

PATHOLOGIE der LEBER I.

Andras Kiss
dr. med. habil., Ph.D., D.Sc.

**Semmelweis Universität,
Budapest
II. Institut für Pathologie**

den 11. Februar 2019

PATHOLOGIE der LEBER

Geschichte:

- Hippokrates erkennt die „epidemische Gelbsucht „
- Brief von Papst Zacharias an Hl. Bonifacius, Erzbischof zu Mainz
- 1885 Virchow's Theorie

1920: McDonald vermutet, dass der Erreger der Hepatitis ein Virus sei.

- 1975 non-A, non-B hepatitis ??
- 1989 : Choo OL, Science, „ random priming „, cDNS

PATHOLOGIE der LEBER

Epidemiologie:

- seit dem Mittelalter mehrere grosse Epidemien (während grossen Kriegen)
- Hepatitis tritt oft in geschlossenen Gesellschaften (z. B. Kinderheim) auf
- Hepatitis ist weltweit verbreitet: grössere Epidemien kommen jedoch nur in Entwicklungsländer vor.

PATHOLOGIE der LEBER

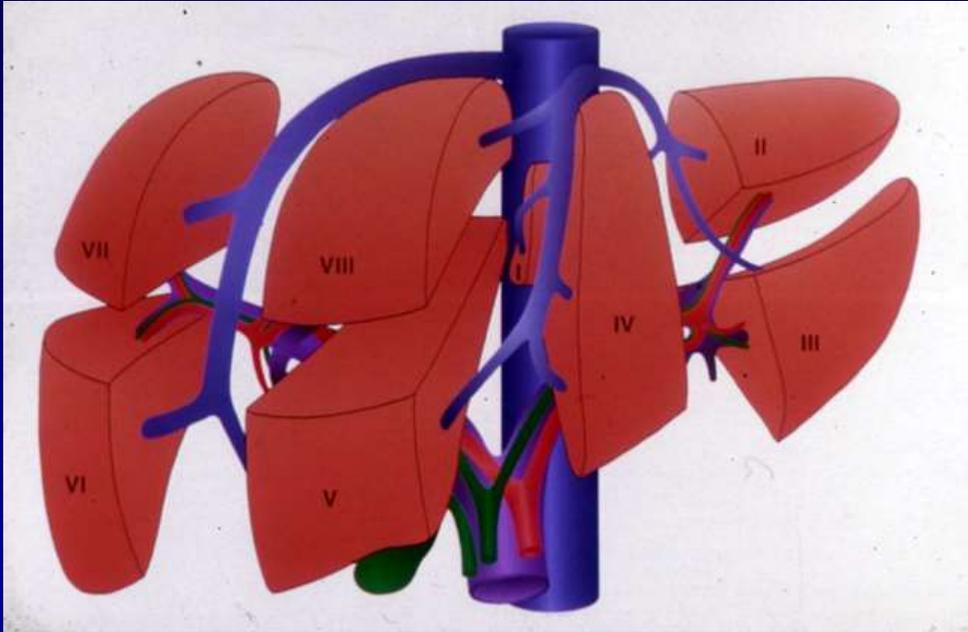
Klinische Erscheinungsformen der chronischen Leberkrankheiten

- Ermüdigkeit, Gelbsucht
- Spinne (Spider) naevi, vergrösserte Milz (Stauung), Verdickung der Finger

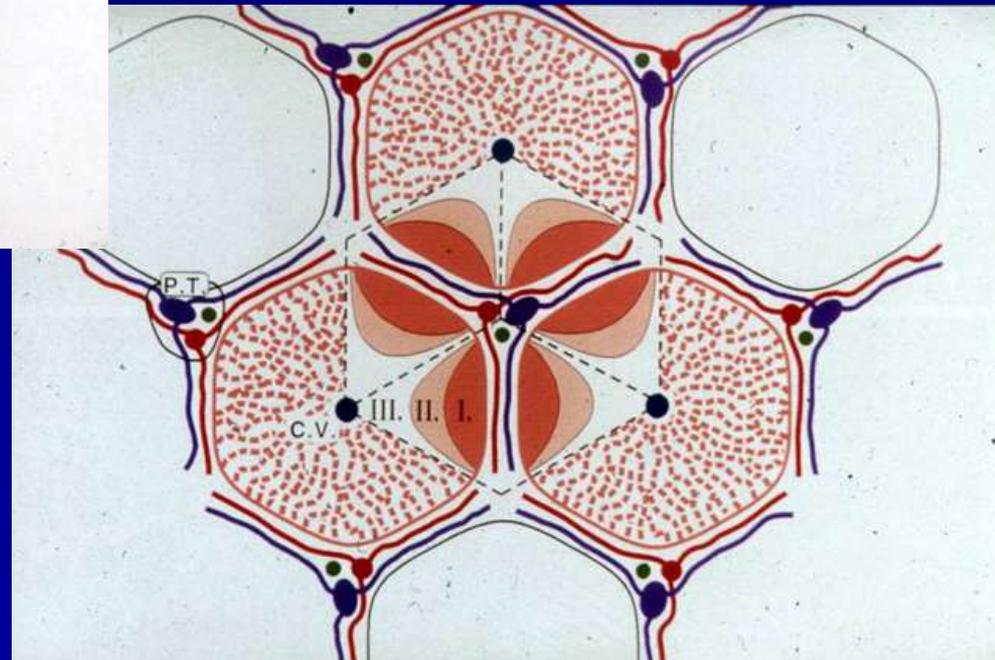
Fortgeschrittene Leberkrankheiten:

- Ascites, Einblutungen der Haut
- Varicositas oesophagei

Struktur



- Lobulus
- Azinus
- Modul (2005, ?)



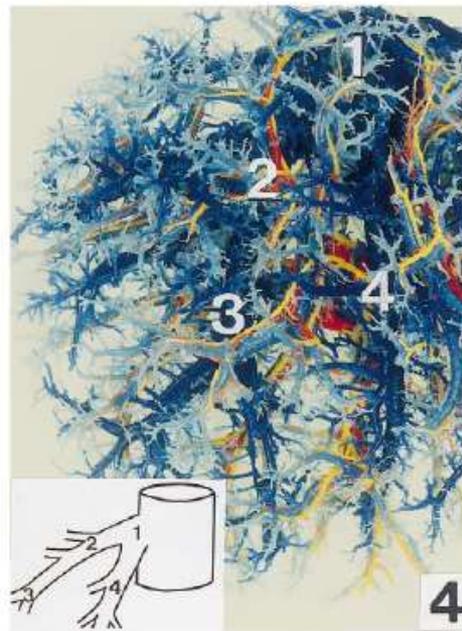
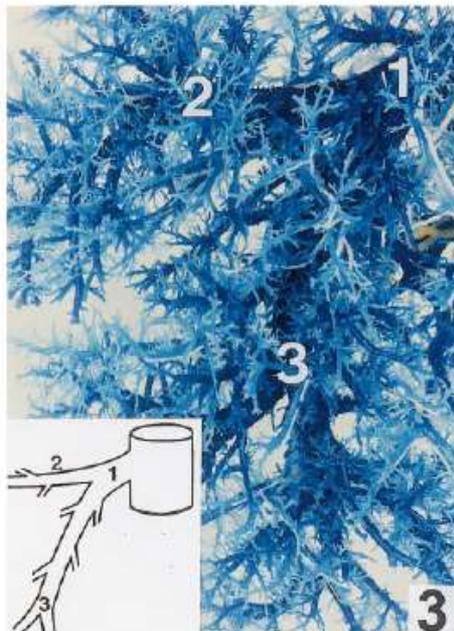


Fig. 1. Type I (anterior view). 1, long main trunk, the SRHV receiving tributaries from both sides; 2, tributary from segment VII entering the SRHV close to the hepatocaval confluence.

Fig. 2. Type II (anterior view). 1, long main trunk; 2, tributary from segment VII entering the SRHV close to the hepatocaval confluence; 3, proximal confluence.

Anatomical variations in the pattern of the right hepatic veins: possibilities for type classification

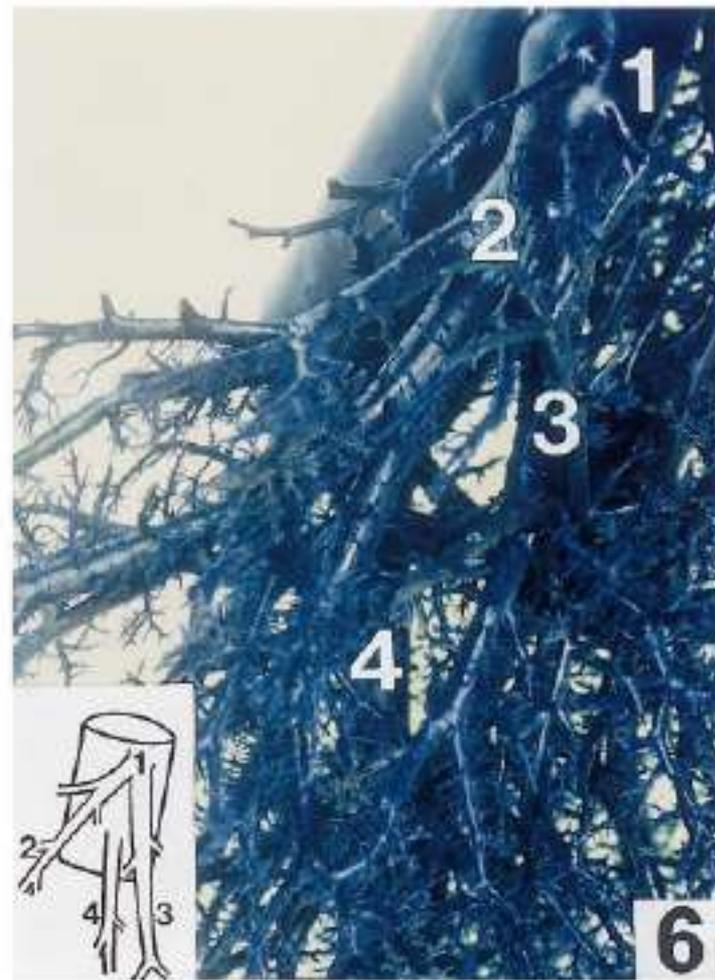
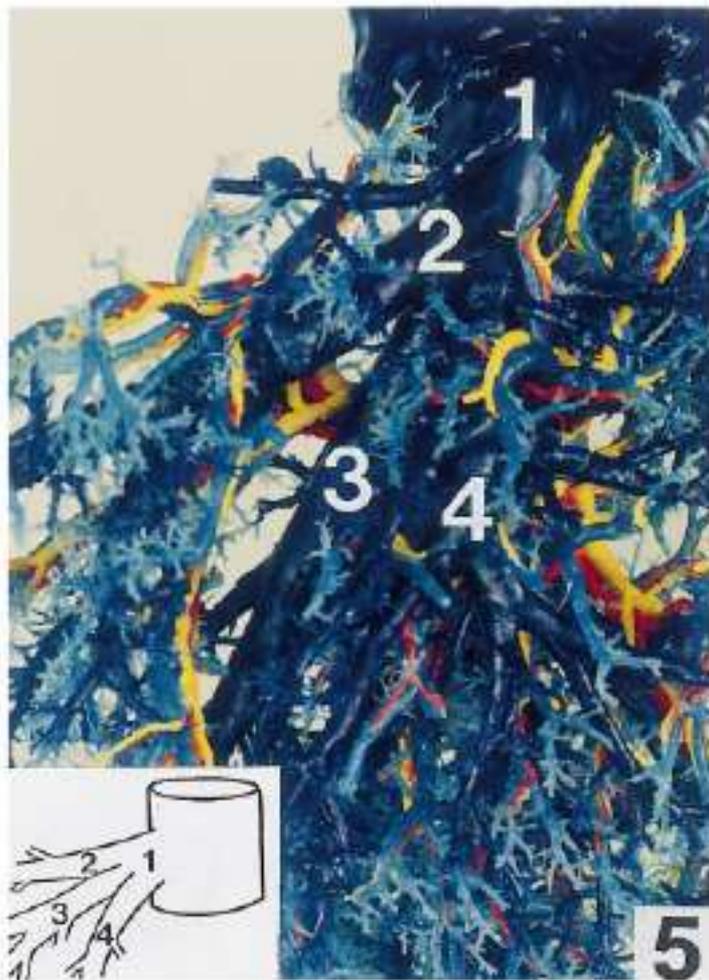


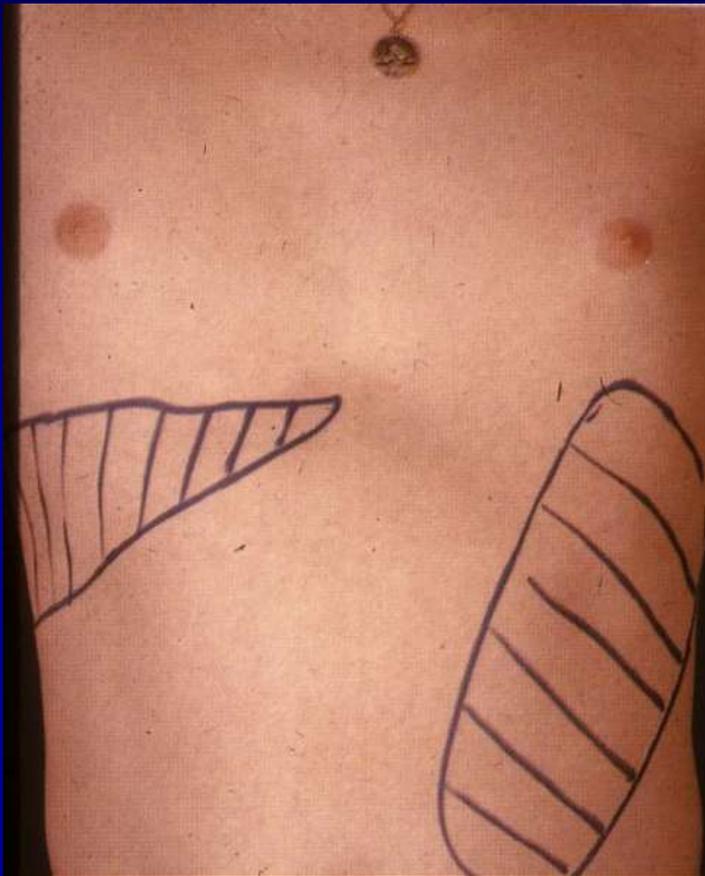
Fig. 5. Subtype IIIb (anterior view). 1, short main trunk and the distal confluence; 2, posterolateral tributary from segment VII; 3, posteroinferior tributary from segment VI; 4, anteromedial tributary from the anterior sector.

