

# SKRIPT PATHOPHYSIOLOGIE DER LEBER

[Arno Helmberg](#)

*Dieses Skriptum ist eine Lernhilfe zu meiner Vorlesung im Modul "Ernährung und Verdauung" an der Medizinischen Universität Innsbruck. Ich möchte alle Studierenden ermutigen, sich eine gute Basis an medizinischem Englisch zu erarbeiten und stelle das Skriptum daher auch in einer [Englischen Version](#) zur Verfügung.*

Version 8.1

©Arno Helmberg 2000-2022

Pdf- Version von <http://www.helmberg.at/leberfunktionsst.htm>

Obwohl sich der menschliche Organismus von der Außenwelt durch deutliche Grenzen absetzt, ist natürlich ein Stoffaustausch mit der Umwelt unabdingbar. Dieser birgt erhebliche Risiken: einerseits können sorgsam regulierte Gleichgewichtszustände ("Homöostasen") durcheinander geraten, andererseits können toxische Substanzen in den Körper gelangen. Der zur Vermeidung solcher Störungen zuständige "Manager" ist die Leber.

Um ausreichend Nahrungsstoffe aufnehmen zu können, wird eine große Austauschfläche –die Darmoberfläche– benötigt. Eine sofortige Bearbeitung und Kontrolle der aufgenommenen Stoffe beim Durchtritt durch das Darmepithel wäre wohl "technisch" zu aufwendig. Diese erfolgt also später, nachdem das von dieser riesigen Austauschfläche stammende Blut wieder gesammelt wurde und durch die Enge "Pforte" der Leber geschleust wurde. Es werden also zwei Kapillarsysteme in einem Niederdrucksystem hintereinander geschaltet. In der Leber müssen erneut große Mengen von Molekülen zwischen Blut und Hepatozyten ausgetauscht werden. Das wird erleichtert durch eine Strömungsverlangsamung durch die breiten Lebersinusoide und durch die Fenestrierung des Leberendothels, die dem Blutplasma direkten Zugang in den dahinterliegenden Disse'schen Raum erlaubt, in den die Transporter-Protein-besetzten Mikrovilli der Hepatozyten ragen. Im Disse'schen Raum befinden sich außerdem spezialisierte Perizyten, die Sternzellen (*hepatic stellate cells*) oder Ito-Zellen, welche Vitamin A speichern und Bestandteile der extrazellulären Matrix synthetisieren können. Diese ist bei einer gesunden Leber sehr zart ausgebildet, um die Diffusionswege zu minimieren. In direktem Kontakt mit dem Blut, also innerhalb der Sinusoide, sitzen zwei Zellarten der unspezifischen Abwehr: eine große Zahl von Makrophagen, die Kupffer-Zellen, sowie NK-(*natural killer*) Zellen, die sogenannten Pit-Zellen.

Aus der Rolle der Leber in der Auseinandersetzung mit der Außenwelt ergibt sich auch die Notwendigkeit, Moleküle zurück in den Darm zu schicken. Dies wird durch das Gallengangssystem inklusive Gallenblase erreicht. Die kleinsten Verästelungen der Gallengänge beginnen als Spalträume zwischen benachbarten Leberzellen und werden nur durch deren Zellmembran begrenzt. Diese Canaliculi bilden ein dreidimensionales polygonales Netzwerk mit zahlreichen Anastomosen. Erst die größeren Ductuli haben ein eigenes Epithel.

Welche Bedeutung das Funktionieren der Leber für den Organismus hat, zeigt sich bei einem plötzlichen Ausfall der Leberfunktion z. B. in Folge einer Knollenblätterpilz-(*Amanita phalloides*)-Vergiftung. Das Hauptgift, Amanitin, ein zyklisches Peptid aus 8 Aminosäuren,

dessen Struktur so stabil ist, dass sie durch Kochen nicht verändert wird, bindet an die 140 kDa-Untereinheit der RNA-Polymerase II. Die so blockierte Genexpression führt zur Nekrose der Hepatozyten und kann innerhalb von 48-72 Stunden zum Tod des Patienten führen.

Im Folgenden werden die Funktionen der Leber kurz besprochen, woraus sich die klinischen Folgen von Funktionsstörungen meist ableiten lassen.

FUNKTION: Energiestoffwechsellhomöostase  
STÖRUNG: Schwäche, Fettstoffwechselstörungen, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, metabolisches Syndrom

Zeiten der Nahrungsaufnahme (Resorptionsphase) wechseln ab mit Zeiten ohne Energieträgerangebot aus dem Darm (Postresorptionsphase), eventuell sogar mit Hungerphasen. Die Leber hat wichtige Pufferfunktionen zur Erhaltung eines konstanten Energieträgerangebots im Blut.

In der **Resorptionsphase** wird viel Glucose über den Darm aufgenommen, die Gluconeogenese wird daher gehemmt: Insulin bewirkt in Hepatozyten eine Phosphorylierung und den Abbau des Transkriptionsfaktors Foxo1. Foxo1 treibt sonst die Transkription von Enzymen der Gluconeogenese (PEPCK, Glucose-6-Phosphatase). Ein Teil der im Darm resorbierten Glucose wird mit Hilfe des insulinunabhängigen Transporters GLUT2 ( $K_M$  15-20 mM) in die Hepatozyten transportiert. Glucose kann als solche nicht gespeichert werden, doch kann die Leber –wie auch die Skelettmuskeln—Glucose zu Glykogen polymerisieren. Glykogen kann bis zu 10% des Lebergewichts ausmachen (100-120g). Die Menge an Energie, die in dieser Form gespeichert werden kann, ist jedoch sehr begrenzt: die vielen Hydroxylgruppen der Glucoseeinheiten wirken stark hydrophil: 1g Glykogen bindet 2.7 g Wasser. Diese Form der Energiespeicherung nimmt zu viel Volumen und Gewicht in Anspruch, um effizient zu sein. Überschüssige Glucose wird deshalb in der Leber über Acetyl-CoA zu Fettsäuren umgebaut; diese werden mit Glycerol zu Triglyceriden vereinigt und in Form von VLDL (*very low density lipoprotein*)-Partikeln großteils an das Blut abgegeben. Werden allerdings Kohlenhydrate mit der Nahrung über die Zeit zu häufig oder in zu großen Mengen zugeführt, steigt die Konzentration von freien Fettsäuren und Fetten in den Hepatozyten so weit an, dass es zu Funktionseinschränkungen, beginnend mit Insulinresistenz kommt (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*). Die dritte Aufgabe der Leber in der Resorptionsphase ist die Aufnahme von Chylomikronenremnants, die Bearbeitung der in ihnen enthaltenen komplexen Lipide, darunter z. B. fettlösliche Vitamine oder Fremdstoffe, sowie die Wiederabgabe behandelter Lipide in der Form von VLDL. Aufgenommene Fette sind ja das einzige Segment der Nahrung, das die Leber zunächst umgeht. Das Darmepithel formt diese zu Chylomikronen um und setzt diese in den extrazellulären Raum frei, von wo sie mit der Gewebslymphe in die Lymphbahnen gespült werden. Von dort gelangen sie im Venenwinkel ins Blut. Die Triglyzeride werden mit Hilfe der Lipoproteinlipase auf der Endothelmembran von Muskel- und Fettgewebe aus den Chylomikronen geholt; erst die Remnants werden von der Leber aufgenommen.

In der **Postresorptionsphase** werden unter Kontrolle von erniedrigtem Insulin und Leptin sowie erhöhtem Glucagon und Sympathikotonus (und, während der Nacht, Wachstumshormon) die Energiespeicher angezapft, um einen kontinuierlichen Energieträgerspiegel im Blut sicherzustellen. Fettsäuren aus Depotfett sind in großen Mengen verfügbar, doch nicht alle

Zellen sind in der Lage, diese zu verstoffwechseln. Für manche Gewebe (ZNS, Erythrozyten, Nierenmark) ist Glucose unentbehrlich. Das Muskelglykogen steht dafür nicht zur Verfügung, es kann nur im Muskel selbst, z. B. zu Laktat, verbraucht werden. Im Blut wird ein langsam sinkender Glucosespiegel zunächst hauptsächlich durch **Glykogenolyse**, Abbau des Leber-Glykogens aufrechterhalten.

