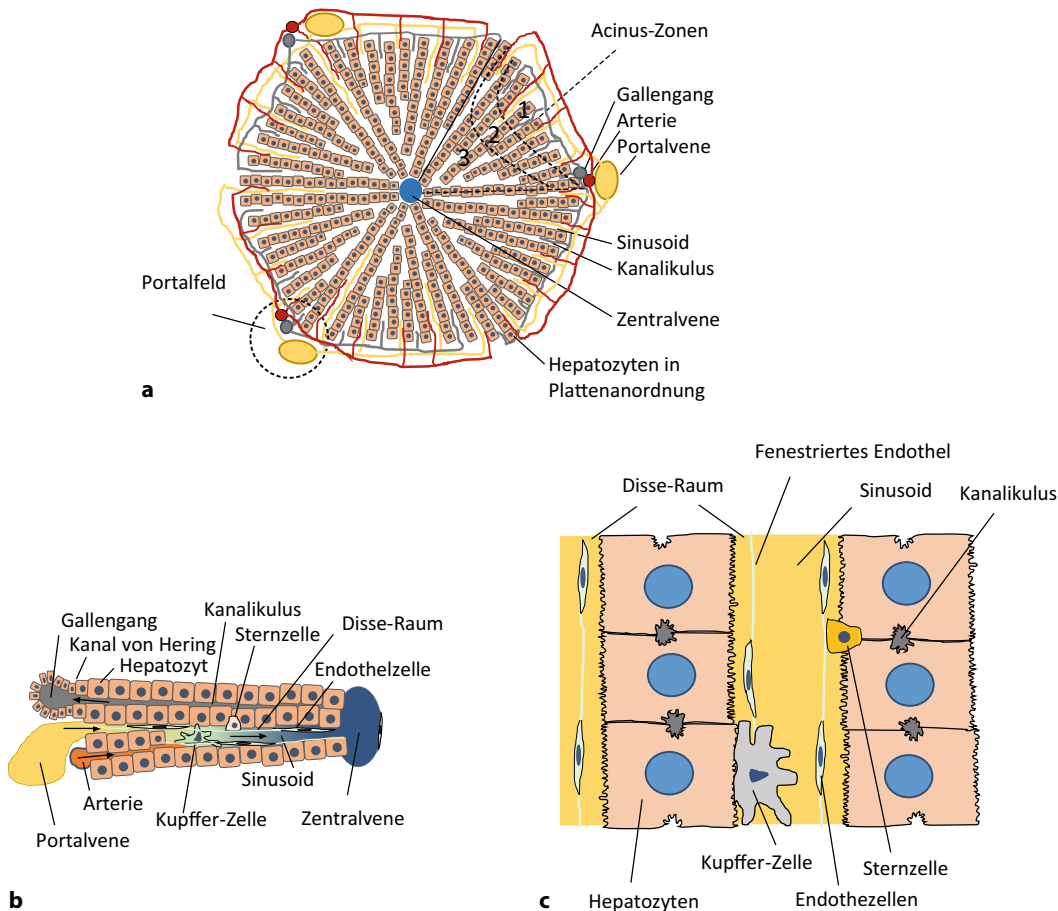


Abb. 1.2 a–c Architektur der Leber. **a** Überblick über Leberläppchenarchitektur und Leberazinuszonen. **b** Schematische Darstellung

des Blut- und Galleflusses. **c** Detailliertere Darstellung der Sinusoidstruktur mit Sinusoidalzellen und Trennung von Blut- und Gallefluss

Die Endothelzellen verändern unter Einfluss vasoaktiver Substanzen das sinusoidale Lumen. Kupfer-Zellen und Sternzellen (in ihrer Funktion als Perizyten) sind ebenfalls an der Regulation des sinusoidalen Blutflusses beteiligt.

Der Disse'sche Raum (DR) liegt zwischen der Sinusoidwand und der sinusoidalen Oberfläche der Hepatozyten. Er enthält lockere extrazelluläre Matrix, Mikrovilli der Leberzellen sowie Sternzellen. Durch das Fehlen einer Basalmembran und über endotheliale Fenestrae (150–175 nm Durchmesser) wird der Stoffaustausch zwischen Hepatozyten und Sinusoidalblut begünstigt. Lösliche Substanzen treten in den DR ein und kommen in direkten Kontakt mit Hepatozyten und Sternzellen, während größere Partikel (z. B. Chylomikronen) zurückgehalten werden. Chylomikronen gelangen erst nach Degradation durch endotheliale Lipoproteinlipase in den DR. Pathologische Prozesse können zu einer „Kapillarisierung“ der Sinusoide mit Verlust der Fenestrierung der Endothelzellen und Entwicklung einer Basalmembran führen.

Lebervenen

Die Lebervenen beginnen als Zentralvenen (= terminale hepatische Venen) und gehen über Sublobularvenen in dünnwandige, im Lebergewebe liegende größere Venen über, die an der hinteren Oberfläche des rechten und linken Leberlappens austreten und in die V. cava inferior münden. Die 8–10 Venen des Lobus caudatus erreichen im Bereich der Fossa venae cavae die V. cava inferior.

Zirkulatorisch-funktionelle Grundkonzepte

Ausgehend von auf zirkulatorischer Basis beruhenden Einheiten gibt es zwei funktionelle Grundkonzepte für die Leber:

- das Lobuluskonzept und
- das Azinuskonzept.

Lobuluskonzept. Im zweidimensionalen histologischen Leberschnitt zeigt sich der klassische hexagonale Lobulus (Leberläppchen) mit den peripher gelegenen Portalfeldern und den radiär der Zentralvene zulaufenden Leberzellplatten und Sinusoiden (s. Abb. 1.2). Das Blut fließt von den terminalen afferenten Gefäßen durch die Sinusoide zur efferenten Zentralvene. Ein Lobulus wird über unterschiedliche terminale Gefäße durchblutet und bildet daher keine funktionelle Einheit [9, 20, 26, 30].