Fig. 6. Type IV (anterior view). 1, short main trunk and the distal confluence; 2, tributary from segment VII; 3, tributary from segment VIII; 4, IRHV.

J. Anat. (2009) 197, pp. 487–493, with 6 figures. Printed in the United Kingdom

Anatomical variations in the pattern of the right hepatic veins: possibilities for type classification

PATHOLOGIE der LEBER



PATHOLOGIE der LEBER



PATHOLOGIE der LEBER



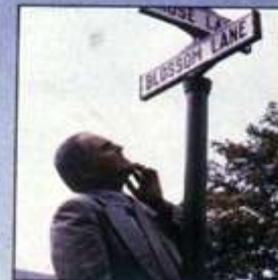
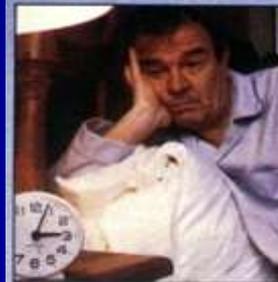
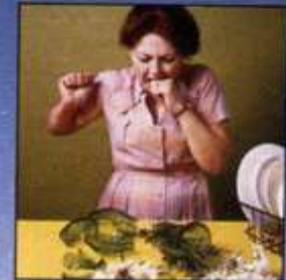
PATHOLOGIE der LEBER



PATHOLOGIE der LEBER



PATHOLOGIE der LEBER



(Please turn page for answer.)

Zeichen der Leberzirrhose



Spätstadium



Symptome im Frühstadium von Lebererkrankungen

- Müdigkeit, Antriebsarmut, Leistungsminderung
- Druckgefühl im rechten Oberbauch
- Neigung zu Blähungen

Aber:

Frühzeichen können auch ganz fehlen !!!

Deshalb:

Bestimmung der Leberwerte beim Hausarzt !

Früherkennen: Leberwerte

- **Leberschädigung/ Entzündung:**
 - **Transaminasen: GOT, GPT**
- **Leberfunktion:**
 - **Lebersyntheseleistung:**
 - **Albumin, Blutgerinnung (Quickwert)**
 - **Gallefluss:**
 - **Bilirubin, Alkalische Phosphatase, gamma-GT**







Leberbiopsat



Phys. Salzlösung - Glass
Das Material nass zu halten



Für Elektronmikroskopie / andere
Untersuchungen mit Pinzette geteilt,
in phys. Salzlösung

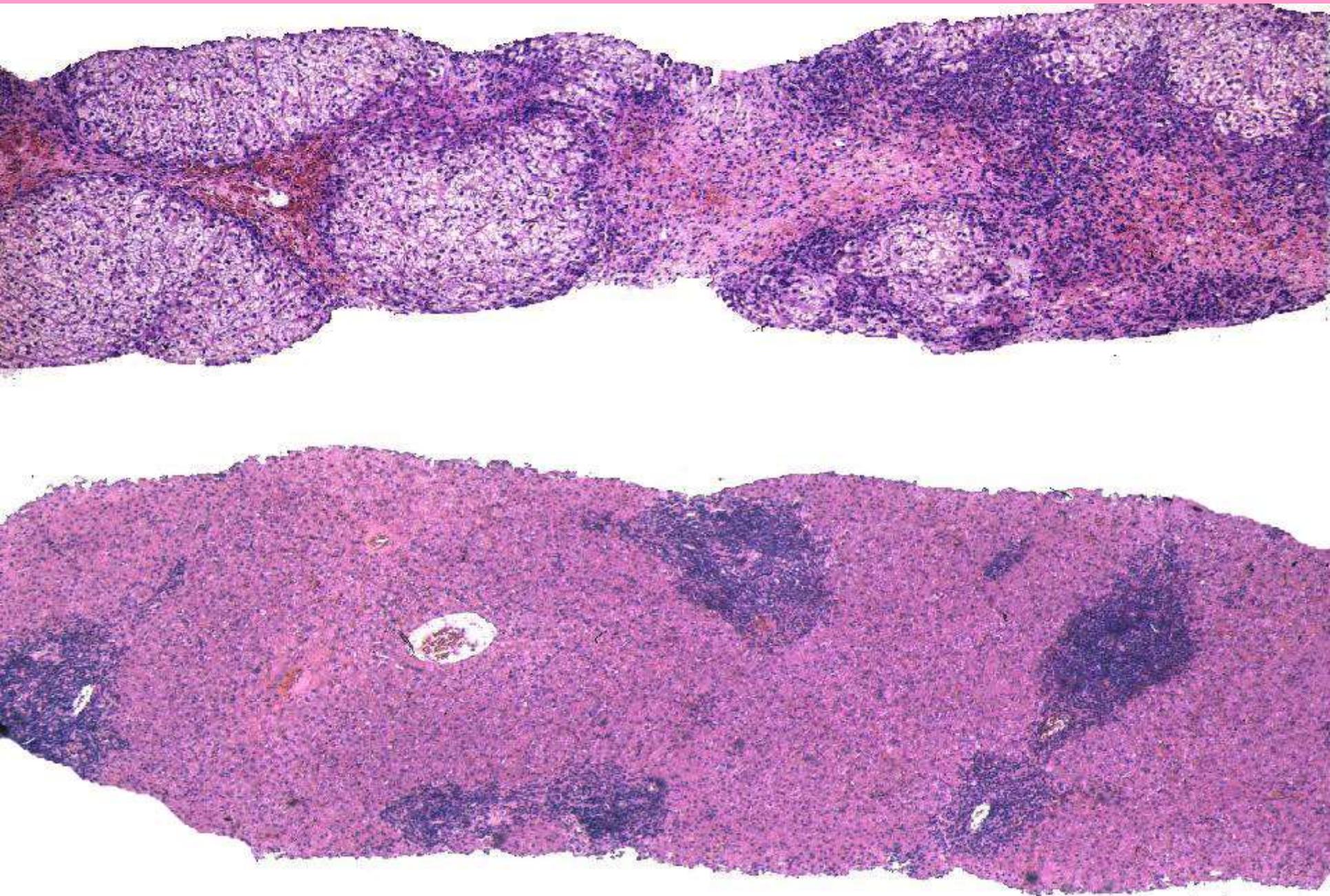


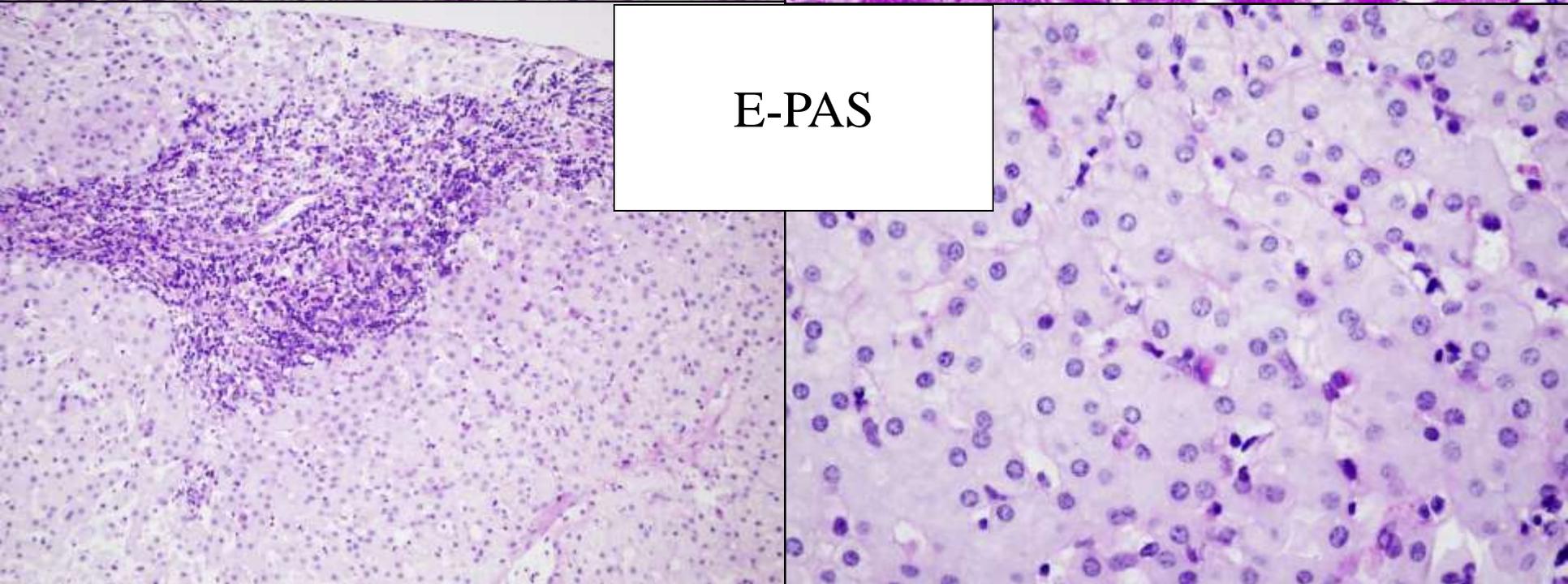
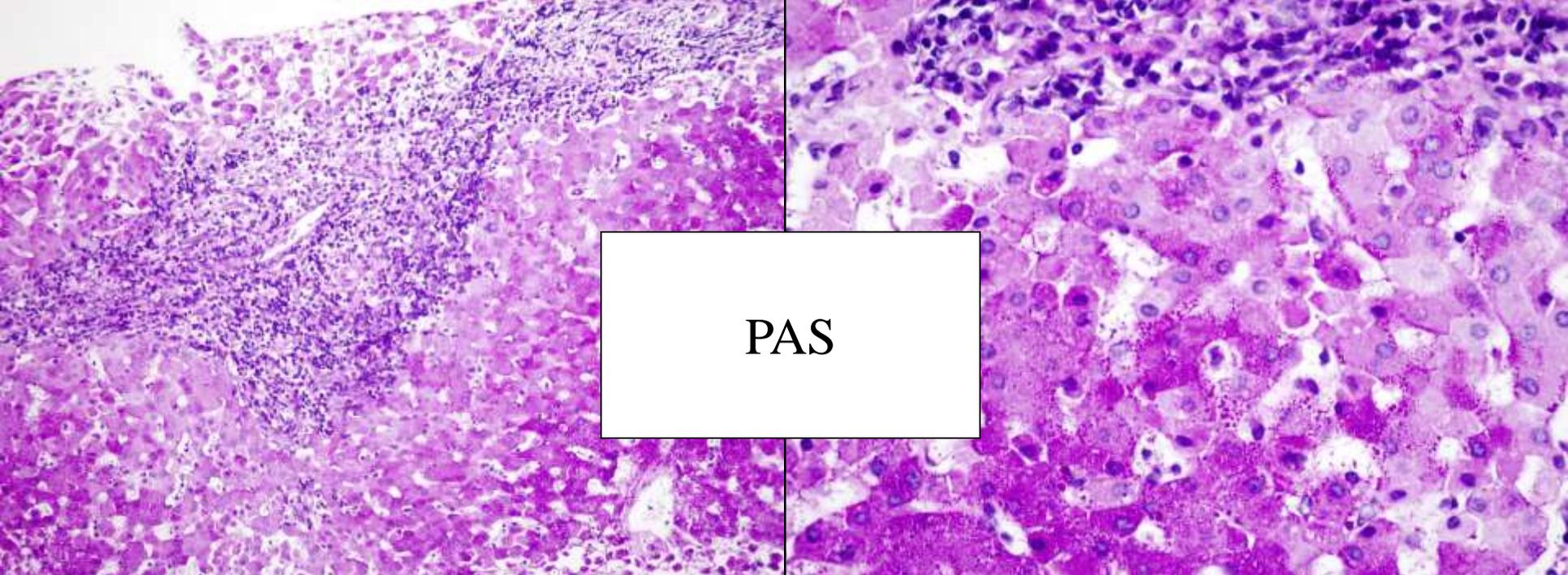
Leberbiopsat in der Kasette,
auf dem nassen Grund