Parallel steigt die **Gluconeogenese**, die Neusynthese von Glucose aus Laktat, Glycerol und Aminosäuren. Dies wird über zwei Wege reguliert:

1. Der sinkende Insulinspiegel enthemmt in den Hepatozyten die Foxo1-abhängige Transkription von Enzymen der Gluconeogenese.
2. Sinkender Blutzucker- und Insulinspiegel hemmen in Fettzellen die Ausschüttung von Leptin. Das ZNS reagiert auf diesen Leptin-Abfall mit einer Aktivierung der "Stress-Achse" CRH-ACTH-Cortisol (typischer Höchstwert von Cortisol in den frühen Morgenstunden). Cortisol wirkt in Zusammenarbeit mit dem nun niedrigen Insulinspiegel die Lipolyse im Fettgewebe an. Aus den Fettzellen mobilisierte freie Fettsäuren (*non-esterified fatty acids*, NEFA) und Glycerol steigen im Blut an und erreichen die Leber. Hepatozyten bauen diese Fettsäuren zu Acetyl-CoA ab; Acetyl-CoA aktiviert allosterisch das Enzym Pyruvatcarboxylase, das die erste Reaktion der Gluconeogenese (zu Oxalazetat) katalysiert. Die Lipolyse im Fettgewebe bewirkt so über einen erhöhten Umsatz der Leber-Pyruvatcarboxylase eine verstärkte Gluconeogenese. Das dazu benötigte Ausgangsmaterial stellen neben begrenztem Glycerol und Laktat vor allem Aminosäuren dar, die Cortisol aus Muskeln und Knochen mobilisiert. Durch interne Umbauvorgänge liefern die Muskeln hauptsächlich Alanin.

Behalten wir im Gedächtnis, dass für beide Wege ein sehr niedriger Insulinspiegel notwendig ist. Steigt der Insulinspiegel geringfügig, senkt das die Gluconeogeneserate.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Pharmakologische Dosen von Glucocorticoiden bewirken einerseits eine starke Erhöhung des Blutzuckers und wirken andererseits peripher katabol, sodass bei längerer Therapiedauer Osteoporose und Verlust an Muskelmasse auftritt.

**Hungerphase.** Dauert die Phase ohne Nahrungszufuhr oder mit zu geringer Nahrungszufuhr länger als einen Tag an, ist das Leberglykogen verbraucht. Zusätzlich geht die Anlieferung von Alanin aus dem Muskel und damit die Gluconeogeneserate zurück: Der Blutzucker sinkt von etwa 90 auf etwa 70 mg/dl. Wie diese Regulation erfolgt, ist noch nicht ausreichend klar. Jedenfalls halbiert sich der Leptinspiegel, TSH geht noch stärker zurück, mit dem Schilddrüsenhormon reduziert sich der Gesamtenergieverbrauch: so wird z. B. die mitochondriale Energieerzeugung der Leber auf Sparflamme gesetzt. Man beginnt zu frieren, reduziert Wärmeverluste nach außen und spart damit ATP-Heizkosten ein. Während sich der Körper in der Postresorptionsphase kurzfristig ebenso hemmungs- wie gefahrlos an den Muskeln bedienen konnte, muss er nun seine Strategie umstellen: Die Muskeln kann er nicht längerfristig kannibalisieren, da sie weiter zur Nahrungssuche etc. benötigt werden.

Gleichzeitig stellt die Leber aus den immer stärker anflutenden Fettsäuren zusätzlich so genannte Ketonkörper,  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Azetoazetat, her. Das geschieht dadurch, dass die Leber mehr angelieferte Fettsäuren durch  $\beta$ -Oxidation abzubauen beginnt, als sie via Acetyl-CoA über den Zitratzyklus vollständig verstoffwechseln kann. Um das Acetyl-CoA in den Zitratzyklus einzubringen, ist nämlich Oxalazetat notwendig, das nun auch für

Gluconeogenese verbraucht und damit limitierend wird. Der Anstau überschüssiger Zwischenprodukte aus voroxidierten Buttersäurederivaten (4 Kohlenstoffe), hauptsächlich  $\beta$ -Hydroxybutyrat, wird ins Blut abgegeben. Es entsteht eine ketoazidotische Stoffwechsellaage. Dabei übernimmt die Nierenrinde bis zu einem Drittel der nun reduzierten Gluconeogenese: Erinnern wir uns, dass der proximale Tubulus [Säureausscheidung in Form von  \$\text{NH}\_4^+\$  mit Gluconeogenese verbindet](#). Großenergieverbraucher ZNS, das mit Fettsäuren nichts anfangen kann, verstoffwechselt neben Glucose gerne Ketonkörper, sodass in längeren Hungerphasen so viel Glucose wie möglich eingespart wird. Ohne diese Umstellung würden in anhaltenden Hungerperioden die Muskeln viel zu rasch abgebaut werden. Gleichzeitig entsteht durch die erhöhten Fettsäurekonzentrationen Resistenz gegen das ohnehin schon sehr niedrige Insulin in den typischen von Insulin gesteuerten Geweben Muskel, Fettgewebe, Leber, sodass von der nur mehr spärlich produzierten Glucose ein größerer Anteil für ZNS, Erys und Nierenmark übrig bleibt.

Möglicherweise ist also die durch erhöhte Konzentration freier Fettsäuren ausgelöste **Insulinresistenz**, die wir lange als ausschließlich pathologisches Phänomen betrachtet haben, ein physiologischer Bestandteil eines Notfallprogramms, das unseren Vorfahren ermöglicht hat, lange Hungerphasen mit sehr niedrigen Blutzuckerspiegeln zu überleben. Anhaltender Nahrungsüberfluss ist in der menschlichen Evolution bisher nicht aufgetreten. Heute wird uns dieser Mechanismus zum Verhängnis. Bei starkem Übergewicht mit metabolischem Syndrom haben wir zwar die gegenteilige Ernährungslage, jedoch ebenso eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren, die nun zu Insulinresistenz bei sehr hohen Blutzuckerspiegeln führt.

**Ketogene Diät.** Eine modische Diätform propagiert extreme *low carb* mit hauptsächlich Protein und Fett als Energieträger. Damit wird die Hungerphase in vielen Aspekten imitiert. Durch die stark reduzierte Insulinwirkung kann diese Ernährungsform helfen, das Gewicht zu halten oder abzunehmen. Nach einer Übergangsphase, in der viel Wasser verloren wird (da die Glykogenvorräte abgebaut werden; sieht auf der Waage super aus: "Wow, endlich eine funktionierende Diät, ich habe schon 2 kg verloren!"), kann sich der Körper erstaunlich gut auf diese Ernährungslage einstellen. Allerdings hat sich in großen Langzeitstudien gezeigt, dass das mit einer erhöhten Mortalität erkauft wird, wenn die Ernährung sich auf tierische Produkte stützt, da LDL-Cholesterol ansteigt, zuviel gesättigte Fette konsumiert werden etc, etc. Eine *low carb*-Diät auf pflanzlicher Basis ist dagegen schwer umzusetzen. Die Studien ergaben eine U-förmige Mortalitätskurve mit einem Minimum bei einem Kohlenhydratanteil von 50-55%; darüber und darunter stieg die Mortalität.

**Diabetes Mellitus Typ 1.** Vor Insulin als Medikament eingesetzt werden konnte, war DM1 ein Todesurteil. Die Abwesenheit von Insulin induziert die ketoazidotische Hunger-Stoffwechsellaage. Bei hohem Blutzucker starben die Kinder vor vollen Töpfen an "innerem Verhungern". Sie bauten so lange Muskeln und Substanz ab, bis das mit dem Leben nicht mehr vereinbar war.

**Steuerung der Gluconeogenese:** Betrachten wir diese noch einmal aus einem anderen Blickwinkel, um die Implikationen ganz klar zu machen. Wir tendieren dazu, das Hormon Insulin gedanklich nur in der Resorptionsphase anzusiedeln: die nach Nahrungsaufnahme hohen Glucosespiegel fördern seine Ausschüttung, und seine Wirkung auf Skelettmuskulatur und Fettgewebe hilft, die Glucose rasch in die Zellen zu schaufeln, indem GLUT4 ( $K_M$  5 mM)

in die Plasmamembran bewegt wird. Insulin ist aber auch in der Postresorptionsphase, z. B. in der Nacht, von großer Bedeutung.