Azinuskonzept [25, 26]. Der *einfache Azinus* ist um ein kleines Portalfeld angeordnet und nimmt damit Areale von zwei klassischen Lobuli ein. Die azinären Zonen 1 bis 3 entsprechen zunehmender Distanz vom Portalfeld, wobei Nährstoff- und Sauerstoffgehalt des Blutes kontinuierlich abnehmen; Zone 3 entspricht der mikrozirkulatorischen Peripherie (s. Abb. 1.2). Hepatozyten in Zone 3 sind gegenüber Sauerstoffmangel und anderen Noxen empfindlicher. Hingegen sind bei im Blut zirkulierenden Noxen (z. B. Toxinen) Hepatozyten in Zone 1, die zuerst damit in Kontakt kommen, stärker betroffen. Der *komplexe Azinus* besteht aus mindestens drei einfachen Azini und dem Parenchymanteil um den präterminalen Pfortaderast (mit begleitender Arterie und begleitendem Gallengang). Das *Azinuskonglomerat* umfasst 3–4 komplexe Azini sowie die Parenchymareale um den zuführenden Pfortaderast.

Lymphgefäße

Die Lymphflüssigkeit entstammt vor allem dem DR. Im Portalfeld gelangt sie in von Fibroblasten ausgekleidete Spalten und in der Folge in die terminalen Lymphgefäße. Diese begleiten die terminalen Äste der A. hepatica. In größeren Portalfeldern finden sich Lymphgefäße auch in Assoziation mit Pfortaderästen und Gallengängen. Die Äste der Vv. hepaticae begleitenden Lymphgefäße sind kleiner und funktionell weniger wichtig. Ein lymphatischer Plexus in der Glisson'schen Kapsel steht mit intrahepatischen Lymphgefäßen in Verbindung. Bei erhöhtem hepatischen Venendruck trägt er zum Aszites bei. Die meisten Lymphgefäße verlassen die Leber an der Leberpforte und drainieren in die Lymphknoten entlang der A. hepatica und dem Truncus coeliacus. Weitere efferente Lymphbahnen erreichen die linken gastrischen, die parasternalen und die hinteren mediastinalen Lymphknoten (Übersicht bei Roskams et al. [30]).

Innervation

Die Innervation erfolgt über Nervenplexus entlang der A. hepatica und der V. portae sowie deren Äste

(Abb. 1.3). Die parasympathischen Fasern entstammen dem anterioren und posterioren N. vagus, die sympathischen den spinalen Segmenten T7 bis T10. Sympathische Nervenfasern reichen in den DR hinein. Die Freisetzung von Neurotransmittern aus intrasinusoidalen sympathischen Nervenfasern kann modulierend auf Hepatozyten, Endothelzellen und Sternzellen wirken und damit auch Stoffwechselfunktionen und den sinusoidalen Blutfluss beeinflussen. Die Tatsache, dass orthotope Lebertransplantate funktionieren, zeigt aber, dass den neuralen Regelmechanismen zumindest unter Normalbedingungen eine nur geringe Bedeutung zukommt (Übersicht bei Roskams et al. [30]).

Extrazelluläre Matrix

Die extrazelluläre Matrix macht einen relativ geringen Anteil des Lebergewebes aus, ist aber für die Regulation der Leberfunktion wichtig. Es handelt sich um die Glisson'sche Kapsel mit ihren in die Tiefe reichenden septenähnlichen Fortsätzen, das perivasale und periduktale Bindegewebe der Portalfelder und das Retikulinfaser Netzwerk im DR. Kollagene Typ I und Typ III überwiegen (> 90 %) in der normalen Leber. Die vorhandenen Glykoproteine sind hochvernetzt. Heparansulphat findet sich in Portalfeldern, Basalmembranen und an der Hepatozytenoberfläche. Die Matrix wird durch Matrixmetalloproteinasen ab- bzw. umgebaut [30].

Zelluläre Komponenten

Zu den zellulären Bestandteilen der Leber gehören Hepatozyten, Cholangiozyten, Progenitorzellen von Hepatozyten und Cholangiozyten, Endothelzellen, Sternzellen, Kupffer-Zellen und leberassoziierte Lymphozyten.

Hepatozyten

Hepatozyten machen ca. 60 % aller Zellen in der Leber und ca. 80 % des Lebervolumens aus. Die Lebensdauer liegt in der adulten Leber bei ca. 400 Tagen (Übersicht bei Arias et al. [2] und Roskams et al. [30]).

Der Hepatozyt ist eine im histologischen Schnitt polygonale Epithelzelle endodermaler Herkunft mit einem Durchmesser von durchschnittlich 30 µm (s. Abb. 1.3). Etwa 25 % der Hepatozyten sind zweikernig. Mit zunehmendem Lebensalter werden Anisokaryose und tetraploide Zellkerne häufiger. Glykogenhaltige Zellkerne („Lochkerne“) finden sich im Kindesalter, bei Erwachsenen können sie auf Diabetes mellitus, chronische