Das Material in Paraffin

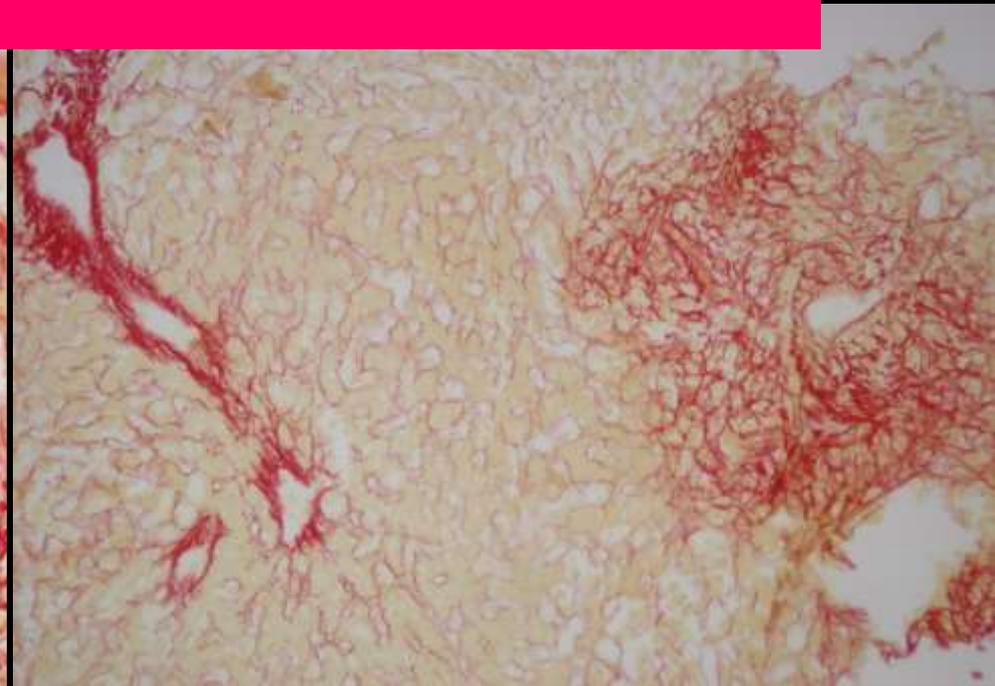
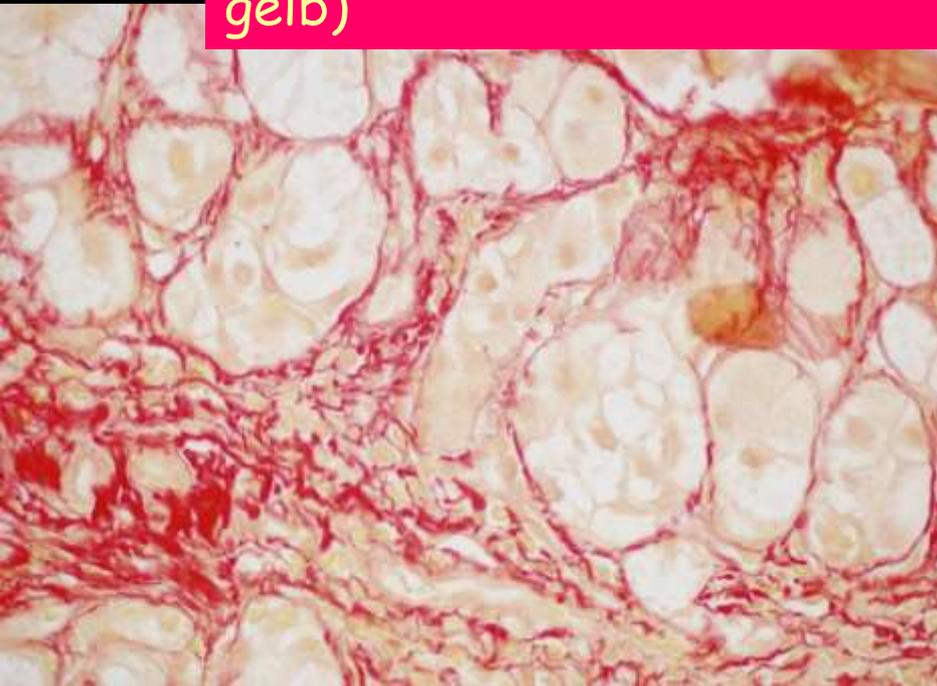
HE Färbung. Zirrhose und chronische Hepatitis



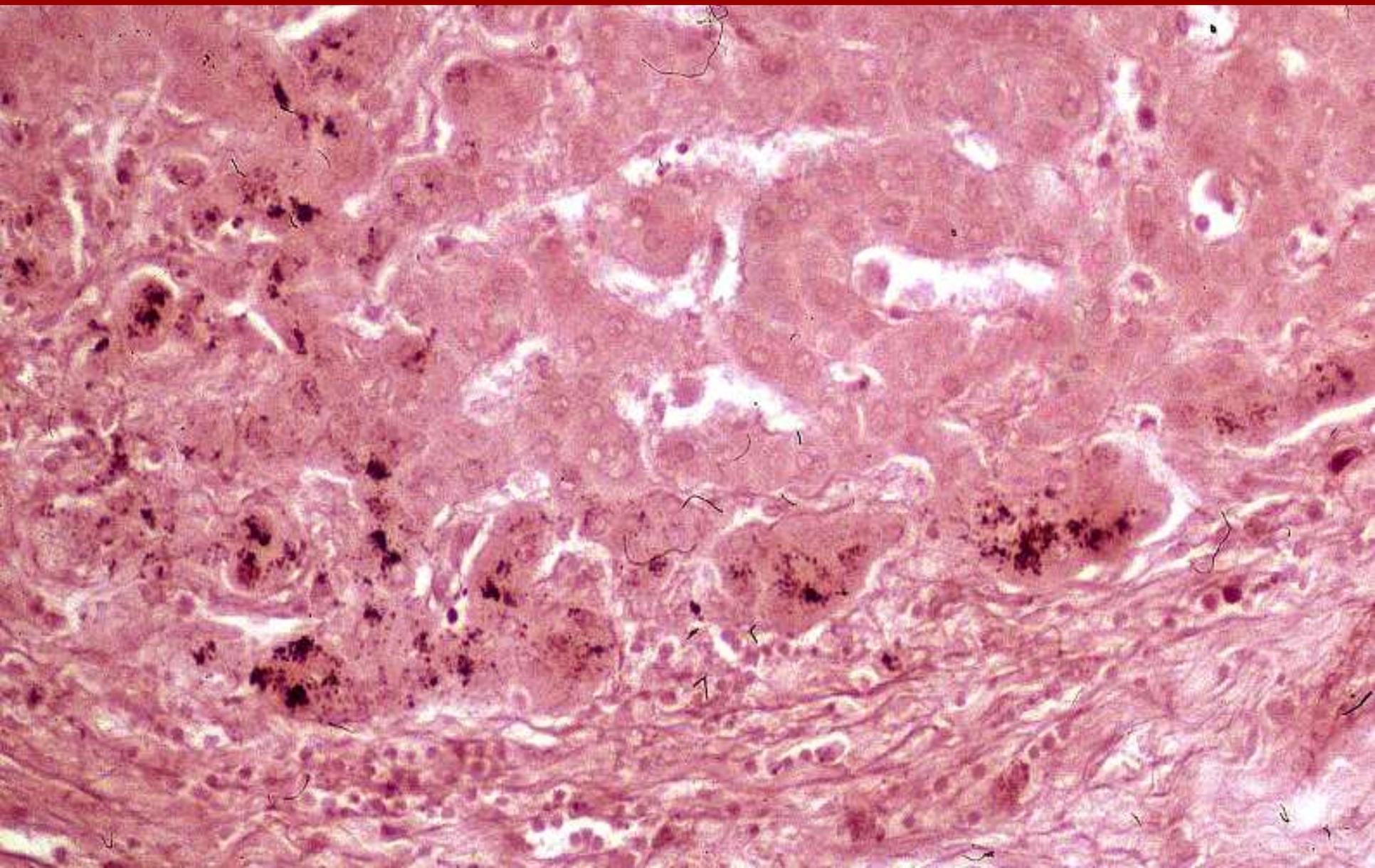


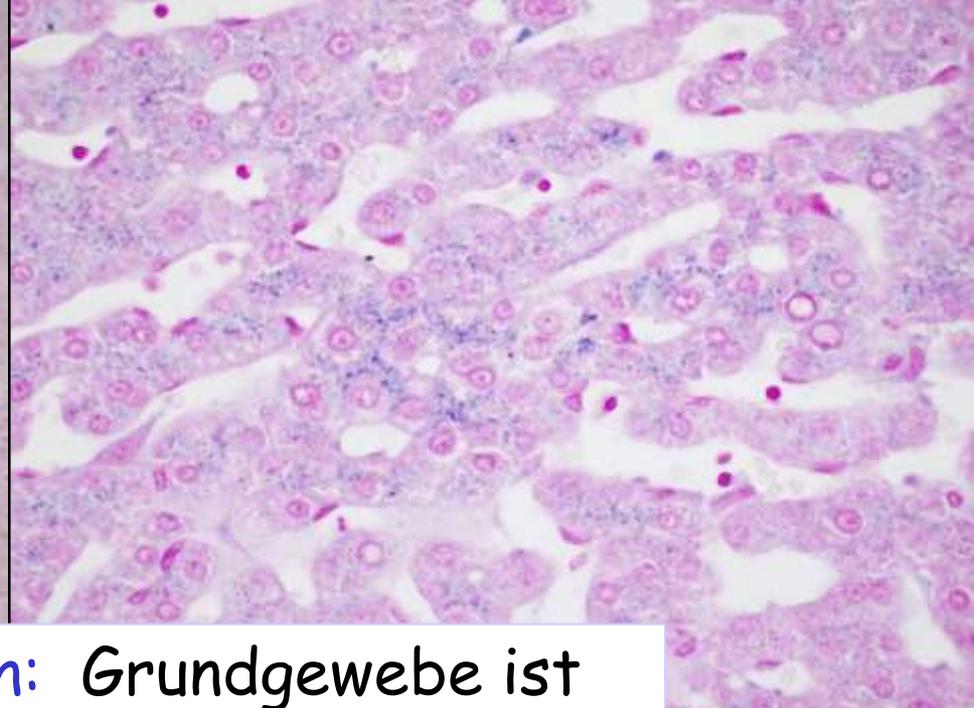
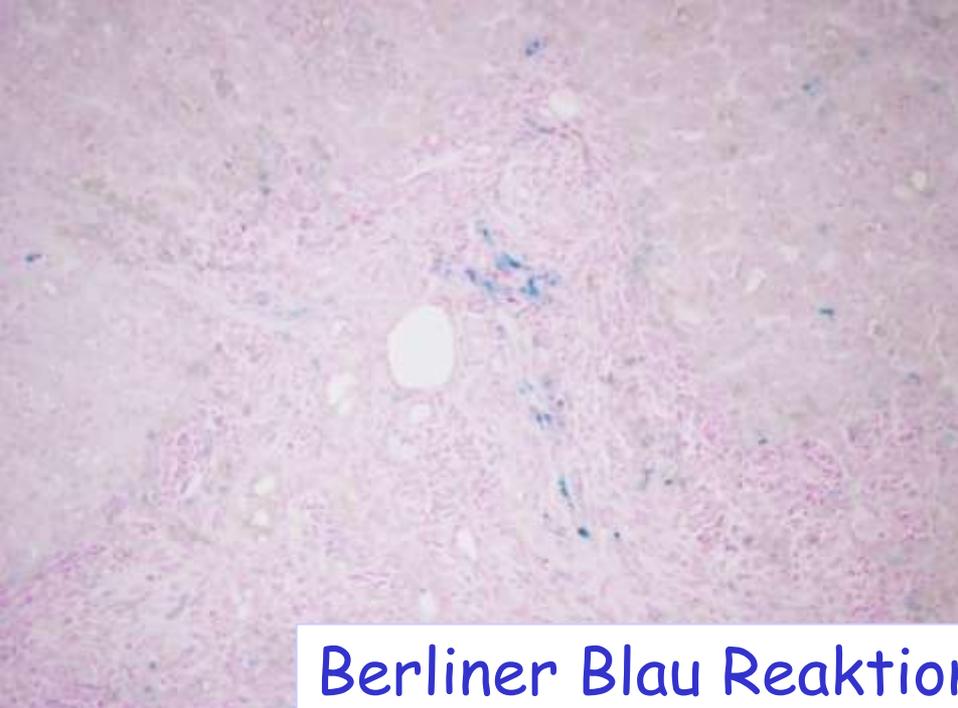


Picrosirius Rot Färbung (Bindegewebe ist rot, Parenchym ist gelb)