Unter dem niedrigen Glucosespiegel der Postresorptionsphase (80-100 mg/dl, entspricht 4,5-5,5 mM) werden kritische Gewebe, wie das ZNS, über GLUT1 und GLUT3 kontinuierlich mit Glucose versorgt. Mit ihrer  $K_M$  von 1 mM arbeiten diese Transporter immer im Sättigungsbereich. In die  $\beta$ -Zellen der Pankreasinseln gelangt dagegen über die wesentlich höhere Schwelle des GLUT2 ( $K_M$  15-20 mM) nur wenig Glucose. Wird der Blutzuckerspiegel durch Gluconeogenese leicht erhöht, gelangt proportional etwas mehr Glucose in die  $\beta$ -Zellen, sodass auch etwas mehr Insulin ausgeschüttet wird. In den Inseln hemmt das Insulin die Glucagonausschüttung in den benachbarten  $\alpha$ -Zellen; weniger Glucagon und mehr Insulin gelangen über in die Pfortader ableitende Venolen zur Leber. Diese Insulinwirkung in Kombination mit der verringerten Glucagonwirkung limitiert die Gluconeogenese. Die Glucose-Neuproduktion wird damit dauernd durch eine Insulin-Feedbackschleife gedrosselt. Ohne diese Drosselung würde die Leber viel mehr Glucose durch Gluconeogenese erzeugen. Genau das geschieht beim **Metabolischen Syndrom**: hier zeigt die Leber Insulinresistenz und erzeugt mehr Glucose als notwendig. Das erklärt den erhöhten morgendlichen Nüchternzucker der Typ 2-Diabetiker, der sonst unlogisch wäre: warum sollte der Zucker erhöht sein, wenn die Person schon lange nichts mehr gegessen hat? Fazit: Die Leber hat eine enorme Kapazität für Gluconeogenese, die dauernd durch Insulin gedrosselt werden muss.

**Pharmakologische Querverstrebung: Metformin** hemmt die Gluconeogenese und ist damit das Basismedikament für *Diabetes mellitus* Typ 2. Im Lauf der Zeit wurden mehrere Mechanismen für diesen Effekt vorgeschlagen. Am überzeugendsten erscheint mir ein Effekt auf ein mitochondriales Redoxenzym, der dazu führt, dass im Zytosol des Hepatozyten mehr NADH und weniger  $NAD^+$  bereit steht. Dadurch kann weniger Laktat zu Pyruvat verwandelt und über die Pyruvatcarboxylase in die Gluconeogenese eingeschleust werden. Das erklärt auch eine Tendenz zu Laktatazidose als unerwünschte Nebenwirkung. Wie wir gleich sehen werden, beobachten wir diesen Effekt auch beim Abbau von Alkohol.

FUNKTION: Aminosäuren-Stoffwechsel, Stickstoffausscheidung (Harnstoffsynthese).

STÖRUNG: Hepatische Enzephalopathie, Säure-Basen-Instabilität.

Die Gluconeogenese aus Aminosäuren, die hauptsächlich aus dem Muskel stammen, löst das Problem der Glucoseversorgung in Hungerzeiten, hat aber mehrere Haken. Zunächst einmal bleibt, wenn man Aminosäuren zu Kohlehydraten umbaut, der Stickstoff der Aminogruppen übrig. Die einfachste Form, in der Stickstoff im Körper vorkommt, ist Ammoniak ( $NH_3$  bzw. Ammonium-Ion  $NH_4^+$ ). Dieses wird allerdings nicht sehr effizient ausgeschieden und wirkt in höheren Konzentrationen toxisch, was sich als erstes im ZNS bemerkbar macht.

Die Stickstoffentsorgung beeinflusst auch den Säure-Basen-Haushalt in unserem Körper, über den wir uns schon im Zuge unserer [Befassung mit der Niere](#) Gedanken gemacht haben. Dort haben wir vorweggenommen, dass die für das Säure-Basengleichgewicht kritische Entscheidung, wieviel Stickstoff in der Form von Harnstoff und wieviel in der Form von  $NH_4^+$  entsorgt wird, in der Leber erfolgt. Diese Regulation sehen wir uns nun näher an.

Wieder einmal sitzen wir beim Frühstück und stellen dabei pathophysiologische Überlegungen an. Proteine sind zwar gute Energielieferanten, doch ist neben der Stickstoffentsorgungsfrage auch die Säure-Basen-Situation komplizierter als bei Fetten und Kohlenhydraten. Fette und Kohlenhydrate (Butterbrot) bauen wir zu  $\text{CO}_2$  und Wasser ab;  $\text{CO}_2$  ist eine potentielle Säure, doch die atmen wir ab. 'Wie sieht das eigentlich bei Proteinen aus?', überlegen wir, während wir unser Frühstücksei genießen.

Die meisten Aminosäuren sind neutral: sie enthalten zwei gegensätzlich ionisierte Gruppen: eine Carboxyl- und eine Aminogruppe. Werden sie abgebaut, entsteht (netto, der tatsächliche Abbau ist natürlich viel komplizierter) also ebensoviel  $\text{HCO}_3^-$  wie  $\text{NH}_4^+$ . Eine typische Proteinaufnahme von 100 g/d führt zur Produktion von etwa 1000 mmol  $\text{HCO}_3^-$ /Tag und 1000 mmol  $\text{NH}_4^+$ /Tag. Aus der Säure-Basenperspektive könnte  $\text{NH}_4^+$  ein Proton abgeben,  $\text{HCO}_3^-$  eines aufnehmen. Beim Blut-pH von 7,4 gibt  $\text{NH}_4^+$  mit seinem  $\text{pK}_a$  von 9.2 sein Proton jedoch kaum ab.  $\text{HCO}_3^-$  jedoch nimmt gerne ein Proton auf, um dann als  $\text{CO}_2$  abgeatmet zu werden, sodass der Nettoprozess alkalisierend wirken würde.

Beinahe verschlucken wir uns an unserem Ei: Alarm!  $\text{NH}_4^+$  ist toxisch;  $\text{HCO}_3^-$  wirkt alkalisch: wir müssen etwas tun! Vom Konzept her am einfachsten und logisch wäre es, die beiden zu einem "Müllmolekül" zu komprimieren. Bingo! Der Harnstoffzyklus macht genau das. Harnstoff ist, verglichen mit den beiden schwierigen Charakteren, ein außerordentlich verträgliches Molekül: wenig reaktiv, untoxisch, unverdächtig aus Säure-Basenperspektive, Stickstoff-verdichtend. Ein bisschen schwer auszuschcheiden, doch da wird unserer Niere schon etwas einfallen.

Stickstoff-verdichtend? Ja, denn in Harnstoff kommen zwei  $\text{NH}_2$ -Gruppen auf eine  $\text{C}=\text{O}$ -Einheit. Hm, was ist dann mit unserem Säure-Basen-Gleichgewicht? Wenn wir aus  $\text{NH}_4^+$  eine  $\text{NH}_2$ -Gruppe machen, bleibt uns doch ein  $\text{H}^+$  übrig; na gut, dem  $\text{HCO}_3^-$  fehlt eines, das gleicht sich vielleicht aus, aber was ist mit dem zweiten  $\text{NH}_4^+$ ? Dort bleibt auf jeden Fall ein Proton übrig! (Cave: Wenn wir nicht zugleich BiochemikerInnen werden wollen, begnügen wir uns damit. Technisch ist alles wie immer komplizierter; die zweite Aminogruppe stammt nicht direkt aus  $\text{NH}_4^+$  sondern wird von Aspartat aus übertragen. Man kann nun versuchen, die Stöchiometrien von Reaktion zu Reaktion weiter zu verfolgen. Unterm Strich jedoch trifft die Aussage zu: Protonen bleiben übrig.) Resultat: schon wieder beginnen sich unsere Nackenhaare zu sträuben! Alarm! Haben wir den Teufel mit Beelzebub ausgetrieben? Soeben noch drohten wir zu alkalisieren, nun drohen wir zu versauern! Was sollen wir tun, auf Protein verzichten, nur noch Zucker und Fett essen? Schokolade-Diät?

Ahh- Entspannung: da fällt uns ein, dass unsere Niere [Säure ja gut ausscheiden kann-praktischerweise sogar als  \$\text{NH}\_4^+\$](#) . Nur müssen wir darauf achten, dass wir die Säureäquivalente in Form von  $\text{NH}_4^+$  nicht direkt auf den Weg von der Leber an die Niere schicken: so viel  $\text{NH}_4^+$  wäre toxisch. Wir benötigen also einen sicheren Säure-/Ammonium-Tankwagen: das ist Glutamin. Die Niere holt aus diesem Tankwagen wieder das  $\text{NH}_4^+$  hervor und scheidet es aus. Jedes von der Niere ausgeschiedene  $\text{NH}_4^+$  muss nicht mit  $\text{HCO}_3^-$  neutralisiert werden und spart damit  $\text{HCO}_3^-$ .

In der Leber haben wir also zwei Möglichkeiten, mit  $\text{NH}_4^+$  umzugehen:

1. wir verwenden es, um das beim Aminosäureabbau entstehende  $\text{HCO}_3^-$  zu neutralisieren und stecken es in Harnstoff
2. wir stecken es in den Glutamin-Tankwagen, um es in der Niere auszuschcheiden



Option 1 verbraucht  $\text{HCO}_3^-$ , Option 2 spart  $\text{HCO}_3^-$ . Wenn es uns nun noch gelingt, das Verhältnis zwischen beiden Wegen intelligent zu steuern, entkommen wir den beiden Formen der Säure-Basen-Katastrophe, in die wir durch die Energiegewinnung aus Aminosäuren zu geraten drohen.