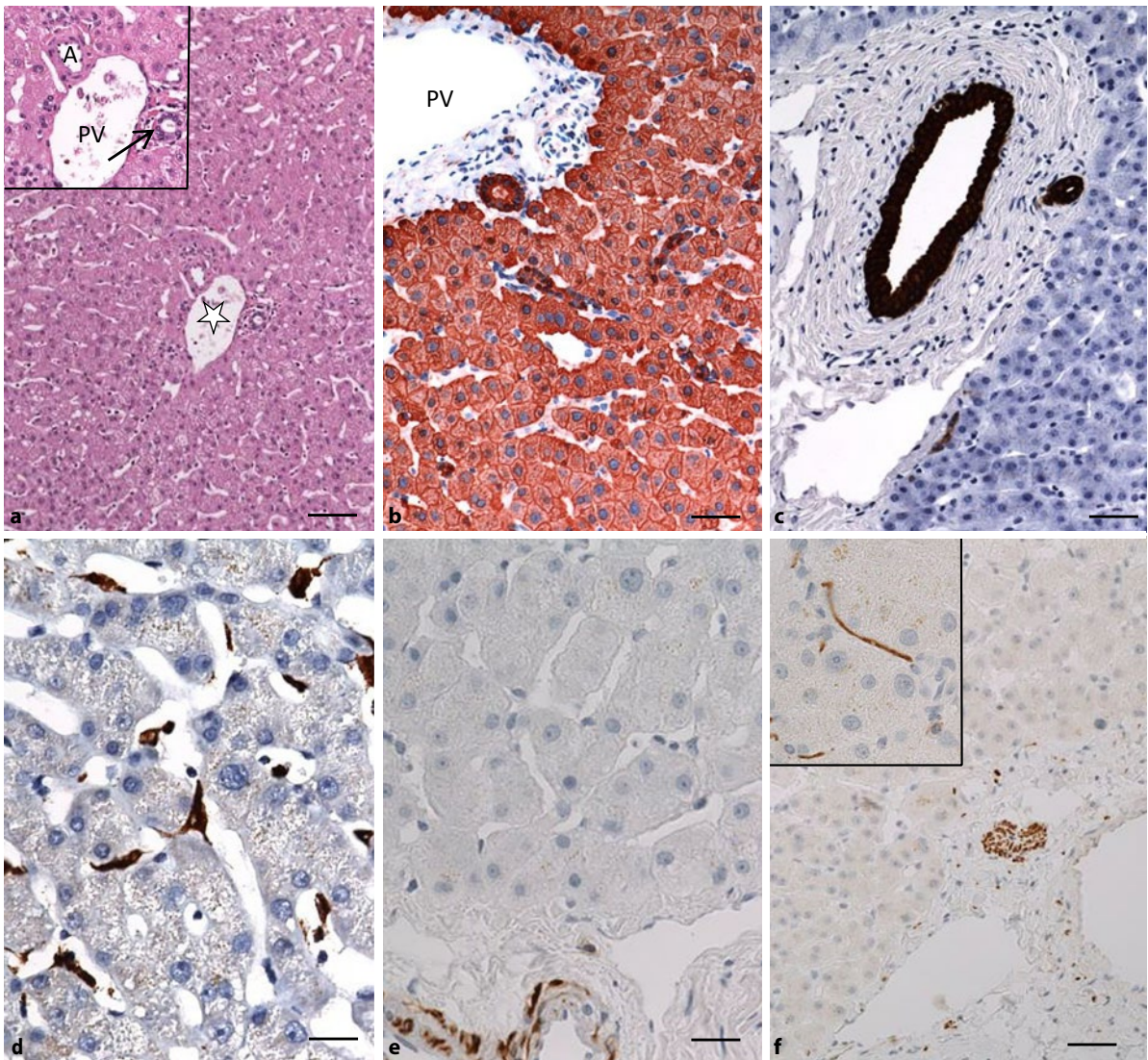


Abb. 1.3 a-f Zellen der Leber. Lichtmikroskopische und immunhistochemische Darstellung von Hepatozyten, Gallengangepithelzellen, sinusoidalen Endothelzellen und Kupffer-Zellen. **a** H&E: Normale, humane Leber. Stern markiert Portalvene; Balken 100 μm . Ausschnitt: Portalfeld mit Portalvene (PV), Arterie (A) und Gallengang (Pfeil). **b** Immunhistochemische Darstellung von Keratin 8 und 18. Keratine 8 und 18 sind in Hepatozyten und Gallengangepithelien exprimiert und bilden ein zytoplasmatisches, filamentöses

Netzwerk (PV); Balken 50 μm . **c** Immunhistochemische Darstellung von Keratin 19 in Gallengangepithelien; Balken 50 μm . **d** Immunhistochemische Darstellung von Kupffer-Zellen mittels Antikörper gegen CD68; Balken 25 μm . **e** Immunhistochemische Darstellung von Desmin in Gefäßen (Sternzellen in normaler Leber sind Desmin-negativ); Balken 25 μm . **f** Immunhistochemische Darstellung von Nerven mittels Antikörper gegen NCAM (Ausschnitt zeigt Nervenfasern entlang von Sinusoiden); Balken 50 μm

Herzinsuffizienz oder Morbus Wilson hinweisen. Mitosen und apoptotische Hepatozyten sind in der gesunden Leber selten [30, 31].

Die Zellmembran besteht aus funktionell spezialisierten Domänen, mit unterschiedlicher Protein- und Lipidzusammensetzung, Fluidität sowie Enzym-, Rezeptor- und Transporterbestückung.

Die basolaterale (sinusoidale) Membran trägt Mikrovilli. Über sie erfolgen die Aufnahme von Molekülen –

einschließlich Gallensäuren und Arzneistoffen – aus dem Blut und die Sekretion von synthetisierter oder modifizierter Produkte – einschließlich Arzneistoffmetaboliten – in das Blut. Dafür sind u. a. membrangebundene Aufnahme- bzw. Efflux-Transportproteine verantwortlich, die den Familien der SoLute-Carrier-(SLC-)Transporter bzw. der ATP-abhängigen ABC-Transporter zugeordnet werden. Die kanalikuläre (apikale) Membran ist ein für die Galleexkretion modifizierter Membranabschnitt.

1 Er enthält ATP-abhängige Exportpumpen der ABC-Familie, die z. B. Gallensäuren, andere organische Anionen, konjugiertes Bilirubin und Arzneistoffmetabolite ausschleusen. Die *laterale* Membrandomäne reicht vom Gallekanalikus zum Rand der sinusoidalen Zelloberfläche und ist für Zellverbindung und -kommunikation verantwortlich.

Das *Zytoskelett* des Hepatozyten [18, 19, 41] besteht aus Aktin-Mikrofilamenten (~ 6 nm Durchmesser), Keratin-Intermediärfilamenten (8–10 nm Durchmesser) und Mikrotubuli (~ 20 nm Durchmesser). *Aktin-Mikrofilamente* (F-Aktin-Polymere) spielen eine Rolle bei intrazellulärem Vesikeltransport, Endo- und Exozytose sowie kanalikulärer Peristaltik. Die *Intermediärfilamente* [32] sind Heteropolymere der Keratine (K) 8 (Typ II) und 18 (Typ I) und bilden ein zytoplasmatisches Netzwerk mit Verdichtung an der Zelloberfläche (s. Abb. 1.3). Sie gewähren die mechanische Stabilität und tragen zur intrazellulären Organisation bei. Darüber hinaus sind sie in die Signaltransduktion (z. B. bei Apoptose) involviert und entfalten eine Schutzfunktion in diversen toxischen und metabolischen Stresssituationen [18, 36, 41]. *Mikrotubuli* spielen eine wichtige Rolle beim intrazellulären Vesikeltransport, bei der Sekretion von Proteinen (u. a. Lipoproteine, Albumin, Glykoproteine, Fibrinogen), Gallensäuren, biliären Lipiden und bei der kanalikulären Ausscheidung lysosomaler Produkte.

Cholangiozyten

Cholangiozyten (Übersicht bei Roskams et al. [30]) sind eine heterogene Zellpopulation. Sie modulieren die Zusammensetzung der kanalikulären Galle durch Änderung des Gehalts an Wasser und an gelösten Substanzen. Ihre luminale Oberfläche ist mit Mikrovilli und Stereozilien bestückt, die Signale aus der Galle an das Zytoplasma weiterleiten. Das Intermediärfilament-Zytoskelett unterscheidet sich von dem der Hepatozyten durch die zusätzliche Expression der Keratine 7 und 19 (s. Abb. 1.3).