Shikata Orzein Färbung. Cu assoziierte Protein Granula sind dunkel
braun

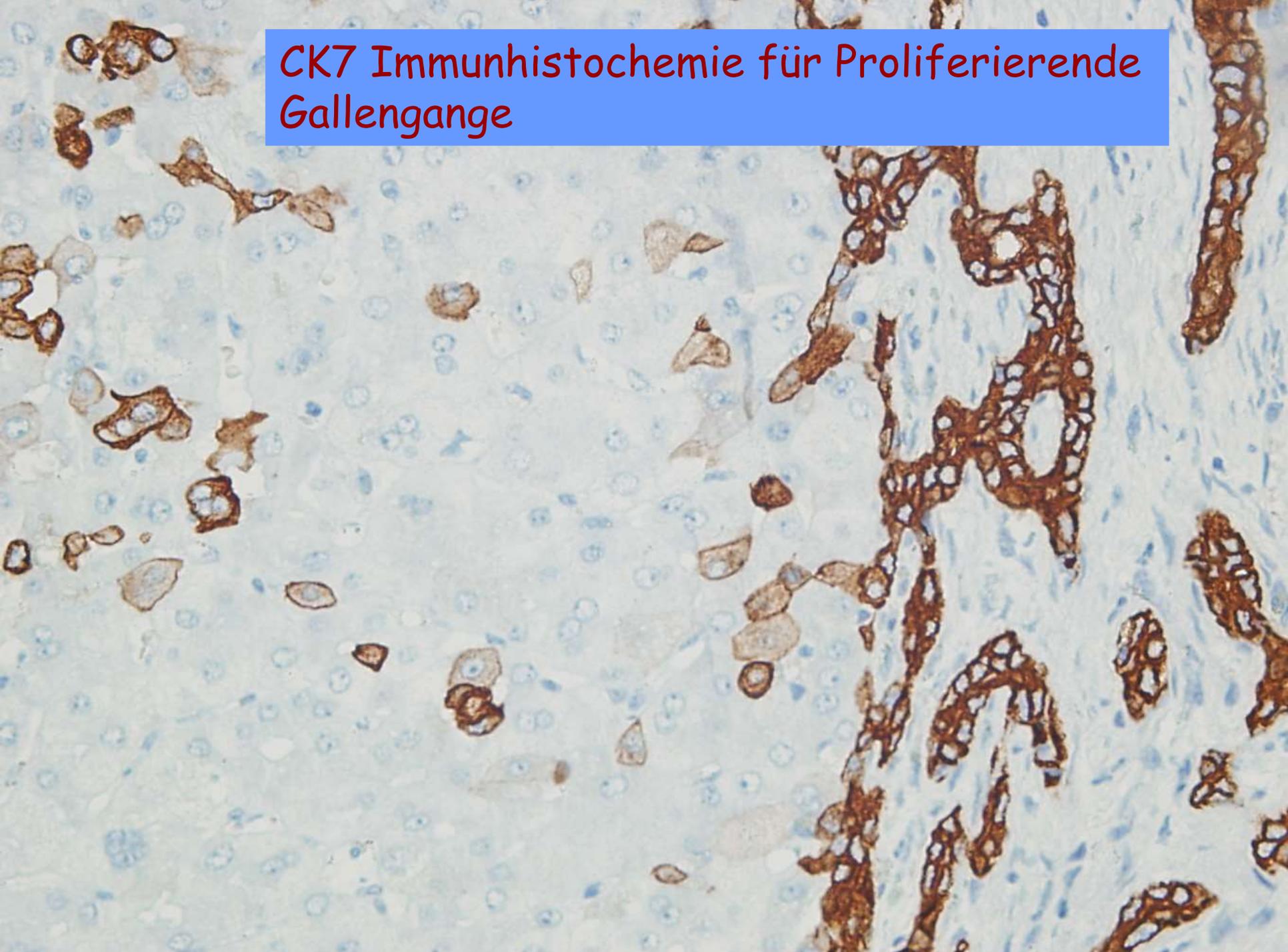


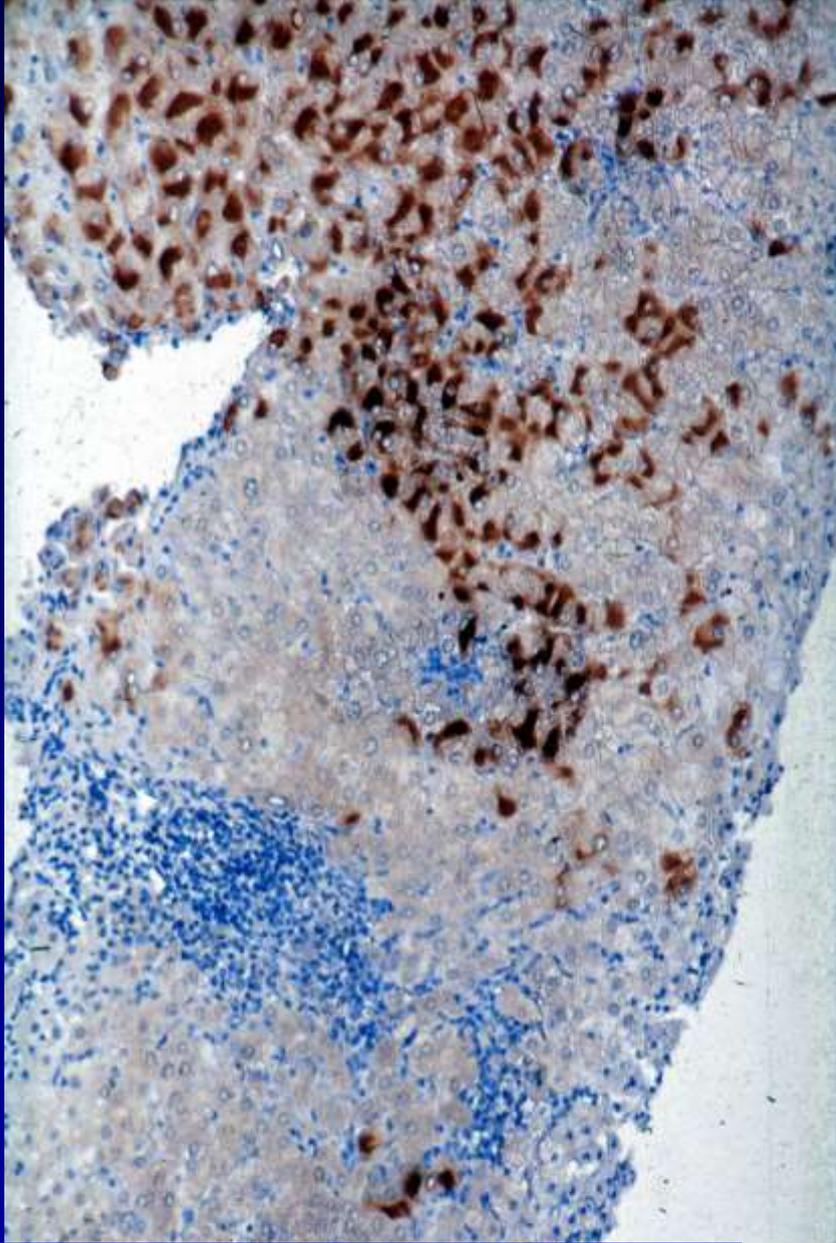


Berliner Blau Reaktion: Grundgewebe ist blass-rot, die Ferri-Ion haltige Lysosomen sind dunkel blau.