Und siehe da, das Verhältnis zwischen beiden Wegen wird in der Leber durch den pH gesteuert-intelligenter geht es nicht! Eine geringfügige Senkung des pH reduziert in der Leber die Harnstoffproduktion, aber steigert die Glutaminsynthese. Damit wird weniger  $\text{HCO}_3^-$  verbraucht und mehr gespart, und die sich anbahnende Azidose wird ausgeglichen. Umgekehrt hat ein Anstieg des pH die gegenteiligen Folgen.

[Kein Lernstoff- Exklusiv für unsere Biochemie-Aficionados:

Die Senkung der Harnstoffsynthese durch sinkenden pH erfolgt durch das Enzym Glutaminase. Glutaminase stellt in den Mitochondrien periportal Zellen das  $\text{NH}_4^+$  zur Verschmelzung mit  $\text{HCO}_3^-$  und einem Phosphat aus ATP zu Carbamoylphosphat zur Verfügung, das anschließend in den Harnstoffzyklus eingeschleust wird. Diese Leberglutaminase ist in ihrer Aktivität direkt pH-abhängig: niedrigerer pH  $\rightarrow$  weniger Carbamoylphosphat  $\rightarrow$  weniger Harnstoffsynthese pro Zeiteinheit.

Die Steigerung der Glutamin-Tankwagenfüllung erfolgt direkt und schlicht durch das Enzym Glutaminsynthase, das im umgekehrten Weg pH-gesteuert wird: niedrigerer pH  $\rightarrow$  mehr Glutamin, das auf die Reise zur Niere geschickt wird. Sinnvollerweise wird dieses Enzym hauptsächlich in Zellen in der Nähe der Zentralvene des Leberläppchens exprimiert: wenn das anfallende  $\text{NH}_4^+$  in der Peripherie des Leberläppchens nicht zu Harnstoff verarbeitet wird, treibt es stromabwärts und muss, vor es die Leber verlässt, im Glutamin-Tankwagen nicht-toxisch transportfähig gemacht werden. ]

FUNKTION: "Filterung" von partikulärem Material

STÖRUNG: Erhöhte Infektanfälligkeit

Kupffer-Zellen sind eine Form von Makrophagen, die mehr als 80% der sessilen Makrophagen des retikuloendothelialen Systems darstellen. Sie sitzen im Inneren der Sinus und phagozytieren sehr effizient partikuläres Material aus der Pfortader und bauen es ab. Dadurch werden z. B. alternde Erythrozyten eliminiert, aber auch eingeschwemmte Bakterien inaktiviert. Kupffer-Zellen exprimieren ein breite Palette an Rezeptoren für PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), mit deren Hilfe sie Bakterien erkennen, phagozytieren und inaktivieren. Sie stellen damit ein wesentliches Element der unspezifischen Abwehr gegen Infektionen aus dem Magen-Darm-Trakt dar (siehe [Abschnitt über Makrophagen](#) im [Immunologie-Skriptum](#)).

FUNKTION: Elimination unerwünschter, über den Darm aufgenommener Moleküle (Biotransformation, Cytochrom P450 Oxidasen).

STÖRUNG: Vergiftungserscheinungen, abhängig vom spezifischen Molekül.

Über die Darmschleimhaut werden auch viele Stoffe aufgenommen, die eine potentielle Gefahr für den Organismus darstellen. Gerade bei stark lipophilen Molekülen ist es für den Organismus

gar nicht so einfach, solche Substanzen wieder loszuwerden. Die Leber hat dazu den Mechanismus der Biotransformation entwickelt, die in zwei Phasen abläuft: in einem ersten Schritt wird, meist durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem, eine reaktive Gruppe wie -OH in das Molekül eingebracht, an die in einem zweiten Schritt eine hydrophile Verbindung (z. B. Glucuronsäure, Sulfat, Glutathion etc.) angehängt wird. Das Molekül wird dadurch in der Regel soweit wasserlöslich, dass es über die Galle oder sogar über die Niere ausgeschieden werden kann.

**Cytochrom P450 Oxidasen** enthalten Häm als eine prosthetische Gruppe, an dessen zentralem Eisen-Atom die eigentliche Redoxreaktion abläuft (der Name stammt von einem Absorptionsmaximum bei 450 nm, wenn CO daran gebunden ist; P-Pigment). Es gibt ca. 50 menschliche Gene für diesen Typ von Enzym, von denen viele in der Leber exprimiert werden. Sie werden nach Familien (Nummern), Subfamilien (Buchstaben) und Genen (Nummern) bezeichnet, z. B. CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2E1. Eine Reihe von Ursachen hat zur Folge, dass sich einzelne Individuen in ihrer Cytochrom P450-Enzymausstattung unterscheiden:

1. Viele dieser Gene sind polymorph, das bedeutet, verschiedene Individuen haben leicht unterschiedliche Varianten eines solchen Gens und damit des kodierten Enzyms. Die Vielfalt an Genen und Polymorphismen erklärt sich wahrscheinlich aus einem daraus resultierenden Selektionsvorteil in der Menschheitsgeschichte in der Auseinandersetzung mit einer Vielfalt von Alkaloiden aus Nahrungspflanzen.
2. Manche dieser Enzyme werden in Frauen und Männern unterschiedlich exprimiert, z. B. CYP2B13, CYP3A16 und CYP4A12 (Rinn et al., Dev. Cell 6: 791-800, 2004). So wird CYP3A16 nur in der weiblichen, aber nicht in der männlichen Leber exprimiert. Dies kann zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Metabolisierung von Medikamenten führen.
3. Die meisten dieser Gene werden induziert, wenn das System wiederholt durch ein Substrat beansprucht wird, sodass das Expressionsniveau, abhängig von der individuellen Vorgeschichte, auch bei identer genetischer Situation unterschiedlich sein kann. Mechanismus? Nächster Absatz!
4. Von manchen CYPs weiß man, dass sich ihr Expressionsniveau mit dem Lebensalter ändert. Säuglinge sind z. B. sehr empfindlich auf mit der Muttermilch aufgenommenes Koffein, da sie es selbst nicht abbauen können. Für mehr Ruhe wäre gestressten Müttern zu empfehlen, den Kaffeekonsum einmal versuchsweise zurückzuschrauben.

**Enzyminduktion.** Das Entgiftungssystem ist nicht starr, sondern in der Lage, sinnvoll auf Beanspruchungen zu reagieren. Wir nehmen häufig kleine Mengen von allerlei Giften auf, da wir uns in einer Welt bewegen, in der jeder versucht, seine Haut und seine ökologische Nische gegen andere zu verteidigen. Betrachten wir zwei Beispiele, die sich zwar nicht so leicht in unseren Magen verirren, aber für unser medizinisches Interesse relevant sind:

- Die pazifische Eibe (*Taxus brevifolia*) schützt sich davor, als Futter benützt zu werden, indem sie eine Substanz synthetisiert, welche die Funktion von Mikrotubuli und damit der Zellteilungsspindel stört. Wir nennen dieses Gift Paclitaxel und verwenden es als Medikament in der Krebstherapie, z. B. gegen Brustkrebs.
- Das im Erdboden lebende Bakterium *Amycolatopsis rifamycinica* hält sich dort Konkurrenz vom Leib, indem es eine Substanz synthetisiert, welche die Funktion der DNA-abhängigen RNA-Polymerase anderer Bakterien stört. Wir nennen diese Substanz Rifampicin und



verwenden sie als Antibiotikum gegen bakterielle Infektionen, z. B. gegen Meningokokken oder Tuberkulose.

Beide Substanzen sind komplex aufgebaut und lipophil. Beide binden in Hepatozyten an ein Mitglied der Gruppe der Kernrezeptoren (*nuclear receptors*, Verwandte von Glucocorticoidrezeptor, Vitamin D-Rezeptor etc.), die unsere Sensoren für lipophile Moleküle von innen und außen darstellen und die uns helfen, die Genexpression in den verschiedenen Geweben auf einen geänderten Bedarf hin zu modifizieren: sie binden an den Pregnan-X-Rezeptor (PXR). Der Rezeptor bindet daraufhin an *response elements* im Promotor für CYP3A4 und andere CYPs und induziert eine verstärkte Expression. Über den selben Mechanismus werden auch Koppelungsenzyme für den zweiten Schritt, z.B. Glutathion-S-Transferase, sowie Transporter für die Ausschleusung über die Membran in den Gallekanalikus induziert. Beide Substanzen, Paclitaxel wie Rifampicin, werden durch CYP3A4 verstoffwechselt, sodass sie bald ihren eigenen Abbau beschleunigen, aber damit auch den Abbau von anderen Medikamenten beeinflussen. Auch Progesteron induziert die Proteine dieser Entsorgungskette via Bindung an den Pregnan-X-Rezeptor, sodass Schwangere Medikamente anders metabolisieren- etwas, das wir natürlich nicht testen können oder wollen. Ein analoger Weg zur Reaktion auf körperfremde ("Xenobiotika") oder körpereigene lipophile Substanzen verläuft über einen weiteren nukleären Rezeptor, den *constitutive androstane receptor* (CAR). Dieser bindet andere Liganden als der PXR und aktiviert eine andere Palette an Cytochrom P450-Oxidase.