Vorläuferzellen (Progenitorzellen) von Hepatozyten und Cholangiozyten

Progenitorzellen sind kleine ovale Epithelzellen mit spärlichem Zytoplasma, die sich mutmaßlich aus Stammzellen entwickeln und bei verschiedenen Lebererkrankungen aktiviert werden. Sie exprimieren Marker fetaler Hepatozyten (AFP, Hepar-1, Albumin) sowie biliäre (K7, K19, OV-6) und hämatopoietische Marker (CD117, CD34).

Bei einer Differenzierung in die biliäre Richtung entstehen im Bereich der portoparenchymatösen Grenzzone reaktive Duktuli, die aus anastomisierenden Formationen kleiner Zellen mit ovalem Kern und schmalen Zytoplasmasaum bestehen. Der hepatozytäre Differenzierungsweg führt über intermediäre zu reifen Hepatozyten. Intermediäre Hepatozyten sind polygonale Zellen mit mehr basophilem Zytoplasma, die zwischen Progenitorzellen und reifen Hepatozyten liegen. Die Zellen der umgebenden Matrix beeinflussen ebenfalls die Differenzierung. Myofibroblasten-ähnliche Zellen, inklusive aktivierte Sternzellen, proliferieren in enger anatomischer Beziehung zu Progenitorzellen bzw. zu reaktiven Duktuli. Sie sezernieren neben Wachstumsfaktoren („hepatocyte growth factor“ [HGF], „epidermal growth factor receptor“ [EGFR] ligand), wie die Progenitorzellen, neurale und neuroendokrine Marker. Die vagale Innervation beeinflusst ebenfalls die Progenitorzellaktivierung [1a, 4, 28, 30, 34].

Ein Ursprung von Hepatozyten bzw. Cholangiozyten von zirkulierenden hämatopoietischen Stammzellen aus dem Knochenmark wird derzeit kontrovers diskutiert. Es bestehen Hinweise, dass hämatopoietische Zellen durch Zellfusion mit Hepatozyten und deren Reprogrammierung und nicht durch Transdifferenzierung einen hepatozytischen Phänotyp erlangen [13, 21, 33, 35].

Endothelzellen

Die sinusoidalen Endothelzellen [6, 30] sind bezüglich Größe, Lektinbindung, Rezeptorexpression und Endozytosekapazität im Azinus heterogen. Sie können Proteine und andere Substanzen (z. B. Immunkomplexe, Proteoglykane) über Rezeptoren aus dem Blut aufnehmen und lysosomal degradieren. Sie besitzen eine antigenpräsentierende Fähigkeit und sezernieren im aktivierten Zustand Stickstoffmonoxid (NO), Endothelin, Prostaglandine und Zytokine (IL-1, IL-6).

Die sinusoidale Endothelzellaufbau weist zahlreiche Lücken („Fenestrae“) auf, deren Durchmesser unter Einfluss von endogenen und exogenen Stimuli (z. B. Serotonin, Alkohol) variieren und deren Zahl im perivenulären Bereich höher ist. Im Vergleich zu vaskulärem Endothel exprimieren sinusoidale Endothelzellen kein Faktor-VIII-Antigen (von Willebrand-Faktor), zeigen keine Bindung von Ulex-europaeus-Lektin und sind CD34-negativ, aber ICAM-1-positiv.

Sternzellen

Die Sternzellen stehen in engem Kontakt mit Hepatozyten und umfassen im Sinne von Perizyten das Sinusoid [27]. Durch Zytokinstimulation werden sie ak-

tiviert, gewinnen die Fähigkeit aktiver Migration und entwickeln einen myofibroblastischen Phänotyp mit Expression von Desmin, α -Glattmuskel-Aktin und verschiedenen neuroendokrinen Proteinen (gliales fibrilläres saures Protein [GFAP], Nestin, Fodrin, CD56, Synaptophysin, Neurotrophine und deren Rezeptoren). Die Sternzellen sind verantwortlich für die Produktion von extrazellulären Matrixproteinen, Kontrolle des Tonus der Sinusoide durch Reaktion auf vasoaktive Substanzen (Endothelin 1, NO), Speicherung von Vitamin A und spielen eine Rolle bei der Leberregeneration. In ihrer Eigenschaft als Myofibroblasten sind sie für die Entwicklung der Leberfibrose nach Gewebeschädigung verantwortlich.

Kupffer-Zellen

Die Kupffer-Zellen stammen von zirkulierenden Monozyten ab und sind CD68-positiv (s. Abb. 1.3). Sie haben die Fähigkeit aktiver Migration. Ihre primären Funktionen sind Phagozytose, vermittelt über C3 und Fc-Rezeptoren, sowie Degradation von im Portalblut zirkulierendem Material, einschließlich Mikroorganismen, degenerierten Zellen (wie Erythrozyten, Hepatozyten, Tumorzellen) und Endotoxinen. Von aktivierten Kupffer-Zellen werden Zytokine und Chemokine freigesetzt, die auf Gefäße, Hepatozyten und Sternzellen einwirken. Ferner haben sie immunmodulatorische und antigenpräsentierende Eigenschaften (Übersicht bei Crawford [4] und Roskams et al. [30]).

Leberassoziierte Lymphozyten

Die Population der leberassoziierten Lymphozyten ist heterogen. Sie findet sich bevorzugt im periportalen Bereich und entlang der Sinusoide. Es handelt sich um T-Lymphozyten, T-Zellen mit γ/δ -Rezeptoren, T-Zellen mit NK Molekülen (NKT-Zellen), NK-Zellen, wenige B-Zellen und dendritische Zellen. Die NK-Zellen machen ca. 50 % der leberassoziierten Lymphozyten aus. Sie sind imstande, Tumorzellen, Viren, Bakterien und Parasiten zu zerstören. Die γ/δ -T-Zellen sezernieren Zytokine und können antigenträgende Zielzellen lysieren. Die NKT-Zellen produzieren ebenfalls Zytokine und sind an lokalen Immunreaktionen beteiligt. Zum Immunsystem der Leber zählen auch Makrophagen (Kupffer-Zellen) und sinusoidale Endothelzellen [4, 30, 39]. Das leberzentrierte Immunsystem ist eine wichtige Komponente der nativen Immunkapazität („innate immunity“) und spielt eine geringere Rolle bei der erworbenen (adaptiven) Immunantwort.