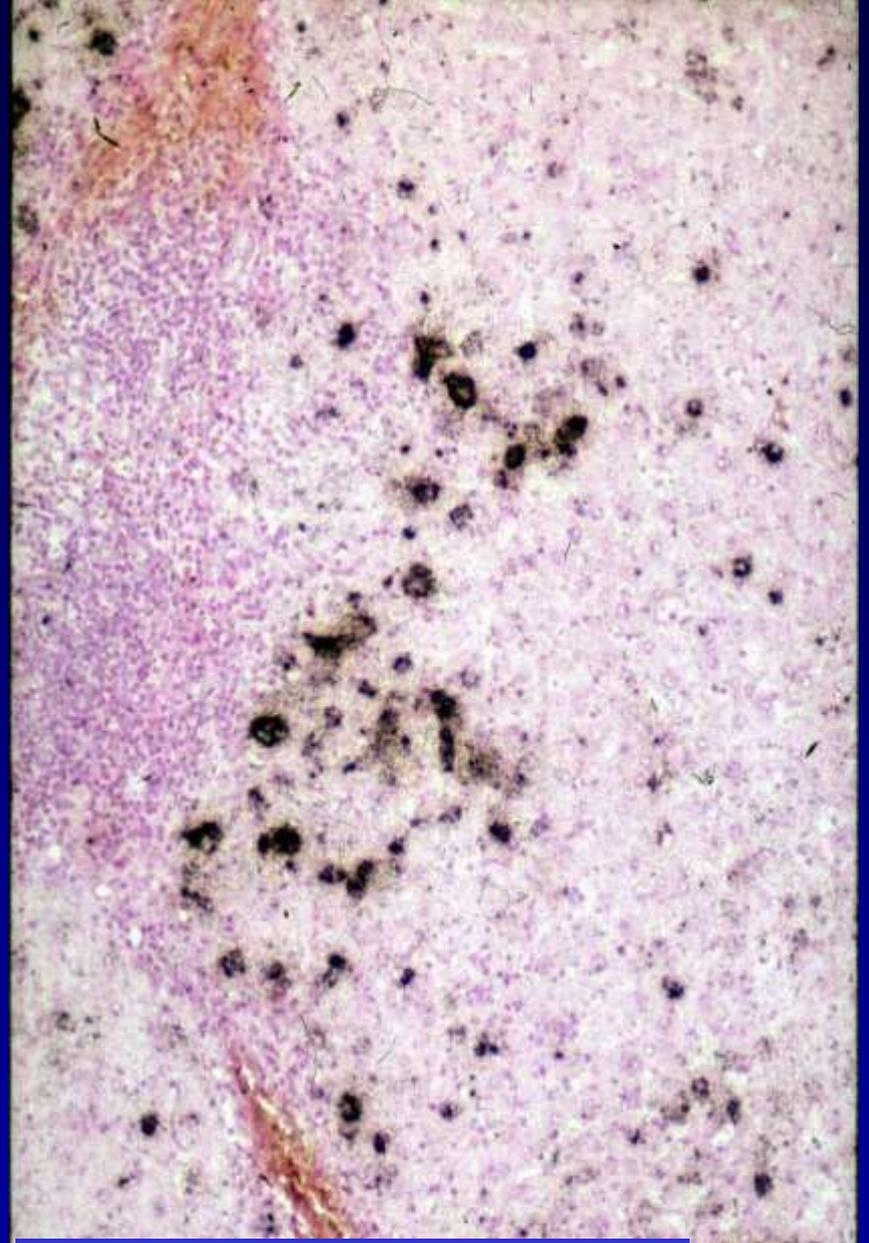


CK7 Immunhistochemie für Proliferierende Gallengänge

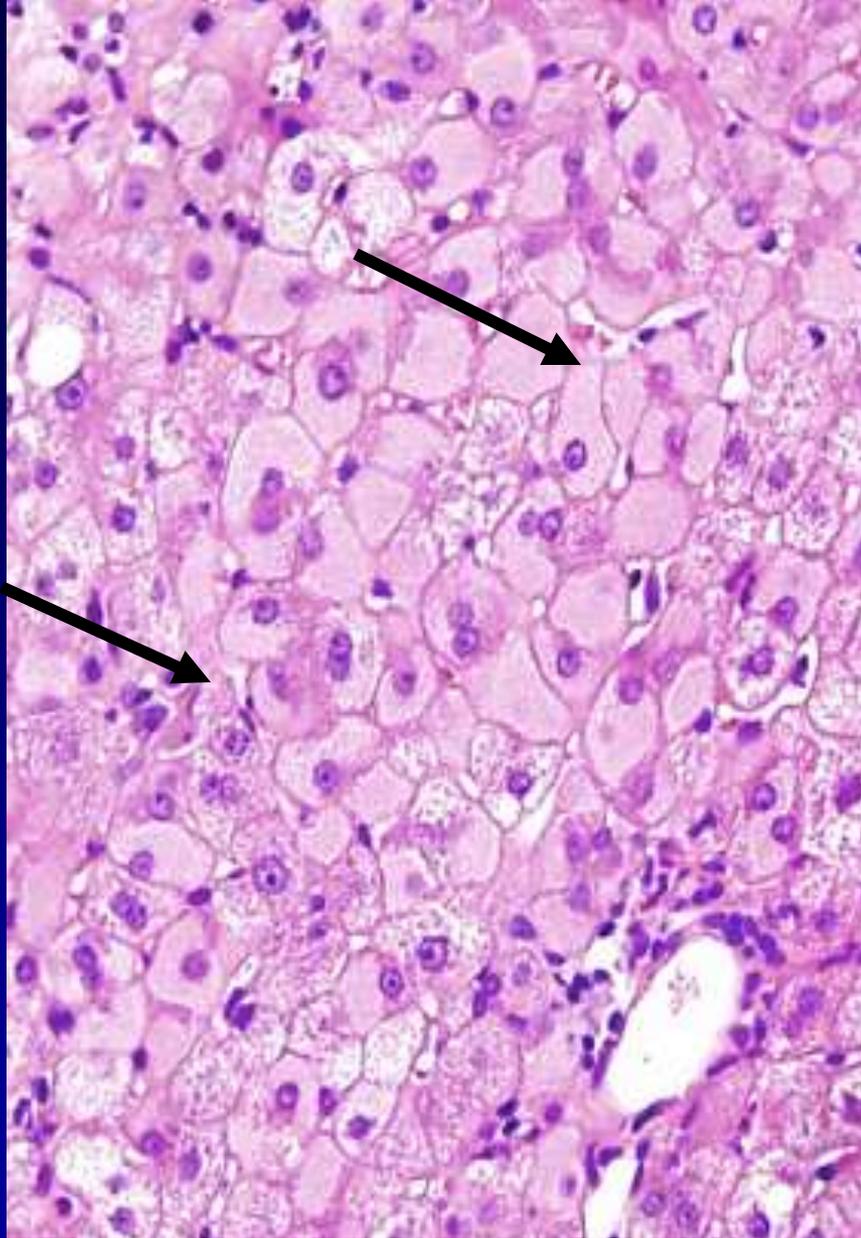




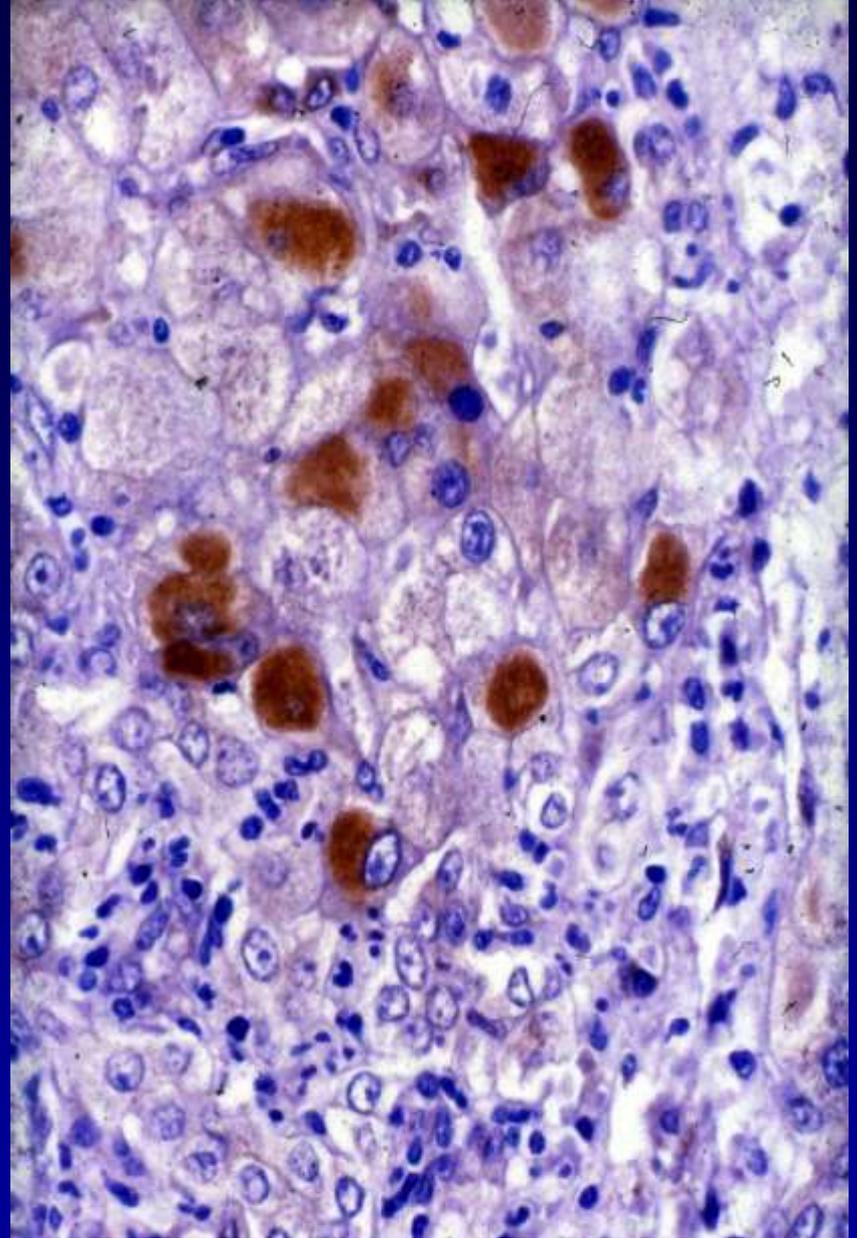
HBsAg Immunohistochemie



HBV in situ
Hybridization



**„ground glass „
Hepatozyten**



HBsAg(Immunhistochemie)

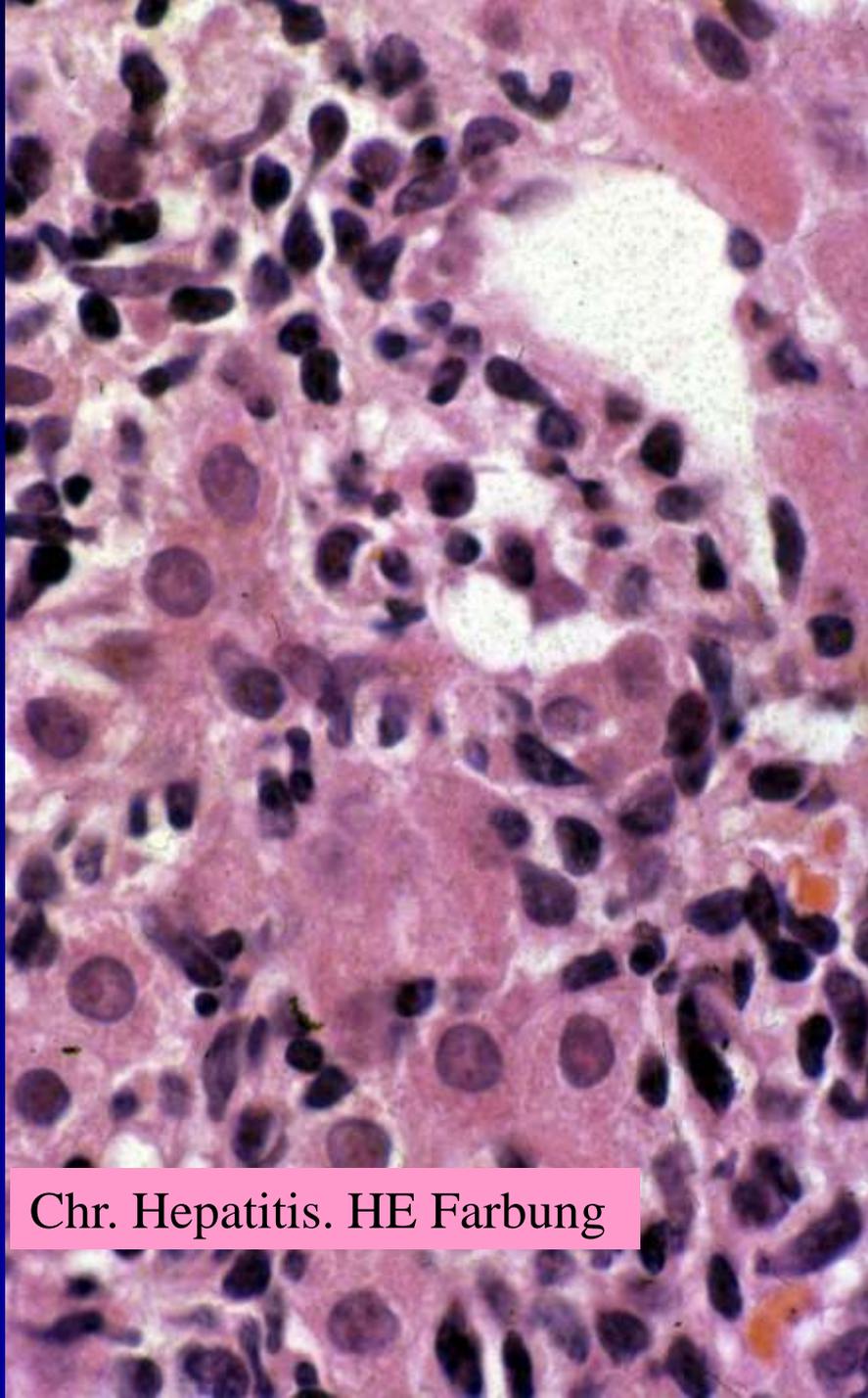
Elektronmikroskopisches Material für „halbdünn“ Schnitte

Ultramikrotom

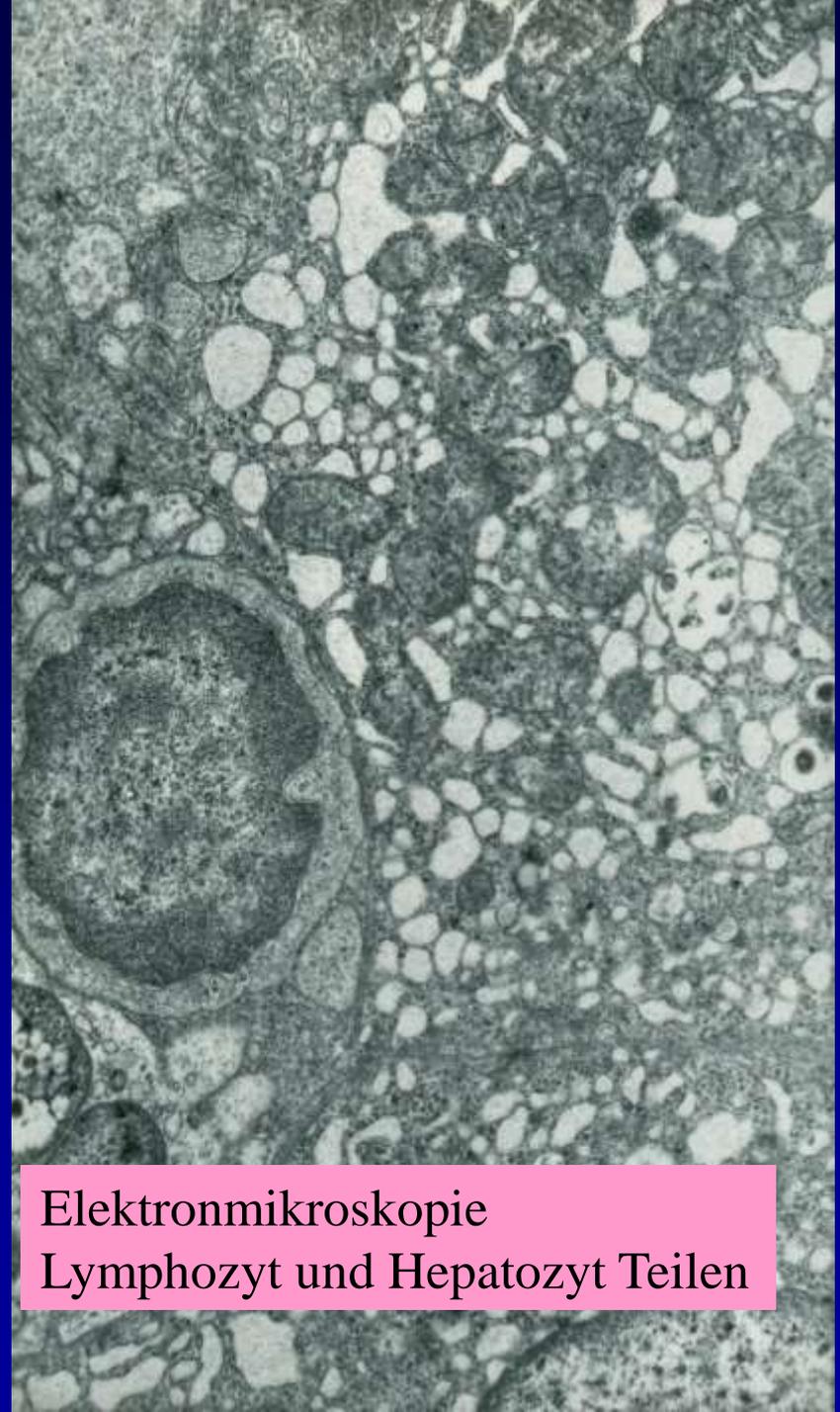


Ultradünn Schnitte auf
Griden (3 mm- Kuppfernetz)