**Einschub: Xenohormone (*endocrine disruptors*).** Wir alle gemeinsam beteiligen uns zur Zeit an einem groß angelegten Nahrungsmittelexperiment: Wir nehmen Substanzen auf, mit denen die Menschheit bisher nie konfrontiert war. Nach der Paracelsus-Erkenntnis *dosis facit venenum* hoffen wir, dass, solange wir nur die Dosis klein halten, nichts passiert. In die Suppe spucken könnten uns dabei Substanzen, die in geringen Konzentrationen wirken, indem sie an hochaffine Rezeptoren binden. In Diskussion sind vor allem lipophile Substanzen, die leicht resorbiert werden, sich oft in Fettgewebe anreichern und an *nuclear receptors* binden. Wir exprimieren 48 verschiedene *nuclear receptors*; bei der Mehrzahl von ihnen ist der natürliche Ligand noch unbekannt. Da viele Kernrezeptoren in fast allen Körperzellen exprimiert werden und jeweils auf die Expression hunderter Gene wirken, ist eine Folgenabschätzung von theoretischer Seite unmöglich. Denkbar sind zeitliche Fenster besonderer Empfindlichkeit (z. B. Embryogenese) und epigenetische Effekte auf spätere Generationen. Einige Beispiele aus einer langen Liste von diskutierten Substanzen:

- **Bisphenol A** hat eine schwache Östrogenwirkung. Es kommt in Plastik-Getränkeflaschen, der Auskleidung von Konservendosen, Plastikspielzeug und kam bis 2011 in Babyflaschen, bis 2020 auf Thermopapier von Kassazetteln vor. Ende 2021 empfahl die *European Food Safety Administration* eine starke Reduktion der BPA-Konzentration in Kunststoffen in Kontakt mit Nahrungsmitteln.
- **Phthalate** haben eine Östrogenwirkung. Sie werden als Weichmacher in PVC, auch in medizinischen Leitungen und Schläuchen, sowie in Kosmetika eingesetzt.
- **Atrazin** verändert die ovarielle Hormonproduktion. Es wird in den USA verbreitet als Herbizid eingesetzt, in der EU ist es seit 2003 verboten.
- **Perfluorooctansäure (PFOA)** bindet an Östrogenrezeptor und PPAR $\alpha$ . PFOA wird wegen ihrer öl- und wasserabstoßenden Eigenschaften zur Herstellung vieler Kunststoffe verwendet, z. B. für Antihafbeschichtung von Bratpfannen und für Outdoorbekleidung. Sie ist praktisch nicht abbaubar, reichert sich im Fettgewebe an und ist heute in beinahe jedem

Individuum nachweisbar. Es gibt Hinweise, dass sie die Entstehung von Nieren- und Hodenkrebs fördert. In der EU ist sie seit 2020 verboten.

Es ist möglich, wenn auch mühsam, potentielle Risiken zu verringern, ohne dass man sich im Detail mit den Substanzen auseinandersetzen muss: Das Prinzip besteht darin, den Kontakt zwischen Lebensmitteln und Kunststoffen zu minimieren. Das gilt besonders, wenn sie erhitzt werden (Mikrowelle, Bratpfannen, Behälter für Fastfood,...). Keine Konserven. Kauft man Bio, verringert man zusätzlich potentielle Risiken durch Herbizide und Pestizide.

\*

Das System der Biotransformation birgt auch Risiken in sich: eine an sich harmlose Substanz kann durch Biotransformation erst zu einem Toxin werden. Ein klassisches Beispiel dafür ist Aflatoxin B1. Aflatoxin stammt aus *Aspergillus flavus*, der schlecht gelagerte Erdnüsse, Pistazien, Mais etc. kontaminiert. Das vom Pilz produzierte Molekül ist zunächst inaktiv, wird mit der Nahrung aufgenommen und erst in der Leber durch das Cytochrom-P450-System zu einem hochreaktiven Metaboliten verändert, so dass es DNA-Addukte bildet und damit krebserregend wirkt.

Betrachten wir die Wirkung dieses Systems auf Medikamente etwas näher. Einerseits verlieren Medikamente durch Verstoffwechslung an Aktivität. Bei der Gabe vieler oraler Medikamente tritt der so genannte *first pass effect* auf: manche Medikamente werden so effizient von der Leber aus dem Pfortaderblut extrahiert und verstoffwechselt, dass es schwierig ist, auf diesem Weg ausreichende Plasmakonzentrationen zu erreichen.

Andererseits kann sich auch bei Medikamenten Toxizität durch Verstoffwechslung ergeben, die wieder durch den Abbau anderer Moleküle beeinflusst werden kann. Ein medizinisch relevantes Beispiel für eine solche Wechselwirkung stellt die Metabolisierung von Alkohol und Paracetamol dar.

**1. Alkohol:** Ethanol wird hauptsächlich durch das Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) zu Acetaldehyd oxidiert. Bei chronischem Alkoholkonsum wird außerdem CYP2E1 induziert, das denselben Effekt hat. Trotz kräftiger Induktion ist dessen Kapazität jedoch im Verhältnis zur ADH so gering, dass es zu keiner substantiellen Steigerung der Alkohol-Abbaurate (0,11 bis 0,12 g/kg Körpergewicht und Stunde, d. h. ca. 0,1 ‰ pro Stunde) kommt. Acetaldehyd wirkt in den so erreichten Konzentrationen bereits zytotoxisch; es wird durch das Enzym Aldehyddehydrogenase weiter zu Azetat oxidiert, anschließend zu Acetyl-CoA aktiviert. In beiden Oxidationsschritten entsteht  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Die durch den Alkoholabbau entstehenden Produkte Acetyl-CoA und NADH werden über Zitratzyklus und Atmungskette zur Energiegewinnung eingesetzt; Überschüsse sind das ideale Ausgangsmaterial für die Fettsäuresynthese. Wenn wir Alkohol trinken, synthetisieren wir Fett, statt es abzubauen. Die Verstoffwechslung erklärt die beiden typischen Schädigungsformen durch Alkoholkonsum: alkoholische Hepatitis und Fettleber, die bei fortgesetztem Konsum beide in eine Zirrhose münden können. Ein Überschuss an NADH hemmt nicht nur die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren. Wie wir bei Metformin gesehen haben, hemmt hohes NADH auch die Gluconeogenese, indem es die Oxidation von Laktat zu Pyruvat hemmt. Die NADH-Konzentration treibt die Reaktion sogar in die Gegenrichtung. Auf diese Weise kann ein Übermaß an Alkohol zu Hypoglykämie und Laktatazidose führen. Typ 2-Diabetiker, die am Vorabend Alkohol getrunken haben, wundern sich oft über ihre "guten" Blutzuckerwerte am folgenden Morgen.

Bei Menschen aus Südostasien kommen zwei Allele häufig vor, die zu einer raschen Akkumulation von Acetaldehyd nach Alkoholkonsum führen. Das ADH-Allel ADH1B\*Arg47His führt zu einem rascheren Abbau von Ethanol zu Acetaldehyd, das Aldehyd-Dehydrogenase-Allel ALDH2\*2- (Glu504Lys), zu einem verlangsamten Abbau von Acetaldehyd zu Azetat. In beiden Fällen führt Alkoholenuss rasch zu einer unangenehmen *flush*-Symptomatik (Gesichtsrötung, Blutdruckabfall), Übelkeit und Kopfschmerzen. In Europa sind die genetischen Grundlagen des Alkoholabbaus sehr homogen.

Obwohl Frauen und Männer Alkohol, bezogen auf das Körpergewicht, in der Leber mit derselben Geschwindigkeit abbauen, ist der weibliche Organismus empfindlicher: Die Aufnahme derselben Menge Alkohol führt bei Frauen zu einer höheren Blutalkoholkonzentration. Das ist nicht nur auf ihr im Schnitt niedrigeres Gewicht zurückzuführen: Alkohol verteilt sich vorwiegend in der wässrigen Phase des Körpers, deren Anteil am Körpergewicht bei Frauen kleiner ist als bei Männern. Ein weiterer Unterschied liegt in einem ADH-Isoenzym, das in der Magenschleimhaut exprimiert wird und bei Frauen weniger aktiv ist. Da mindestens 20 % des getrunkenen Ethanols über die Magenschleimhaut aufgenommen wird, erreicht bei Frauen ein größerer Anteil dieser Fraktion das Blut als bei Männern. Statistisch findet man bei Frauen ab 20 g täglichen Alkoholkonsums einen Anstieg der Zirrhosehäufigkeit, bei Männern erst ab 40-50 g/Tag. Bereits 70-80 g/Tag führen auch bei Männern regelmäßig zur Leberzirrhose.