Embryonalentwicklung der Leber

Die Entwicklung der Leber beginnt in der dritten bis vierten Schwangerschaftswoche. Sie setzt sich aus Anteilen des Endoderms und einer mesodermalen Platte, dem Septum transversum, zusammen. Die embryonale Struktur der Leber ist weit von der im Erwachsenenalter entfernt. Das Gallengangsystem und das arterielle Blutsystem sind erst um das 15. Lebensjahr ausgereift [8a].

Die „Leberknospe“ im frühen Embryonalstadium entspricht einem von Epithel der ventralen Endodermdomäne ausgekleideten Divertikel des Vor(der)darms, das in das lockere Mesenchym des Septum transversum reicht. Hepatoblasten sprossen in das Stroma aus und bilden anastomosierende Platten in enger Beziehung zu Gefäßen (Vorläufer der Sinusoide). Die Hepatoblasten entsprechen bipotenten Progenitorzellen, aus denen sich unter Einfluss diverser Transkriptionsfaktoren (u. a. gesteuert durch Notch-Signalwege) um die 8. Gestationswoche Hepatozyten und Cholangiozyten entwickeln. Für Morphogenese und Hepatozytendifferenzierung spielt das lokale Zellmilieu (Sternzellen, Endothelzellen) im Septum transversum eine wichtige Rolle. Diverse Wachstumsfaktoren („insulin-like growth factor“ [IGF], „epidermal growth factor“ [EGF], „fibroblast growth factor“ [FGF], „hepatocyte growth factor“ [HGF], „bone morphogenic protein“ [BMP], Oncostatin M) regulieren die weiteren Wachstums- und Reifungsprozesse der Leber. Hepatoblasten, die Portalvenen bzw. primitive Portalfelder umgeben, bilden sog. Duktalplatten. Es handelt sich um aus zwei Zelllagen bestehende Zylinder, deren Zellen sowohl hepatozelluläre (AFP, Albumin) als auch cholangiozelluläre Marker (K7, K19) exprimieren. In der Folge entwickeln sich segmental zwischen den beiden Zelllagen Lumina, während andere Abschnitte obliterieren. Die tubulären Strukturen werden schließlich als interlobuläre Gallengänge in das Portalfeld inkorporiert. Das Epithel der extrahepatischen Gallengänge entstammt dem Stiel des Leberdivertikels. Hämatopoietische Zellen wandern aus dem Dottersack ein und sind physiologisch ab dem 2. Embryonalmonat bis zum 7.–8. Schwangerschaftsmonat in der Leber nachweisbar [3, 7, 8].

Leberfunktion

Die Leber ist das zentrale Organ für Synthese, Speicherung und Abbau von Proteinen, Cholesterin, Lipiden, Kohlehydraten, Häm, Gallensäuren und anderen Substanzen. Weitere wichtige Funktionen sind die Galleproduktion und die Regulierung des Galleflusses sowie die Biotransformation. Für die Leberfunktion sind der Blutfluss, die Interaktion zwischen Blut und Hepato-

zyten/Sinusoidalzellen sowie der Gallefluss essenziell (s. Abb. 1.2).

Verschiedene Bereiche der Leber sind dabei funktionell unterschiedlich [37]. Hepatozyten und Sinusoidalzellen zeigen in Abhängigkeit von ihrer Position entlang der lobulären portozentralen Achse eine unterschiedliche Genexpression (z. B. für Schlüsselenzyme des Kohlehydratstoffwechsels oder der Biotransformation). Die Zonierung der Leberfunktion steht in enger Beziehung zur sinusoidalen Hämodynamik. Aus dem Konzentrationsgradienten (portozentraler Gradient) im Blut vorhandener Substanzen resultiert ein unterschiedliches Milieu für Hepatozyten und Sinusoidalzellen. Bestimmte im zuströmenden Blut vorhandene potenziell regulatorisch wirksame Komponenten werden von portalfeldnahen Hepatozyten, die zuerst mit dem Blut in Kontakt kommen, extrahiert, wodurch deren Konzentration in den mehr läppchenzentralen Bereichen vermindert wird. So ist z. B. der Sauerstoffgehalt des Blutes im afferenten Sinusoidalabschnitt höher als im efferenten. Der Sauerstoffgradient kann daher z. T. die unterschiedlichen Funktionen, aber auch Schicksale der Hepatozyten in Relation zu ihrer Position in den Leberzellplatten erklären. Andererseits werden die perizentralen (perivenulären) Hepatozyten durch die als Folge metabolischer, biosynthetischer und biotransformatorischer Prozesse im afferenten Bereich modifizierte Zusammensetzung des Blutes beeinflusst. Die zonale Heterogenität zeigt sich auch in der Sinusoidarchitektur (engeres Lumen und häufigere Anastomosen periportal), in ausgeprägter Fenestration der Endothelzellen zentrolobulär, bei höherer Produktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen durch Endothelzellen zentrolobulär sowie bei größerer Dichte von Kupfer-Zellen mit höherer Phagozytoseaktivität periportal, jedoch bei verstärkter Zytokinproduktion und Zytotoxizität zentrolobulär. In periportalen Regionen sind Desmin-exprimierende (aktivierte) Sternzellen häufiger. Ferner finden sich zonale Unterschiede im Kohlenhydratmetabolismus (Glukoneogenese und Glykogenspeicherung bevorzugt in periportalen, hingegen Glykolyse in zentralen Hepatozyten) und im Ammoniummetabolismus (Carbamylphosphat-Synthetase konzentriert in periportalen, Glutamin-Synthetase in zentralen Hepatozyten).

Aminosäure- und Proteinstoffwechsel

Aus der Nahrung oder aus der Skelettmuskulatur stammende Aminosäuren werden von Hepatozyten aus dem Blut aufgenommen und dienen der Proteinsynthese oder der Glukoneogenese. Die Plasmaproteinsynthese erfolgt an den Ribosomen (Polyribosomen) des rauen endoplasmatischen Retikulums (RER). Die Proteinsynthese in der

Leber wird durch den Ernährungsstatus, Hormone (z. B. Steigerung durch Insulin, Hemmung durch Glukagon), Infektionen und Zytokine (z. B. IL-6) moduliert. Aminosäuren werden z. T. abgebaut, wobei Ammoniak und Harnsäure als Ausscheidungsprodukte entstehen. Andere endogene Quellen für Ammoniak sind Nukleinsäuren und biogene Amine. Die Entgiftung erfolgt über den leberspezifischen Harnstoff-(Urea-)Zyklus. Die Harnstoffsynthese (Harnstoffzyklus) steht unter hormoneller Kontrolle (Glukagon, Glukortikoide). Ammoniak kann auch über die Bildung von Glutamin, katalysiert durch Glutaminsynthetase, eliminiert werden.