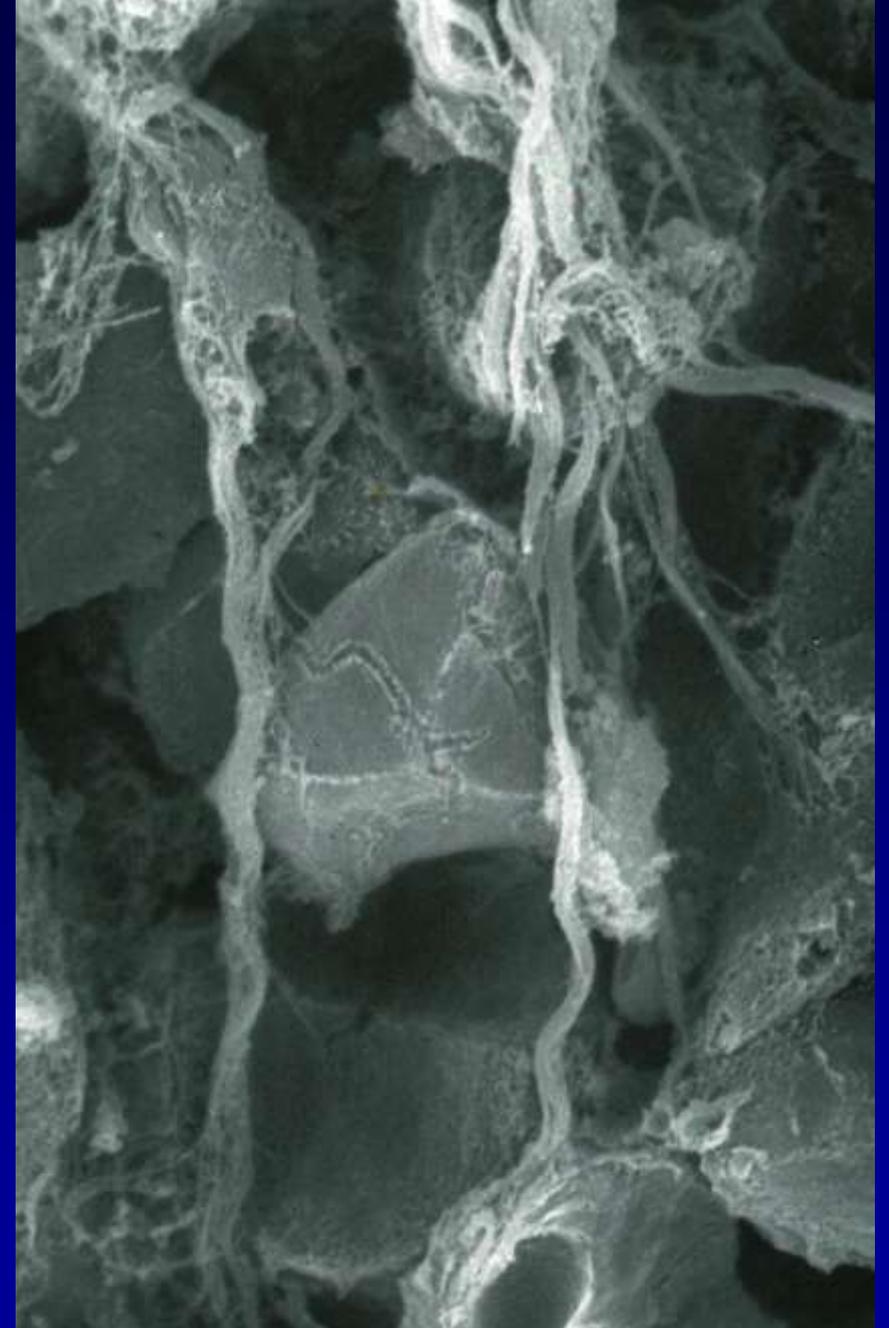
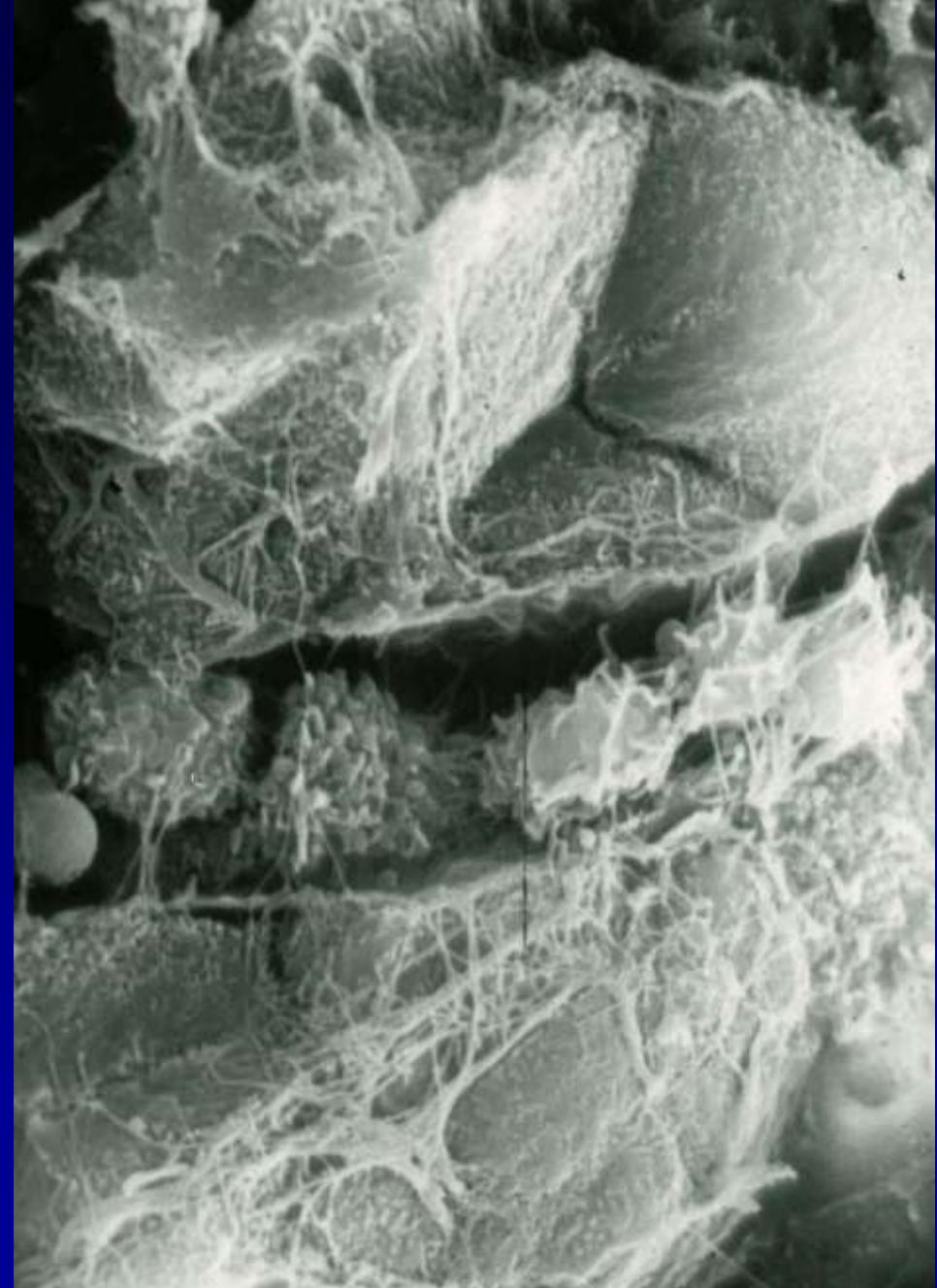




Chr. Hepatitis. HE Färbung



Elektronmikroskopie
Lymphozyt und Hepatozyt Teilen



Scanning Elektronmikroskopie. Chr. Hepatitis.

Hepatozyt-Trabecula, Pfeil zeigt auf die Gallenkapillare, es läuft auf der Oberfläche

Sinusoid

Kupffer Zell



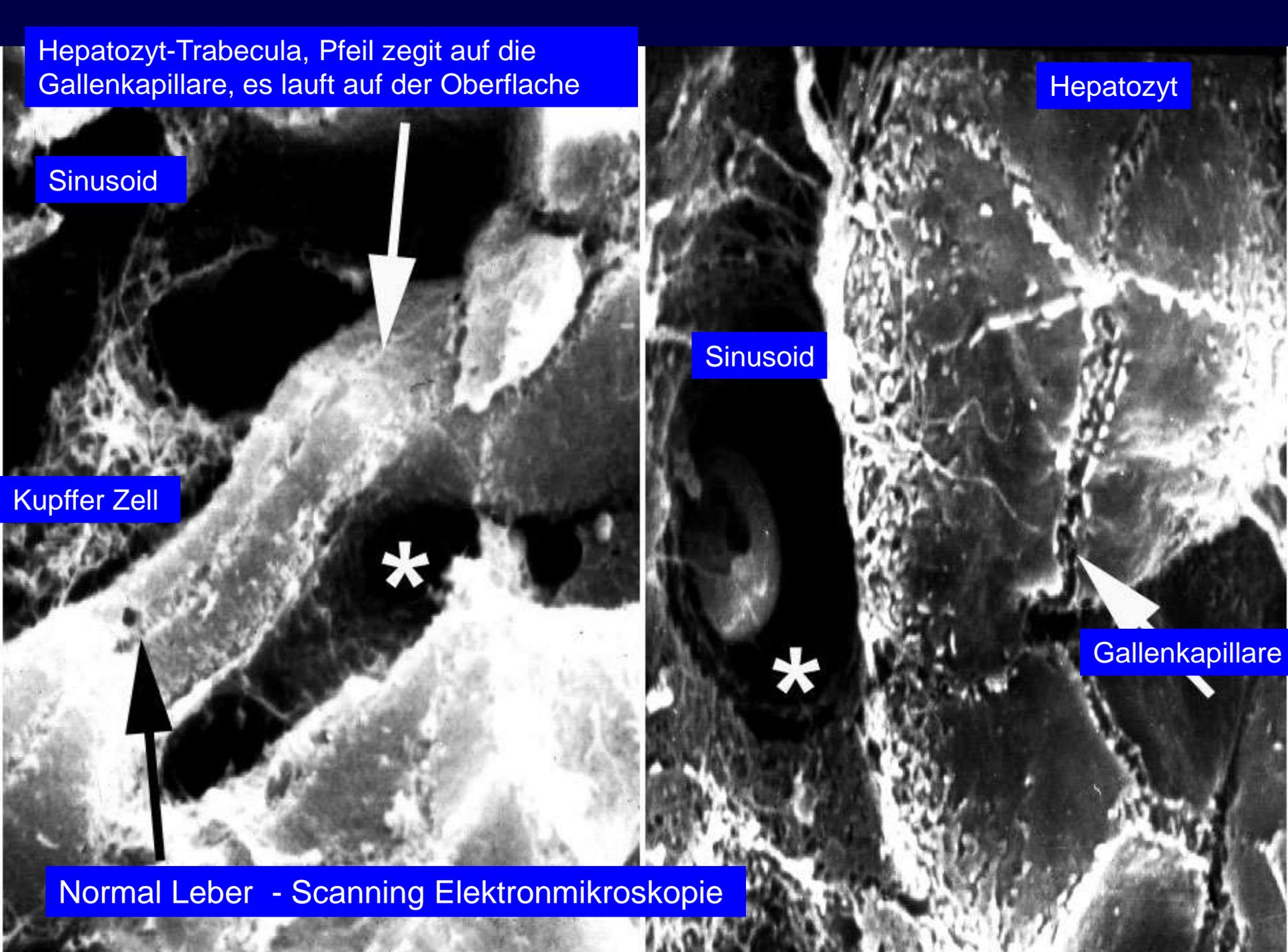
Hepatozyt

Sinusoid

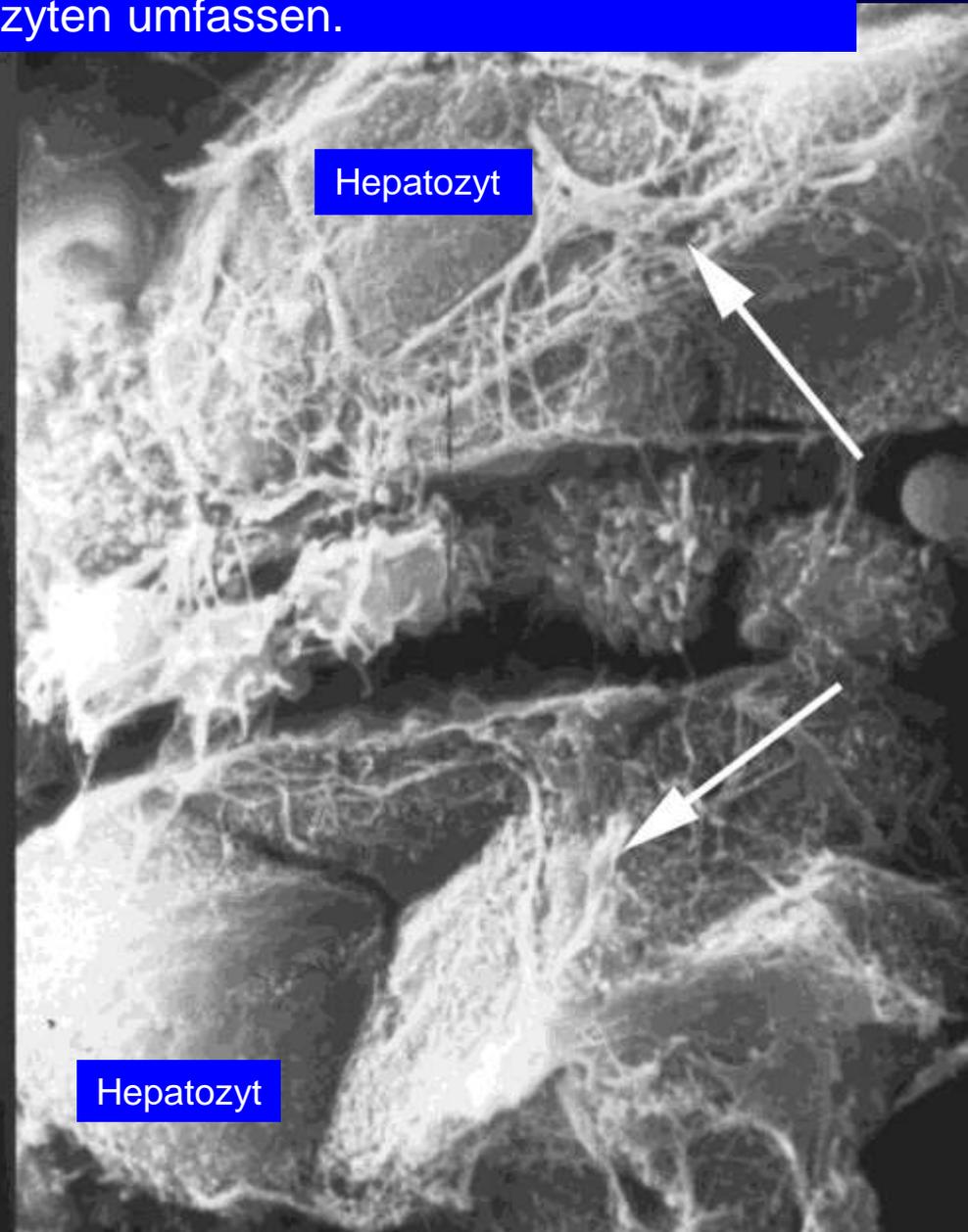
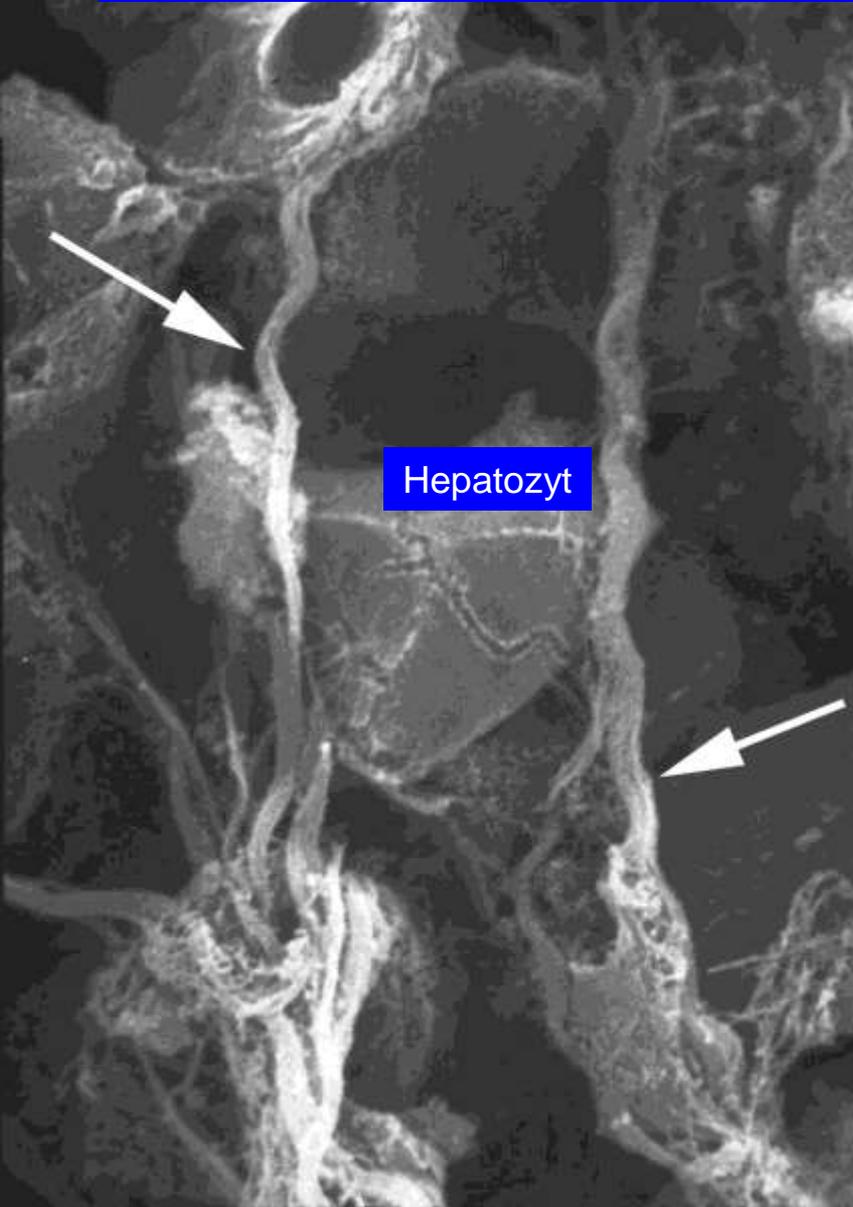
Gallenkapillare