Die Angabe des Alkoholgehalts von Getränken erfolgt nicht in g, sondern in Volumenprozent (Bier um 5%, also 50 ml pro Liter; Wein um 12%, also 120 ml pro Liter). Da Alkohol leichter ist als Wasser, müssen die ermittelten ml noch mit der Dichte von Alkohol (ca. 0,8 g/ml) multipliziert werden, um die Alkoholmenge in g zu erhalten. 0,5 l Bier enthalten daher ca. 20 g Alkohol, 0,25 l Wein ca. 24 g- damit liegen Tagesmengen von 4 Bier oder einer Bouteille Wein auch bei Männern jenseits der Zirrhosegrenze.

Möchte man nach Alkoholaufnahme die Alkoholkonzentration im Blut schätzen, so kann man diese in einer ersten Annäherung nach Widmark berechnen: die Blutalkoholkonzentration ist gleich der Menge aufgenommenen Alkohols (in g) gebrochen durch das Produkt des Gewichts der Person (in kg) mal dem Anteil der wässrigen Phase (etwa 0,7 für Männer und 0,6 für Frauen). Dadurch bekommt man g Alkohol pro kg Verteilungsvolumen und damit eine Schätzung für die Blutalkoholkonzentration in Promille (g Alkohol pro 1000 g Blut). Diese Schätzung ist in der Regel 10-30% zu hoch, da ein Teil des Alkohols schon während der Schleimhautpassage verstoffwechselt oder noch während der Trink- und Resorptionsphase in der Leber verstoffwechselt oder wieder ausgeschieden wird (Urin, Atemluft). Alternative Berechnungsweisen beziehen zusätzliche individuelle Variablen wie das Verhältnis Körpergröße/ Körpergewicht und Alter mit ein und liefern genauere Resultate. Möchte man die Alkoholkonzentration einige Stunden nach Abschluss des Trinkens schätzen, zieht man vom Ausgangspromillewert die vorher erwähnten 0,11 bis 0,12 ‰ pro Stunde ab.

## **2. Paracetamol** (im angelsächsischen Sprachraum als Acetaminophen bezeichnet):

Im therapeutischen Dosisbereich wird der Großteil des Paracetamols in der Leber direkt sulfatiert und glucuronidiert; nur geringe Mengen werden über CYP2E1 zu einem hochreaktiven elektrophilen Zwischenprodukt namens NAPQI (N-Azetyl-p-Benzo-Quinon-Imin) verstoffwechselt, das kovalent an zelluläre Makromoleküle binden und damit toxisch

wirken könnte. Um reaktive Moleküle dieses Typs abzufangen, produziert jede Zelle eine gewisse Menge eines SH-tragenden Moleküls, Glutathion. Das Schwefelatom mit seinen freien Elektronenpaaren reagiert sehr effizient mit NAPQI und ähnlichen Molekülen; Glutathion stellt damit einen Schutzschild für die zellulären Makromoleküle dar.

Im toxischen Dosisbereich werden zunächst die Sulfatierungs- und Glucuronidierungssysteme überlastet, so dass nun der zu NAPQI verarbeitete Anteil des verstoffwechselten Paracetamols stark zunimmt. Dann wird das vorhandene Glutathion verbraucht; weiteres NAPQI wirkt ungehemmt toxisch. Wird CYP2E1 durch chronischen Alkoholenuss induziert, ist der zu NAPQI verarbeitete Anteil von vornherein größer; Paracetamol wirkt unter diesen Umständen schon in wesentlich niedrigerer Dosis (beschrieben wurden Fälle ab 5-6 Tabletten zu 500 mg pro Tag) toxisch.

Nach diesen Überlegungen wird das Problem für die Pharmakotherapie klar: wenn die wirksame Dosis und Toxizität vieler Medikamente durch CYPs beeinflusst wird, die CYP-Ausstattung einzelner Individuen aber verschieden ist, müssen viele Medikamente in verschiedenen Individuen verschieden wirken. Dafür gibt es zahlreiche Beispiele. CYP2D6 ist wesentlich für den Abbau von Antidepressiva, Neuroleptika und mancher Betablocker, aber auch für die Aktivierung des Opiats Tramadol (Tramal<sup>®</sup>-Tropfen) zu seiner wirksamen Form. CYP2D6 kommt in vielen Allelvarianten vor: manche Individuen tragen defekte Allele, andere, besonders Menschen aus Äthiopien oder Saudi-Arabien, haben Allele mit mehreren 2D6-Kopien. Für Menschen mit hoher 2D6-Aktivität wirken daher die üblichen Dosen vieler Medikamente gegen Depression oder Schizophrenie nicht, da diese rasch abgebaut werden. Bei Menschen mit fehlender oder niedriger 2D6-Aktivität können dieselben Dosen von Psychopharmaka oder Betablockern toxisch wirken, dafür bleiben Tramadol-Tropfen unwirksam. Ein anderes Beispiel ist der Plättchenhemmer Clopidogrel, der erst durch CYP2C19 in seinen aktiven Metaboliten übergeführt wird. In 10-15% ist CYP2C19 auf Grund allelischer Varianten weniger aktiv, sodass keine ausreichende Plättchenhemmung zustande kommt.

Grundsätzlich ist es möglich, solche potentiell gefährdeten Patienten rechtzeitig zu erkennen, indem man die Gene dieser CYPs auf das Vorhandensein kritischer Polymorphismen überprüft. Die immer effizienter werdenden DNA-Sequenzierungs-Verfahren sollten mit der Zeit die Bestimmung eines individuellen Cytochrom P450-Status erleichtern.

Die Möglichkeiten für Komplikationen werden noch dadurch gesteigert, dass sich auf diese genetischen Unterschiede der Cytochrom-P450-Oxidasen Effekte wie Enzym-Induktion, geschlechts- und altersbedingte Enzym-Aktivitätsunterschiede und kompetitive Hemmung bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Medikamente oder spezifischer Nahrungsinhaltsstoffe aufpfropfen. So hemmt Naringenin aus Grapefruitsaft CYP3A4 und weitere CYPs und erhöht dadurch die Bioverfügbarkeit zahlreicher Medikamente, z. B. von Statinen.

FUNKTION: Steroidhormon-Inaktivierung.

STÖRUNGEN: Gynäkomastie, Hodenatrophie, weiblicher Behaarungstyp.

Das Prinzip, auszuschleudende lipophile Substanzen mit hydrophilen Verbindungen zu konjugieren, um sie wasserlöslicher zu machen, wird auch auf körpereigene Moleküle angewendet, wie z. B. auf Steroidhormone oder Bilirubin. Steroidhormone werden auf diese

Weise inaktiviert und ausgeschieden. Chronische Leberinsuffizienz führt beim Mann dazu, dass die in niedrigen Mengen gebildeten Östrogene nicht mehr inaktiviert und ausgeschieden, und damit angereichert werden.

FUNKTION: Bilirubin-Ausscheidung.

STÖRUNG: Ikterus.

Bilirubin ist ein Abbauprodukt von Porphyrinen. Es stammt überwiegend aus der Häm-Gruppe des Hämoglobins und zu einem kleinen Anteil aus der prosthetischen Gruppe von Enzymen der Atmungskette und anderen Enzymsystemen wie z. B. dem Cytochrom-P450-System. Bilirubin wirkt in höheren Konzentrationen toxisch und muss daher vom Körper effizient eliminiert werden. Bilirubin wird über mehrere Transportsysteme in die Hepatozyten aufgenommen, sodass bei diesem Schritt selten Störungen auftreten: *organic anion transporter proteins* (OATP, in erster Linie SLCO1B1). Das Enzym UDP-Glucuronyltransferase (UGT) konjugiert Bilirubin mit Glucuronsäure; das konjugierte Bilirubin wird unter ATP-Verbrauch durch den *canalicular multispecific organic anion transporter* (cMOAT, auch MRP2= *mdr related protein 2* genannt, systematische Bezeichnung ABCC2) in den Gallenkanaliculus gepumpt. Bei einer nach der UGT lokalisierten Transportstörung steigt neben dem unkonjugierten Bilirubin auch das konjugierte an, das auch im Urin nachweisbar wird.