Kohlenhydratstoffwechsel

Der Kohlenhydratstoffwechsel wird hormonell und neural (Sympathikus, Parasympathikus) gesteuert. Die Regulation des Blutglukosespiegels erfolgt über

- Glykogensynthese,
- Glykogenolyse,
- Glukoneogenese (aus Laktat, Pyruvat, Glycerin und Aminosäuren) und
- Glukolyse.

Die Aufnahme von Glukose in die Leber korreliert mit der Glukosekonzentration im Sinusoidalblut und wird durch Insulin gesteuert. Glukose wird im Hepatozyten zu Glykogen umgewandelt, im Zytoplasma gespeichert, bei Bedarf abgebaut und wieder in Form von Glukose an das Blut abgegeben. Glukoseüberschuss führt zur Entstehung von Fettsäuren und Triglyzeriden. Fruktose und Galaktose werden in der Leber über Glukose in Glykogen umgewandelt.

Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel

Die Rolle der Leber im Lipidmetabolismus ergibt sich aus

- Aufnahme, Oxidation und Transformation von freien Fettsäuren,
- Synthese von Plasmalipoproteinen,
- Abbau von LDL, VDL und Chylomikronresten und
- Sekretion von Enzymen des Lipoproteinmetabolismus.

HDL sind für den Transport von Cholesterin aus der Peripherie in die Leber verantwortlich. Aus dem Fettgewebe durch Lipasewirkung freigesetzte, aus der Diät und aus hydrolysierten Lipoproteinen stammende Fettsäuren werden von Hepatozyten aus dem Blut aufgenommen. Sie dienen der Produktion von Triglyzeriden, Phospholipiden sowie Cholesterinestern und können in Mitochondrien und Peroxisomen oxydiert oder

als Bestandteile von Lipoproteinen exportiert werden. Ein Ungleichgewicht zwischen diesen Prozessen führt zur Steatose.

Cholesterin ist eine wichtige Komponente biologischer Membranen und Ausgangsmaterial für die Biosynthese von Gallensäuren, Vitamin D3 und Steroidhormonen. Es wird größtenteils in der Leber gebildet. Durch endogenen Verbrauch, Abbau und Elimination einerseits sowie Aufnahme über die Nahrung, Synthese und enterale Rückresorption andererseits wird die Cholesterinhomeostase gewährleistet.

Gallensäuren

Die primären Gallensäuren (Cholsäure, Chenodesoxycholsäure) werden in Hepatozyten aus Cholesterin durch die Aktion mikrosomaler und mitochondrialer Enzyme gebildet und hauptsächlich mit Glycin oder Taurin konjugiert und damit wasserlöslich. Der initiale und limitierende enzymatische Schritt erfolgt durch die im glatten endoplasmatischen Retikulum (SER) lokalisierte CYP-abhängige Cholesterin-7- α -Hydroxylase. Gallensäuren gelangen mit Hilfe von Transportproteinen (v. a. **Bile Salt Exporting Pump [BSEP]**, **Multidrug Resistance-associated Protein 2 [MRP2/ABCB2]**) in die Gallenkanalikuli und stimulieren osmotisch den Gallefluss. Im Dünndarm spielen sie als Detergenzien eine wichtige Rolle bei der Resorption von Lipiden. In Zellen entfalten sie auch hormonähnliche Wirkungen. Im terminalen Ileum wird ein Großteil der Gallensäuren mit Hilfe eines natriumabhängigen Transportproteins (**Apical Sodium-dependent Bile acid Transporter [ASBT]**) rückresorbiert. Über das Pfortaderblut gelangen sie wieder in die Leber (enterohepatische Zirkulation), wo an der basolateralen Membran lokalisierte Gallensäuretransporter, wie z. B. der natriumabhängige Gallensalztransporter **NTCP (Na⁺-Taurocholate Co-transporting Polypeptide)** bzw. **OATPs**, für die Aufnahme in Hepatozyten sorgen. Neuerlich ausgeschieden, werden die Gallensäuren im Kolon durch anaerobe Bakterien dekonjugiert und 7- α -hydroxyliert. Dadurch entstehen sekundäre Gallensäuren (Desoxycholsäure aus Cholsäure und Lithocholsäure aus Chenodesoxycholsäure). Desoxycholsäure wird teilweise rückresorbiert, während Lithocholsäure größtenteils im Stuhl ausgeschieden wird [5, 14].

Galleproduktion und Gallefluss

Für Galleproduktion und -sekretion sind Hepatozyten und Cholangiozyten verantwortlich [38]. Die Galle besteht aus Wasser, Gallensäuren, Cholesterin, Bilirubin, Phospholipiden und Proteinen. Lysosomale saure

Hydrolasen können über die Galle unabhängig von Gallensäuren ausgeschieden werden. Biliäre Proteine entstammen auch der kanalikulären Membran (z. B. alkalische Phosphatase, 5'-Nukleotidase, γ -Glutamyltranspeptidase). Nicht abbaubare Substanzen wie Kupfer (bei M. Wilson) oder Eisen (bei Hämochromatose) werden ebenfalls über die Galle eliminiert. Phospholipide bilden gemischte Mizellen mit Gallensäuren und Cholesterin und schützen damit das Gallengangepithel vor der Detergenzwirkung der Gallensäuren.

Die Gallekomponenten werden mit Hilfe von Transportsystemen für organische und anorganische Anionen und Kationen im Bereich der kanalikulären (apikalen) und der sinusoidalen (basolateralen) Leberzellmembran in die Galle transportiert und bewirken einen transzellulären und parazellulären Wasserfluss. Die Gallensäuresekretion ist die wichtigste treibende Kraft des Galleflusses (gallensäureabhängige Fraktion), wobei zusammen mit der Sekretion von Glutathion und Bikarbonat (für die gallensäureunabhängige Fraktion des Galleflusses verantwortlich) ein osmotischer Gradient aufgebaut wird, der den Einstrom von Wasser durch Zonulae occludentes und spezielle Wasserkanäle (Aquaporine) bewirkt. Mutationen bestimmter Transportsysteme (BSEP, MDR3) können zu angeborenen Cholestasesyndromen verschiedenen Schweregrades (z. B. **progressive familiäre intrahepatische Cholestase [PFIC]**) führen. Die kanalikuläre Galle wird durch Rückresorption von Wasser, Glukose, Glutamat, Urat sowie Gallensäuren und Sekretion von organischen und anorganischen Ionen in den Duktuli und Gallengängen modifiziert, wobei in den Gallengängen bis zu 40 % des basalen Galleflusses vom Gallengangepithel beigesteuert werden. Der dafür verantwortliche Sekretionsprozess steht unter Kontrolle von Sekretin und Somatostatin.