Normal Leber - Scanning Elektronmikroskopie

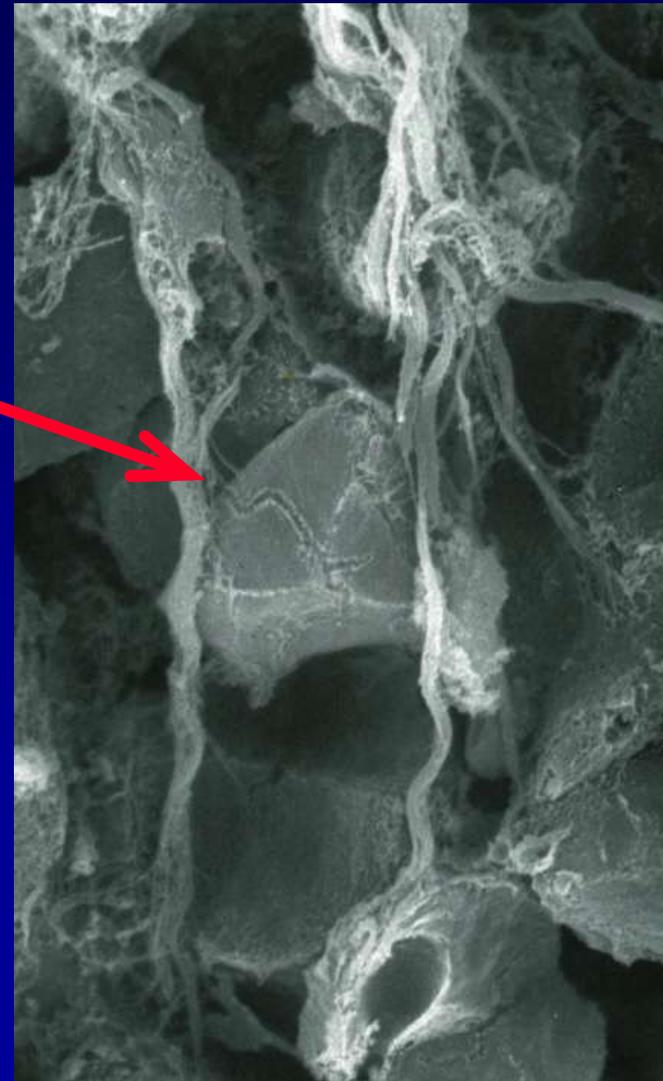


Fibrotische Leber - Scanning Elektronmikroskopie. Pfeile zeigen auf die bindegewebige Fasern, die die Hepatozyten umfassen.



Zelltypen

- Parenchym Zellen
 - Hepatozyten
 - Biliare Zellen
- Nicht-parenchymale Zellen
 - Endothel
 - Kupffer
 - Ito (Stern Z., fat storing)
 - Pit



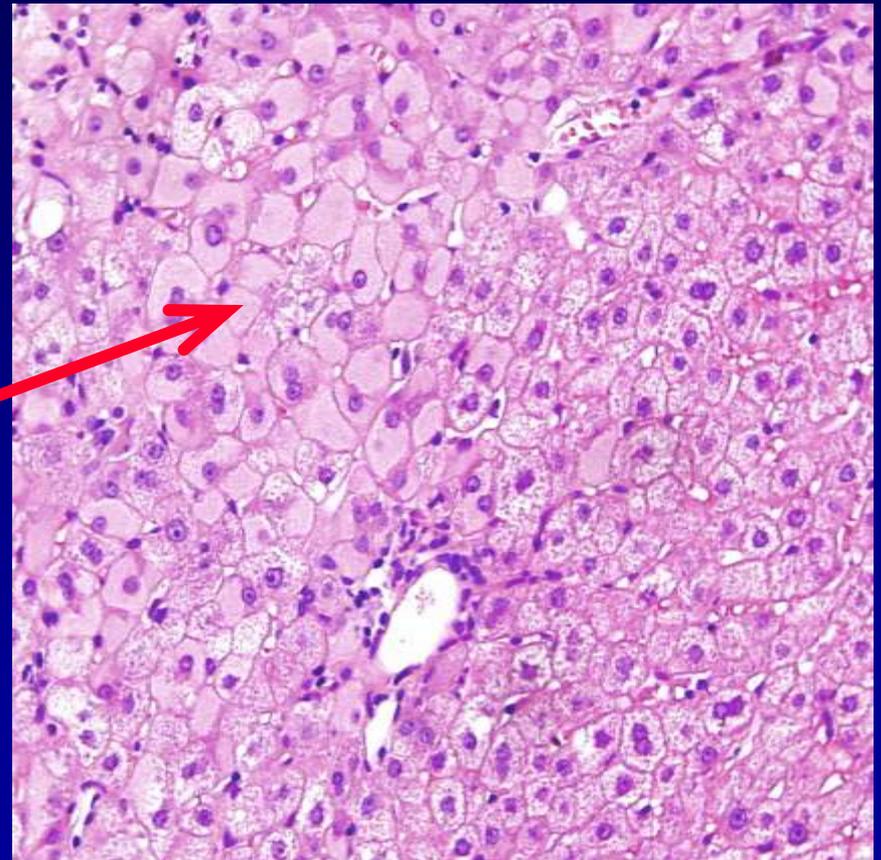
ADAPTIVE VERÄNDERUNGEN

Erhöhte Synthese/
Detoxifikation

Es deutet auf die Funktion
(Drogen, toxische
Effekten)

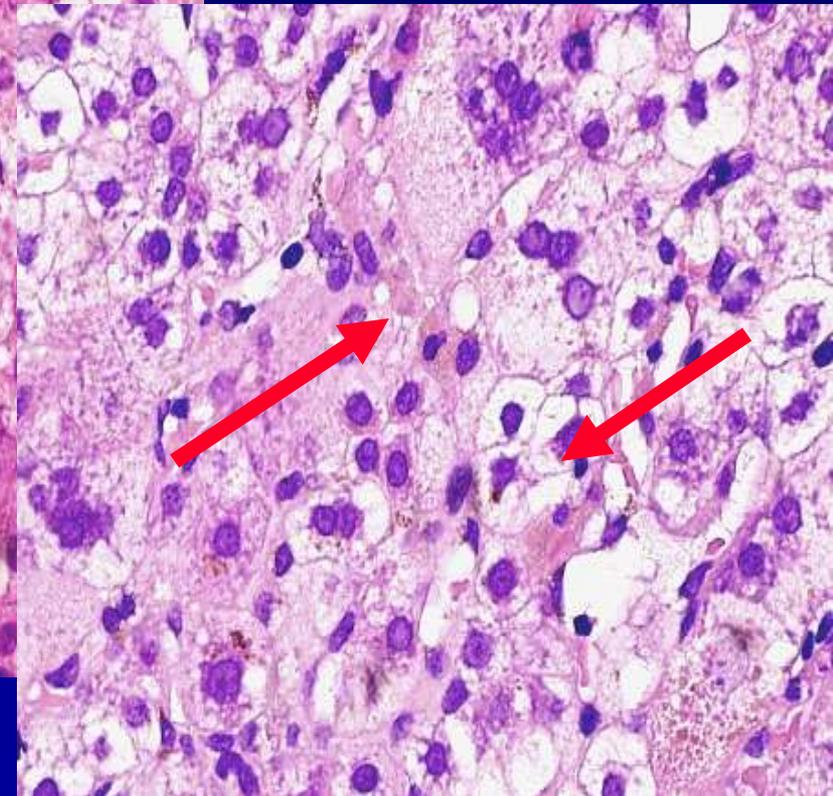
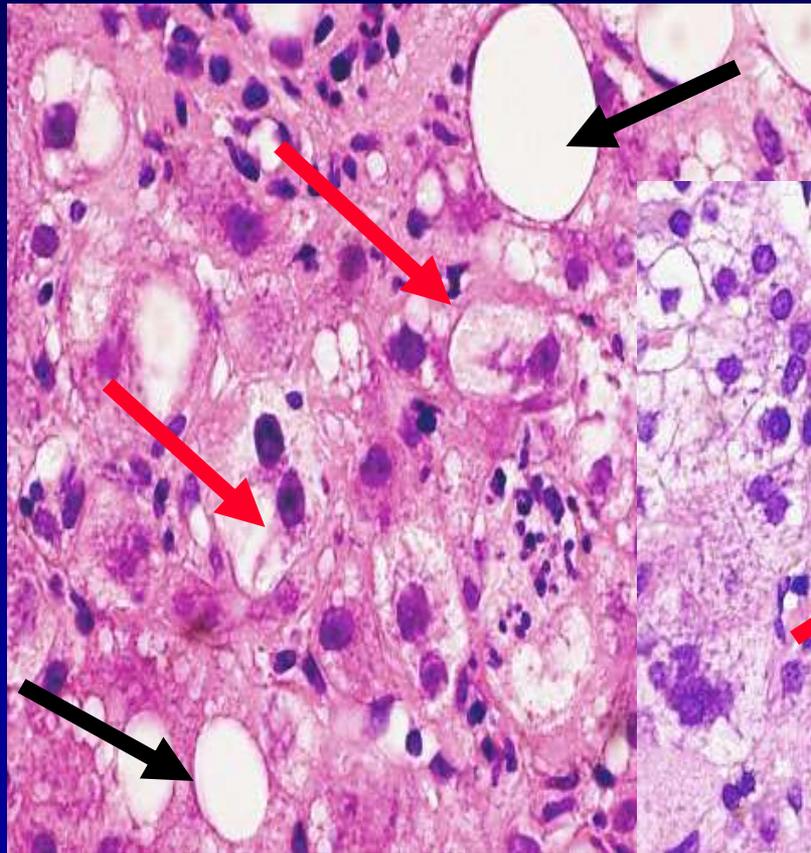
sER (p450) Proliferation