Genetisch bedingte Störungen in diesem System sind Gilbert-Meulengracht- (sehr häufig und harmlos, schwächere Funktion des UGT-Promotors), Crigler-Najjar I- und II- (Funktionseinschränkungen unterschiedlicher Intensität der UGT) sowie Dubin-Johnson- (Defekt in cMOAT) und Rotor-Syndrom (äußerst selten; kombinierte Störung zweier OATP, welche die Wiederaufnahme von "entkommenem" konjugiertem Bilirubin aus dem Blut in die Zelle vermitteln).

FUNKTION: Cholesterin-Ausscheidung.

STÖRUNG: Hypercholesterinämie, Dyslipoproteinämien

Cholesterin kann vom Körper synthetisiert, nicht aber wieder abgebaut werden. Es muss also ausgeschieden werden. Dies geschieht in zwei Formen: Cholesterin wird einerseits zu Gallensäuren umgewandelt und andererseits direkt ausgeschieden. 30-60% des in die Galle sezernierten Cholesterins werden im Darm rückresorbiert; der Rest wird ausgeschieden. Bei Cholestase kann ein cholesterinreiches atypisches Lipoprotein entstehen, das Lipoprotein X.

FUNKTION: (Gallesekretion - in Klammer, da kein Wert an sich).

STÖRUNG: Cholestase, Cholelithiasis.

Ein Sistieren des Galleflusses wird unabhängig von der Ursache als **Cholestase** bezeichnet. Durch die komplexe Zusammensetzung und die für einzelne Komponenten unterschiedlichen Transportsysteme der Galle wird der Begriff Cholestase sowohl für Situationen verwendet, bei denen alle Komponenten der Galle betroffen sind, als auch für Transportstörungen, die hauptsächlich Gallensäuren betreffen. Leitsymptom ist der durch den Anstieg der Gallensäuren ausgelöste Juckreiz.

**Gallensäuren** werden in Hepatozyten aus Cholesterol synthetisiert, indem Hydroxylgruppen an Position 7 und 12 eingeführt werden und die Cholesterolseitenkette verkürzt und mit einer COOH-Gruppe versehen wird. Die Produktionsrate wird über eine negative Rückkoppelung gesteuert: das geschwindigkeitsbestimmende Enzym, die 7 $\alpha$ -Hydroxylase, wird weniger stark exprimiert, wenn genügend Gallensäuren vorhanden sind. Gallensäuren im Hepatozyten binden an den Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), ein weiteres Mitglied der Kernrezeptorfamilie, der die Expression des 7 $\alpha$ -Hydroxylase-Gens (CYP7A1) unterdrückt. Die neu synthetisierten primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure werden häufig konjugiert; dafür kommen Taurin, Glycin, Sulfat oder Glucuronat in Frage. Im Darm entfernen Bakterien die 7 $\alpha$ -Hydroxylgruppe zum Teil wieder, sodass die sekundären Gallensäuren Desoxycholsäure und Lithocholsäure entstehen. Unkonjugierte Gallensäuren sind sehr schwache Säuren; konjugierte Gallensäuren haben niedrigere pKa und liegen größtenteils ionisiert als "Gallensalze" vor. Gallensäuren unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf: der gesamte Pool aus Gallensalzen und -Säuren wird 5-10 mal am Tag umgewälzt. Durch den enterohepatischen Kreislauf werden auf beiden Seiten des Hepatozyten leistungsfähige Transportsysteme benötigt, die durch die beschriebene Vielfalt der Gallensäuren nicht sehr spezifisch sein können und dadurch auch viele andere Moleküle, z. B. Medikamente, transportieren. Aus dem Pfortaderblut geschieht der Transport hauptsächlich über ein Na<sup>+</sup>-getriebenes *Na-taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP, SLC10A1). Dazu schleust eine Familie von *organic anion transporter proteins* (OATPs, systematisch SLCO1A2, SLCO1B1 und SLCO1B3) ionisierte Gallensalze ein (OATPs schleusen auch Amanitin in Hepatozyten ein). Gallensäuren in protonierter Form gelangen auch durch *non-ionic diffusion* in die Hepatozyten. Im Hepatozyten werden Gallensäuren an Proteine gebunden und transportiert. Die Sekretion in den Canaliculus erfolgt unter ATP-Verbrauch hauptsächlich durch die *bile salt export pump* (BSEP, ABCB11) gegen einen 100- bis 1000-fachen Konzentrationsgradienten; auch cMOAT wird für sulfatierte und glucuronidierte Gallensäuren verwendet. Steigt die Gallensäurenkonzentration im Hepatozyten an, wird über den Farnesoid-X-Rezeptor auch BSEP induziert, sodass mehr Gallensäuren sezerniert werden. Defektallele der BSEP führen zu familiären Cholestasen unterschiedlicher Intensität.

Zusätzlich zu den damit verbundenen Störungen wie Gallensäurenanstieg (Juckreiz), Störung der Fettverdauung, Cholesterinanstieg, Ikterus etc. wirkt eine Cholestase auch negativ auf die Leberzellen zurück. Gallensäuren sind an sich schon relativ toxische Moleküle. Durch den Anstieg ihrer Konzentration in den Hepatozyten entstehen auch atypische, fetale Gallensäuren, die noch toxischer wirken und die Cholestase verstärken. Cholestase kann viele Ursachen haben: sie ist eine logische Begleiterscheinung einer schweren Hepatitis, kann relativ isoliert als Nebenwirkung vieler Medikamente auftreten (z. B. durch kompetitive Hemmung der BSEP durch Steroide, Ciclosporin A, Rifampicin) oder kann rein mechanisch durch Gallensteine oder Tumoren bedingt sein.

Die Entstehung von **Gallensteinen** ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die Gallenflüssigkeit an sich bereits einen heiklen Balanceakt zwischen lipophilen Substanzen und ihrem wässrigen Transportmedium darstellt. Typische Größenordnungen der nichtwässrigen Gallebestandteile wären etwa 67% Gallensäuren/-salze und 22% Phospholipide, die benötigt werden, um 4% Cholesterin und Bruchteile eines Prozents Bilirubin-Diglucuronid in Lösung zu halten. Überschreiten die lipophilen Substanzen Cholesterin oder Bilirubin einen gewissen Schwellenwert, sind Gallensäuren und Phospholipide nicht mehr in der Lage, sie in Mizellenform zu halten. Kleine Kristalle können noch in den Darm transportiert werden;

gefährlich sind etwas größere Konglomerate, die in den Engstellen stecken bleiben. Große Gallensteine können die Gallenblase vollständig ausfüllen ohne Krankheitserscheinungen auszulösen. Am häufigsten sind Cholesterinsteine; steht Ca-Bilirubin im Vordergrund, spricht man von Pigmentsteinen.

FUNKTION: Fettverdauung

STÖRUNG: Steatorrhoe, Vitaminmangel ADEK

Galle ist die "Seife", die zur Emulgierung von Nahrungsfetten notwendig ist. Die dabei aktiven Substanzen sind Gallensäuren und Phospholipide. Nahrungsfette sind zu über 90% Triglyzeride, die bei Körpertemperatur flüssig als relativ große Öltropfen vorliegen. Lipasen, die als Proteine eher wasserlöslich sind, können nur an der Wasser-Öl-Grenzfläche aktiv werden. Daher ist für eine effiziente Fettverdauung eine massive Vergrößerung dieser Wasser-Öl-Grenzfläche nötig, die nur durch Zuführen großer Mengen oberflächenaktiver Gallensäuren und Phospholipide erreicht werden kann. Quantitativ überwiegen die biliären Fette im Darm die Nahrungsfette um das Zwei- bis Vierfache. Durch die Wirkung der verschiedenen Lipasen werden neutralere Lipide wie Triglyzeride, Cholesterinester oder Lecithin in kleinere, relativ wasserlöslichere Bruchstücke wie Fettsäuren, Monoglyceride, Cholesterol oder Lysolecithin aufgespaltet, die sich ebenfalls an der Wasser-Öl-Grenzfläche konzentrieren und diese weiter vergrößern. Durch die kontinuierliche Verschiebung zugunsten oberflächenaktiver Moleküle werden die Emulsionströpfchen immer kleiner: von multilamellären über unilamelläre Vesikel (mit Lipiddoppelmembranen) zu gemischten Mizellen, die so klein sind, dass sie nur mehr eine Einzelschicht oberflächenaktiver Moleküle ohne nennenswerten Inhalt darstellen. Diese winzigen Gebilde können nun in die Schleimschicht der Enterozyten diffundieren, die durch einen Na<sup>+</sup>-getriebenen Protonenantiporter angesäuert wird (der Dünndarminhalt ist durch das Pankreas-Sekret alkalisch). Im sauren Milieu werden die bis dahin ionisierten Fettsäuren protoniert und können durch *non-ionic diffusion* leichter in den Enterozyten gelangen. Die Aufnahme von Lipidbestandteilen wird auch durch Transportproteine erleichtert. Langkettige Fettsäuren werden z. B. über CD36 aufgenommen. In der Zelle werden die Lipide wieder zusammengesetzt und basolateral als Chylomikronen in die Gewebslymphe freigesetzt. Von dort erreichen sie das Blut im Venenwinkel über die Lymphwege unter Umgehung der Leber. Wird zu wenig Galle in den Darm ausgeschüttet, können Nahrungsfette nur unzulänglich resorbiert werden; der Großteil der Nahrungsfette wird in hellen, voluminösen "Fettstühlen" (*Steatorrhoe*) wieder ausgeschieden.