Biotransformation

Das SER des Hepatozyten ist der zentrale Ort der Biotransformation endogener und exogener Substanzen und damit auch von Arzneimitteln und anderen Fremdstoffen [40]. Diese Biotransformationsreaktionen werden durch Enzyme katalysiert und in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen eingeteilt (Abb. 1.4). Während Phase-I-Reaktionen sog. Funktionalisierungsreaktionen (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse und Hydratisierung) sind, handelt es sich bei Phase-II-Reaktionen um Konjugationsreaktionen (z. B. Glukuronidierung, Sulfatierung, Methylierung, Azetylierung), die eine Elimination von lipophilen Fremd- und Arzneistoffen beschleunigen. Die hepatische Biotransformation dient nicht nur der Entgiftung. Im Falle von Arzneistoffen werden unwirksame Ausgangssubstanzen (sog. Pro-Drugs) zu pharmakologisch wirksamen Verbindungen

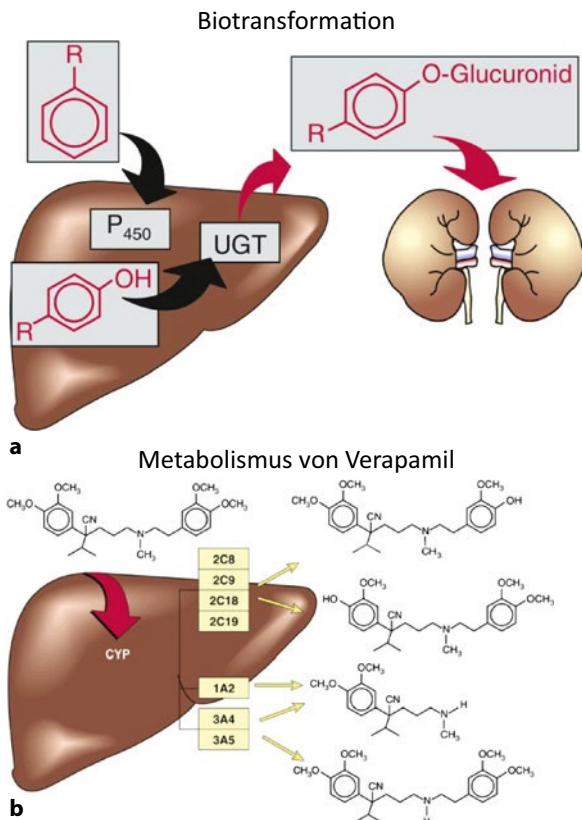


Abb. 1.4 **a** Schema des Phase-I- und Phase-II-Arzneimetabolismus – Biotransformation. **b** Beteiligung multipler hepatischer CYP-450-Enzyme am Metabolismus von Verapamil. (Aus Aktories et al. [1]; mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Amsterdam)

aktiviert (z. B. Bioaktivierung von Codein zu dem analgetisch wirksamen Morphin; s. Abb. 1.4b). Die wichtigste Gruppe der Enzyme der Phase I sind die Cytochrom-P-450-(CYP)-abhängigen mischfunktionellen Monooxygenasen. CYP3A4 ist dabei von besonderer Bedeutung, da ca. 50 % aller Arzneistoffe darüber verstoffwechselt werden [40]. Als Phase-II-Enzyme sind die auch im ER lokalisierten Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT) sowie die vornehmlich zytosolisch vorkommenden Glutathion-S-Transferasen (GST) von besonderer Bedeutung. UGT-Enzyme spielen eine zentrale Rolle bei der Entgiftung von Fremd- und Arzneistoffen, da ihre Reaktionsprodukte in der Regel inaktiv sind. GST-Enzyme vermitteln einen physiologischen Schutz gegenüber möglichen toxischen, elektrophilen Metaboliten. Darüber hinaus können sie eine Vielzahl von endogenen bzw. exogenen Substraten (z. B. Bilirubin, Arzneistoffe) binden, ohne dass eine Konjugationsreaktion abläuft. Die Zonierung der Hepatozyten ist auch für den Fremdstoffmetabolismus wichtig. Man nimmt an, dass sich der CYP-vermittelte Metabolismus sowie die Glukuronidierung v. a. in peri-

zentralen Hepatozyten abspielen. Die Sulphatierung hingegen soll vorzugsweise in periportalen Hepatozyten ablaufen [37]. Eine Vielzahl von Phase-I- und Phase-II-Enzymen kann durch Fremd- bzw. Arzneistoffe induziert oder gehemmt werden, was zu klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen führen kann.

Literatur

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (Hrsg) (2017) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. Aufl. Elsevier, Amsterdam, S 39
- 1a. Alison M, Sarraf C (1998) Hepatic stem cells. *J Hepatol* 29:676–682
2. Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) (2009) The liver: biology and pathobiology, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken
3. Bort R, Zaret KS (2009) Embryonic development of the liver. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) The liver: biology and pathobiology, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, S 17–25
4. Crawford JM (2007) Basic mechanisms in hepatopathology. In: AD Burt, BC Portmann, LD Ferrell (Hrsg) MacSween's pathology of the liver, 5. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 75–117
5. Cuperus FJ, Claudel T, Gautherot J, Halibasic E, Trauner M (2014) The role of canalicular ABC transporters in cholestasis. *Drug Metab Dispos* 42:546–560
6. DeLeve LD (2009) The hepatic sinusoidal endothelial cell: morphology, function, and pathobiology. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) The liver: biology and pathobiology, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, S 373–388
7. Desmet VJ (2009) The amazing universe of hepatic microstructure. *Hepatology* 50:333–344
8. Desmet VJ (2011) Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I. Types of ductular reactions reconsidered. *Virchows Arch* 458:251–259
- 8a. Deutsch J (2012) Embryologie und Physiologie der Leber. In: Rodeck B, Zimmer KP (Hrsg) Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Springer, Heidelberg, S 376–378
9. Ekataksin W, Wake K (1997) New concepts in biliary and vascular anatomy of the liver. *Prog Liver Dis* 15:1–30
10. Farber E (1956) Similarities in the early histologic changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylaminofluorene, and 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res* 16:142–148
11. Ferslew BC, Köck K, Brouwer KLR (2014) Drug transport in the liver. In: You G, Morris ME, Wang B (Hrsg) Drug transporters: molecular characterization and role in drug disposition, 2. Aufl. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, S 245–271