Hält dieser Zustand länger an, kann es zu einem **Mangel an fettlöslichen Vitaminen** kommen. Insbesondere der Mangel an Vitamin K kann zu einer Verstärkung der bei einer chronischen Leberfunktionsstörung ohnehin auftretenden Gerinnungsstörung führen (siehe nächsten Abschnitt). Verglichen mit Vitamin K sind die weiteren fettlöslichen Vitamine von geringerer klinischer Relevanz. Vitamin A wird hauptsächlich in Ito-Zellen gespeichert und gebunden an das auch in der Leber synthetisierte Retinol-bindende Protein im Blut transportiert; sein Mangel macht sich durch verschlechtertes Sehen bei Dunkelheit bemerkbar. Vitamin D wird entweder als Vorstufe mit der Nahrung aufgenommen, oder die Vorstufe wird durch Aufbrechen des Cholesterol-Grundgerüsts durch UV-Einwirkung in der Haut gebildet. In beiden Fällen muss diese Vorstufe in Hepatozyten durch ein Cytochrom P450-Enzym an der Position 25 hydroxyliert werden. Das ist der erste notwendige Schritt, um es in seine aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol umzuwandeln, gefolgt von einer zweiten, parathormonregulierten



Hydroxylierung in der Niere an Position 1. Vitamin-D-Mangel vermindert die  $\text{Ca}^{2+}$ -Reserven des Körpers und damit die Knochenmineralisierung. Für das Antioxidans Vitamin E sind keine klar umschriebenen Mangelercheinungen bekannt.

#### **Pharmakologische Querverstrebung:**

- Das Transmembranprotein NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*) ist am Transport von Cholesterol aus dem Darmlumen in die Enterozyten beteiligt. **Ezetimib** kann diesen Transport blockieren, sodass einerseits Nahrungscholesterol und andererseits mit der Galle sezerniertes Cholesterol an der Aufnahme gehindert wird. Es bewirkt damit eine Absenkung des LDL-Cholesterolspiegels, die jedoch schwächer als jene durch Statine ist.
- **Orlistat** blockiert Lipasen im gastrointestinalen Lumen kovalent und damit irreversibel. Es ist in der EU zur Gewichtsreduktion zugelassen. Ungespaltene Fette können nicht resorbiert werden. Die Behandlung erzwingt Nahrungsmitteldisziplin, da bereits eine relativ bescheidener Fettgehalt der Nahrung zu explosiven Diarrhöen mit Fettstühlen führt.

FUNKTION: Plasmaproteinsynthese (Albumin, Gerinnungsfaktoren, Akutphaseproteine, Transferrin, etc.)

STÖRUNG: -Hypoproteinämie/Ödeme  
-Gerinnungsstörungen

Der Großteil der Plasmaproteine wird von der Leber synthetisiert und sezerniert. Chronische Leberfunktionsstörungen führen daher zu einem Abfall der Plasmaproteinkonzentrationen. **Albumin**, das mengenmäßig etwa 60% der Plasmaproteine ausmacht, ist über seinen Beitrag zum onkotischen Druck wesentlich dafür, im venösen Schenkel von Kapillarsystemen interstitielle Flüssigkeit rückzuresorbieren und damit das Blutvolumen aufrecht zu erhalten. Der zu niedrige onkotische Druck führt zur Einlagerung von Wasser im interstitiellen Gewebe. Da eine chronische Leberinsuffizienz häufig mit Zirrhose und portaler Hypertension einhergeht, bildet sich durch die Kombination von erniedrigtem onkotischen Druck und erhöhtem Filtrationsdruck häufig ausgeprägter Aszites.

Akutphasenproteine wie C-reaktives Protein (CRP) oder mannanbindendes Protein (MBL), die zur Infektbekämpfung beitragen, werden im [Immunologieskriptum](#) besprochen.

**Gerinnungsfaktoren** sind bei Leberinsuffizienz von zwei Seiten her negativ betroffen: zur allgemein herabgesetzten Syntheseleistung der Leber kommt noch der sekundäre Vitamin K-Mangel. Vitamin K wird benötigt, um eine zusätzliche Carboxylgruppe an Glutaminsäurereste der Faktoren II, VII, IX, X zu hängen. Diese  $\text{COO}^-$ -Gruppen werden benötigt, damit die Gerinnungsfaktoren über  $\text{Ca}^{2+}$  an die Phospholipide der Membran aktivierter Thrombozyten binden können (eine gute Methode, um das Gerinnen einer Blutprobe zu verhindern, ist es,  $\text{Ca}^{2+}$  durch Zitrat oder EDTA zu binden). Fehlen diese  $\text{COO}^-$ -Gruppen, ist die biologische Aktivität dieser Gerinnungsfaktoren stark herabgesetzt. Vitamin K wird auch im Knochen zur Synthese von  $\text{Ca}^{2+}$ -bindenden Proteinen wie Osteocalcin benötigt. Symptome durch Vitamin-K-Mangel machen sich natürlich weit früher in der Blutgerinnung als im Knochen bemerkbar.

**Pharmakologische Querverstrebung: Cumarinderivate** (Acenocumarol/Sintrom<sup>®</sup>, Phenprocoumon/Marcoumar<sup>®</sup>) sind Vitamin-K-Antagonisten. Mittels dieser Medikamente wird also ein künstlicher Vitamin K-Mangel erzeugt, um die Gerinnbarkeit des Blutes herabzusetzen (z. B. nach einer Lungenembolie). Durch den biologischen Mechanismus wird

auch klar, dass es nach Absetzen dieser Medikamente, z. B. für einen zahnmedizinischen Eingriff, relativ lange dauert, bis funktionierende Gerinnungsfaktoren nachsynthetisiert werden können.

FUNKTION: Monitoring des Einstroms vom Darm her in einem Niederdruckkapillarsystem  
STÖRUNG: Portale Hypertension

Alle Einwirkungen, die zu einem ausgeprägten Absterben von Leberzellen führen (z. B. Virushepatitis, Alkohol, anhaltende Cholestasen) führen über Regenerationsversuche auch zu einem sekundären Umbau der Leber. Zusätzlich werden die Sternzellen (Ito-Zellen) aktiviert, verstärkt extrazelluläre Matrix in der Form von Kollagen und Proteoglykanen zu bilden: es entsteht eine Leberfibrose. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Hepatozyten wird durch eine Abnahme an Endothelzellularfenestrationen und verlängerte sowie verdichtete Diffusionsstrecken behindert. Diese Veränderung der Architektur schließt die Gefäße mit ein und resultiert in einer Verringerung des Gesamtquerschnitts aller Pfortaderverästelungen und damit in einem Druckanstieg (man kann sich das bildlich wie eine "Verstopfung des Filters" vorstellen). Folgen dieses Druckanstiegs sind Hypersplenismus, die Ausweitung portocavaler Anastomosen und eine verstärkte Aszitestendenz.

Hypersplenismus bedeutet, dass Blutzellen verstärkt in der Milz zurückgehalten ("sequestriert") werden. Die Milz nimmt dadurch wesentlich an Größe zu; schließlich erfolgt auch ein verstärkter Abbau von Blutkörperchen und Thrombozyten.

Shunts über portocavale Anastomosen bedeuten, dass das vom Darm kommende Blut an der Leber vorbei ("ungefiltert") in den großen Kreislauf gelangt. Zu den dadurch verstärkten Erscheinungen der Leberinsuffizienz kommt noch die Gefahr schwerer stillender Blutungen aus Ösophagusvarizen.

Beim **hepatorenenalen Syndrom** kommt es durch mehrere Mechanismen (Volumenverlust aus dem Gefäßsystem, arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet) zu einer renalen Vasokonstriktion, die zu einer ausgeprägten Funktionseinschränkung der Niere führen kann. Der juxtaglomeruläre Apparat versucht den Rückgang des effektiven Blutvolumens durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems zu kompensieren; der sekundäre Hyperaldosteronismus verstärkt seinerseits den Aszites durch  $\text{Na}^+$ - und Wasserretention.

\*\*\*