12. Grisham JW (2009) Organizational principles of the liver. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) *The liver: biology and pathobiology*, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, S 3–5
13. Grompe M (2003) The role of bone marrow stem cells in liver regeneration. *Semin Liver Dis* 23:363–372
14. Halibasic E, Claudel T, Trauner M (2013) Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol* 2013(58):155–168
15. Johansen T, Lamark T (2011) Selective autophagy initiated by autophagic adapter proteins. *Autophagy* 7:279–296
16. Kojima T, Sawada N, Yamaguchi H, Fort AG, Spray DC (2009) Gap and tight junctions in liver: composition, regulation, and function. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) *The liver: biology and pathobiology*, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, S 201–220
17. Kuntz E, Kuntz H-D (2008) Biochemistry and function of the liver. In: Kuntz E, Kuntz HD (Hrsg) *Hepatology. Textbook and atlas*, 3. Aufl. Springer, Heidelberg, S 35–76
18. Magin TM, Vijayarai P, Leube RE (2007) Structural and regulatory functions of keratins. *Exp Cell Res* 313:2021–2032
19. Marcheletta RR, Hamm-Alvarez SF (2009) Microtubules, actin filaments and motor-mediated vesicular transport. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) *The liver: biology and pathobiology*, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, S 29–41
20. Matsumoto R, Kawakami M (1982) The unit concept of hepatic parenchyma – re-examination based on angi-architectural studies. *Acta Pathol Jpn* 32:285–314
21. Medvinsky A, Smith A (2003) Stem cells: fusion brings down barriers. *Nature* 422:823–825
22. Meyer UA, Zanger UM, Schwab M (2013) Omics and drug response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53:475–502
23. Michalopoulos GK (2014) The liver is a peculiar organ when it comes to stem cells. *Am J Pathol* 184:1263–1267
24. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ (2008) Autophagy fights disease through cellular self digestion. *Nature* 451:1069–1075
25. Rappaport AM (1973) The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc Res* 6:218–228
26. Rappaport AM, Borowy ZJ, Loughheed WM, Lotto WN (1954) Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. Role in hepatic physiology and pathology. *Anat Rec* 119:11–34
27. Rojkind M, Reyes-Gordillo K (2009) Hepatic stellate cells. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) *The liver: biology and pathobiology*, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, S 407–432
28. Roskams TA, Libbrecht L, Desmet VJ (2003) Progenitor cells in diseased human liver. *Semin Liver Dis* 23:385–339
29. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C et al (2004) Nomenclature of the finer branches of the biliary canals, ductules, and ductular reactions in human liver. *Hepatology* 39:1739–1745
30. Roskams T, Desmet VJ, Verslype C (2007) Development, structure and function of the liver. In: AD Burt, BC Portmann, LD Ferrell (Hrsg) *MacSween’s pathology of the liver*, 5. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 1–73
31. Scheuer PJ, Lefkowitz JH (2000) *Liver biopsy interpretation*, 6. Aufl. Saunders, Philadelphia
32. Schweizer J, Bowden PE, Coulombe PA et al (2006) New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol* 174:169–174
33. Shafritz DA, Oertel M, Dabeva MD, Grompe M (2009) Liver repopulation by cell transplantation and the role of stem cells. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, Wolkoff AW (Hrsg) *The liver: biology and pathobiology*, 5. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, S 577–595
34. Strain AJ, Crosby HA, Nijjar S, Kelly DA, Hübscher SG (2003) Human liver-derived stem cells. *Semin Liver Dis* 23:373–383
35. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R et al (2000) Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 32:11–16
36. Toivola DM, Strnad P, Habtezion A, Omary MB (2010) Intermediate filaments take the heat as stress proteins. *Trends Cell Biol* 20:79–91
37. Torre C, Perret C, Colnot S (2010) Molecular determinants of liver zonation. *Prog Mol Biol Transl Sci* 97:127–150
38. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL (1998) Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 339:1217–1227
39. Wisse E, van’t Noordende JM, van der Meulen J, Daems WT (1976) The pit cell: description of a new cell type occurring in rat liver and peripheral blood. *Cell Tissue Res* 173:423–435
40. Zanger UM, Schwab M (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 138:103–141
41. Zatloukal K, Stumptner C, Fuchsichler A, Fickert P, Lackner C, Trauner M, Denk H (2004) The keratin cytoskeleton in liver diseases. *J Pathol* 204:367–376

Fehlbildungen und Lebererkrankungen im Kindesalter

I. Tischoff



Inhalt

Agenesie	16	<i>Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)</i>	22
Akzessorischer Leberlappen	16	Lebererkrankungen	22
Leberektomie und Heterotopie	16	Cholestasen	22
Lage- und Formanomalien	16	<i>Neonatale Hepatitis (Riesenzellhepatitis)</i>	23
Gefäßanomalien	17	<i>Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)</i>	24
Arteria hepatica	17	Cholestase bei totaler parenteraler Ernährung	26
Pfortader	17	Hepatitisen	27
Lebervenen	17	Autoimmunerkrankungen	27
Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler-Rendu-Weber)	17	<i>Autoimmunhepatitis (AIH)</i>	27
Ataxia teleangiectasia und Von-Hippel-Lindau-Syndrom	18	<i>Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)</i>	29
Gallengangsanomalien	18	<i>Overlap-Syndrom/Autoimmunbedingte sklerosierende Cholangitis</i>	29
Kongenitale bronchobiliäre und tracheobiliäre Fisteln	18	<i>Autoimmune Polyendokrinopathie, Kandidiasis und ektodermale Dystrophie (APECED)</i>	30
Hepatische Vorderdarmzyste	18	Chronische Virushepatitiden	30
Solitäre Leberzysten	18	<i>Hepatitis B</i>	30
Kongenitale Gallengangszysten und fibropolyzystische Lebererkrankungen	19	<i>Hepatitis C</i>	30
Caroli-Syndrom	19	<i>Hepatitis D</i>	31
Kongenitale Leberfibrose	20	Immundefekte	31
Hereditäre polyzystische Nierenerkrankungen	21	Stoffwechselerkrankungen	31
<i>Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)</i>	21	Alpha-1-Antitrypsinmangel	31