Milchglass (Ground glass)
Hepatozyten



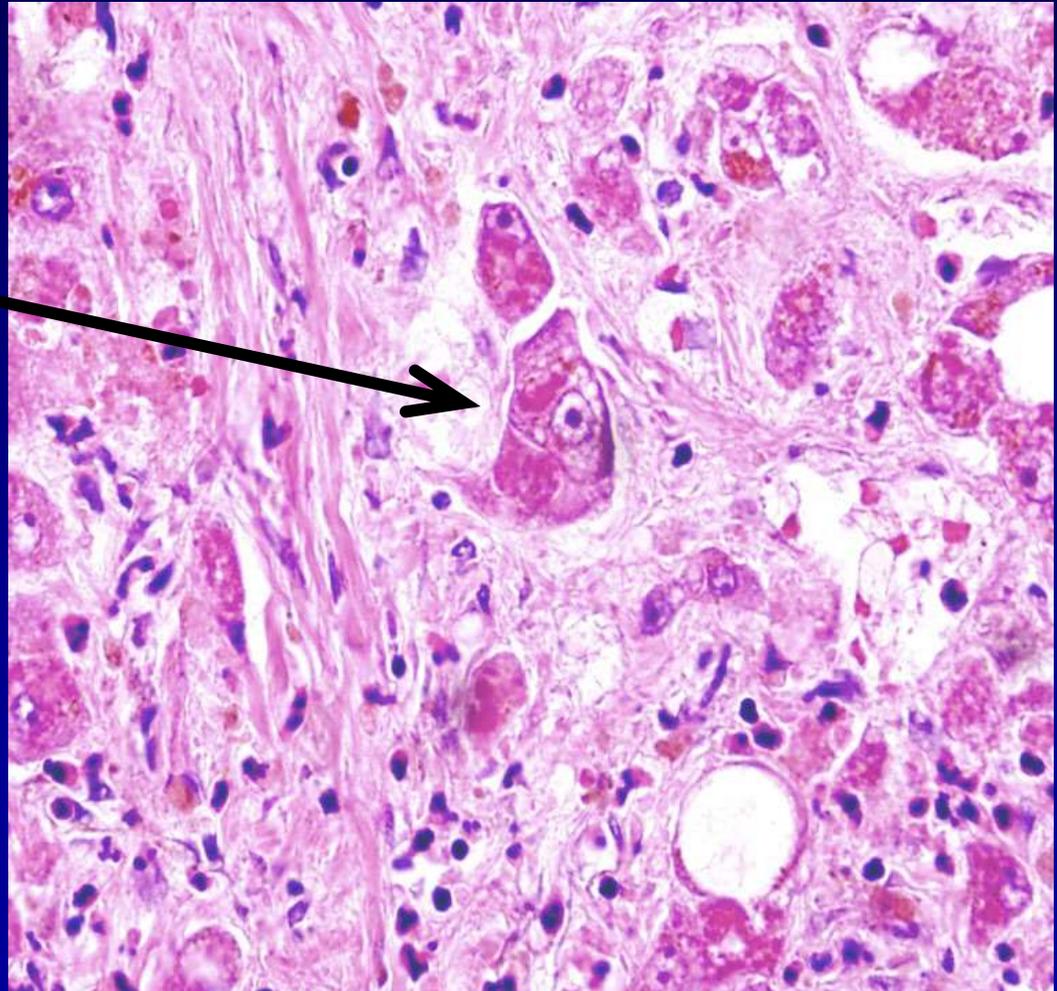
DEGENERATIVE VERÄNDERUNGEN (1)

- Ballonierende Zellen
- Schaumige Zellen
- Steatose



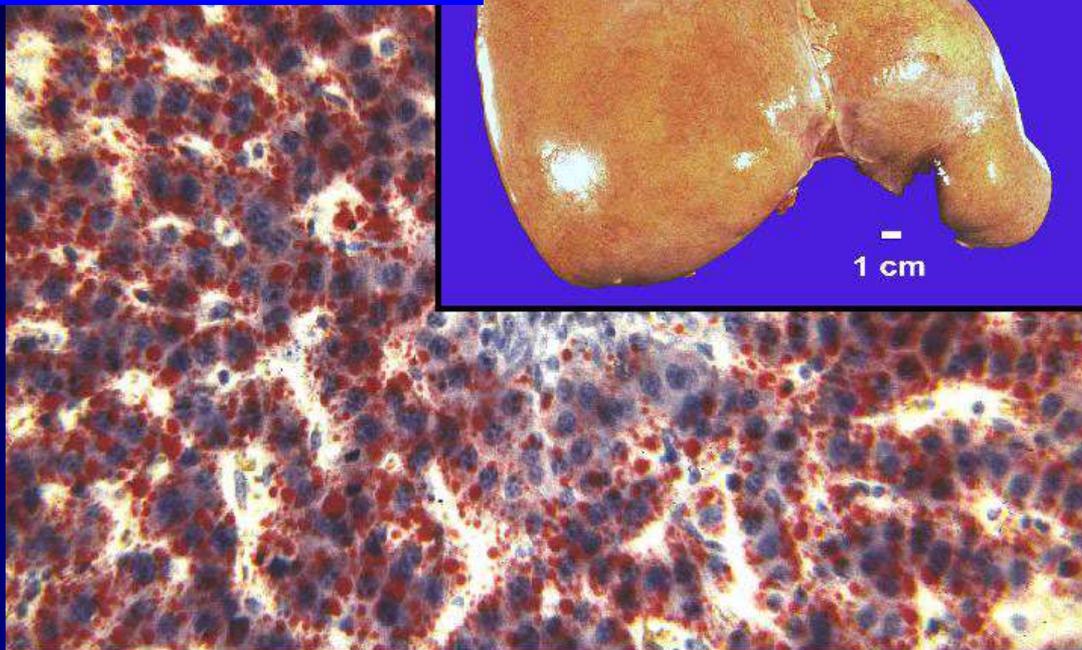
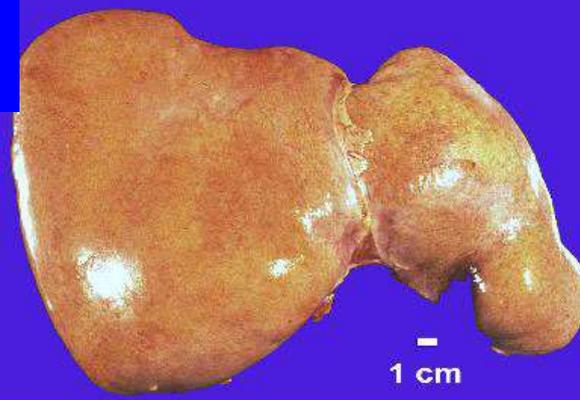
DEGENERATIVE VERÄNDERUNGEN(2)

- Hyalin
- Fe
- Cu
- Porphyrin
- Glycogen stb.



Fettleber

Kryo Praparat mit Oil red



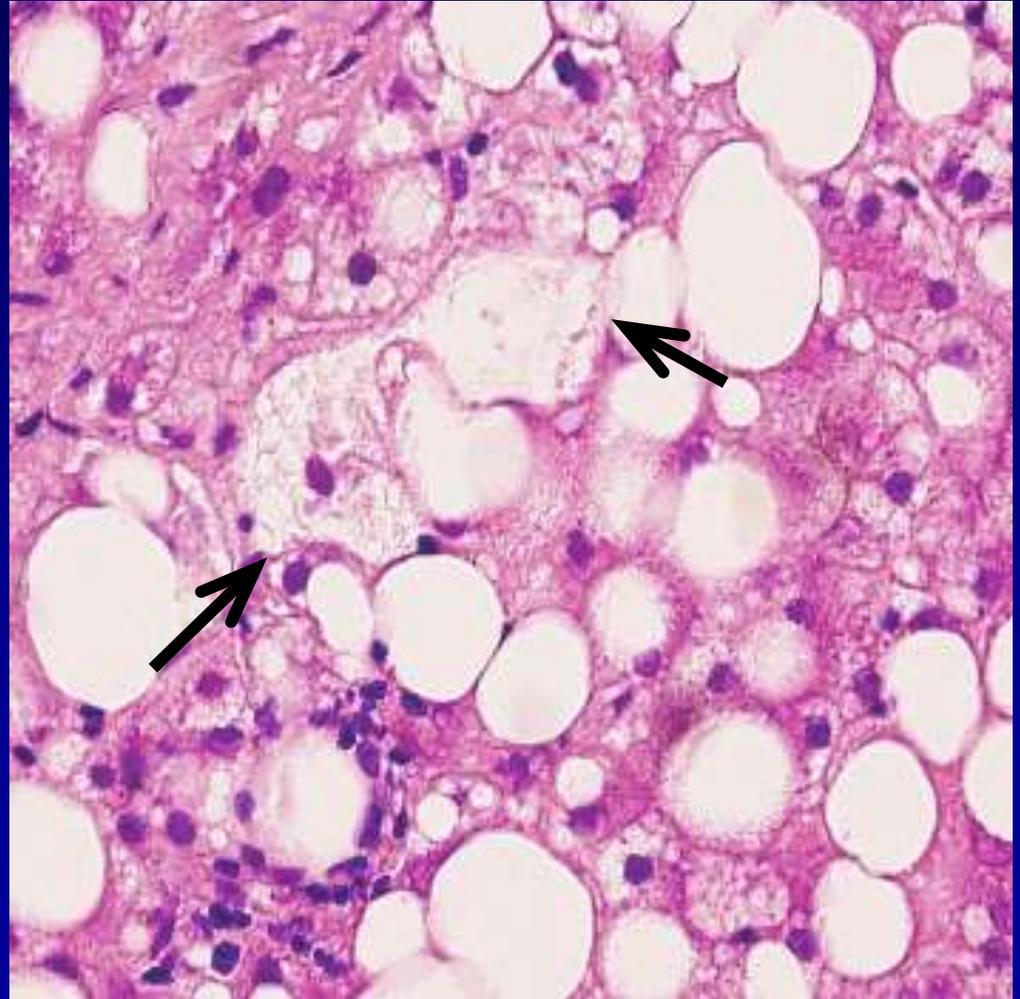
Zelltod

NEKROSE

APOPTOSE

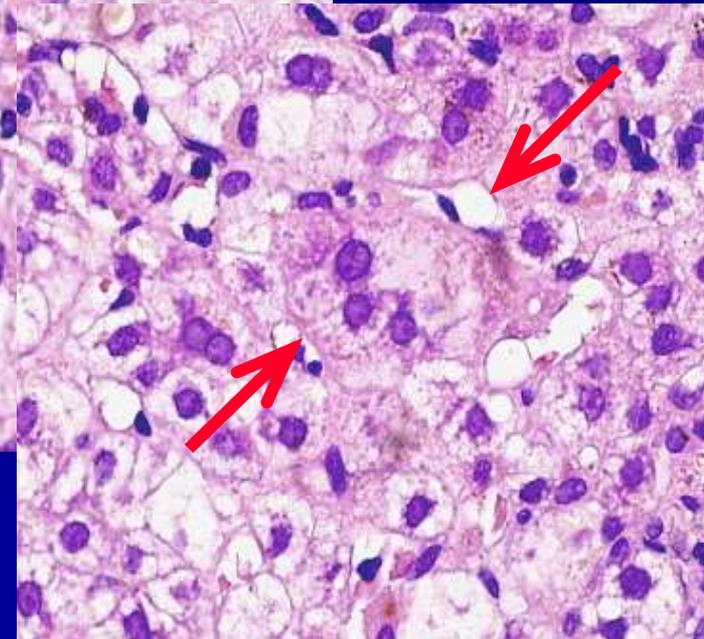
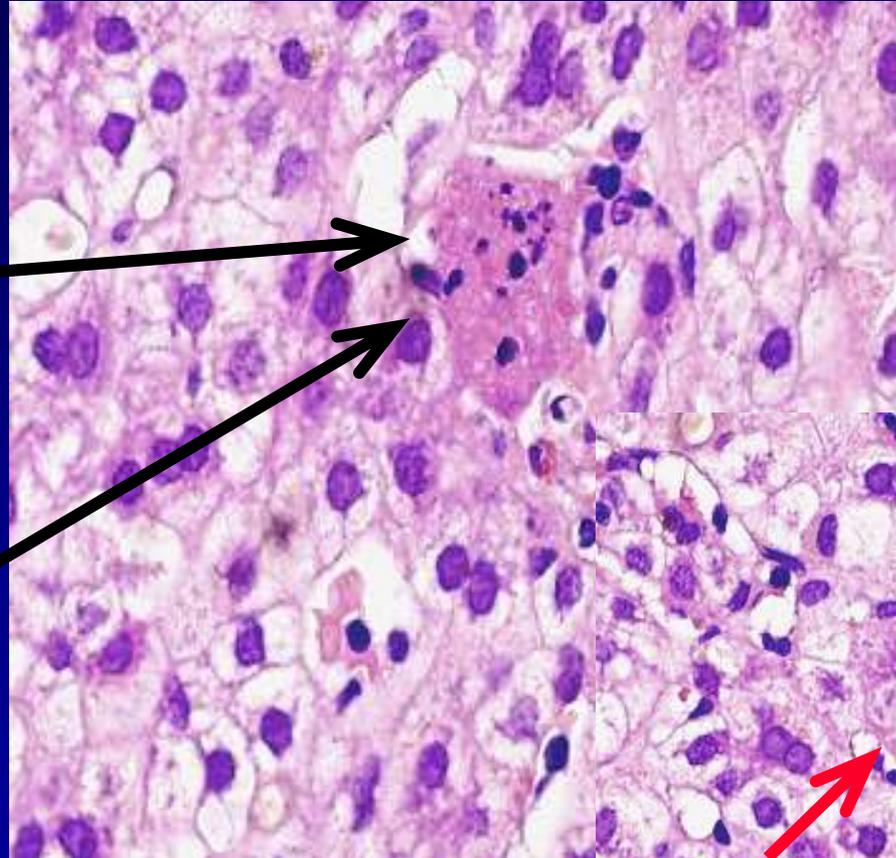
NEKROSE

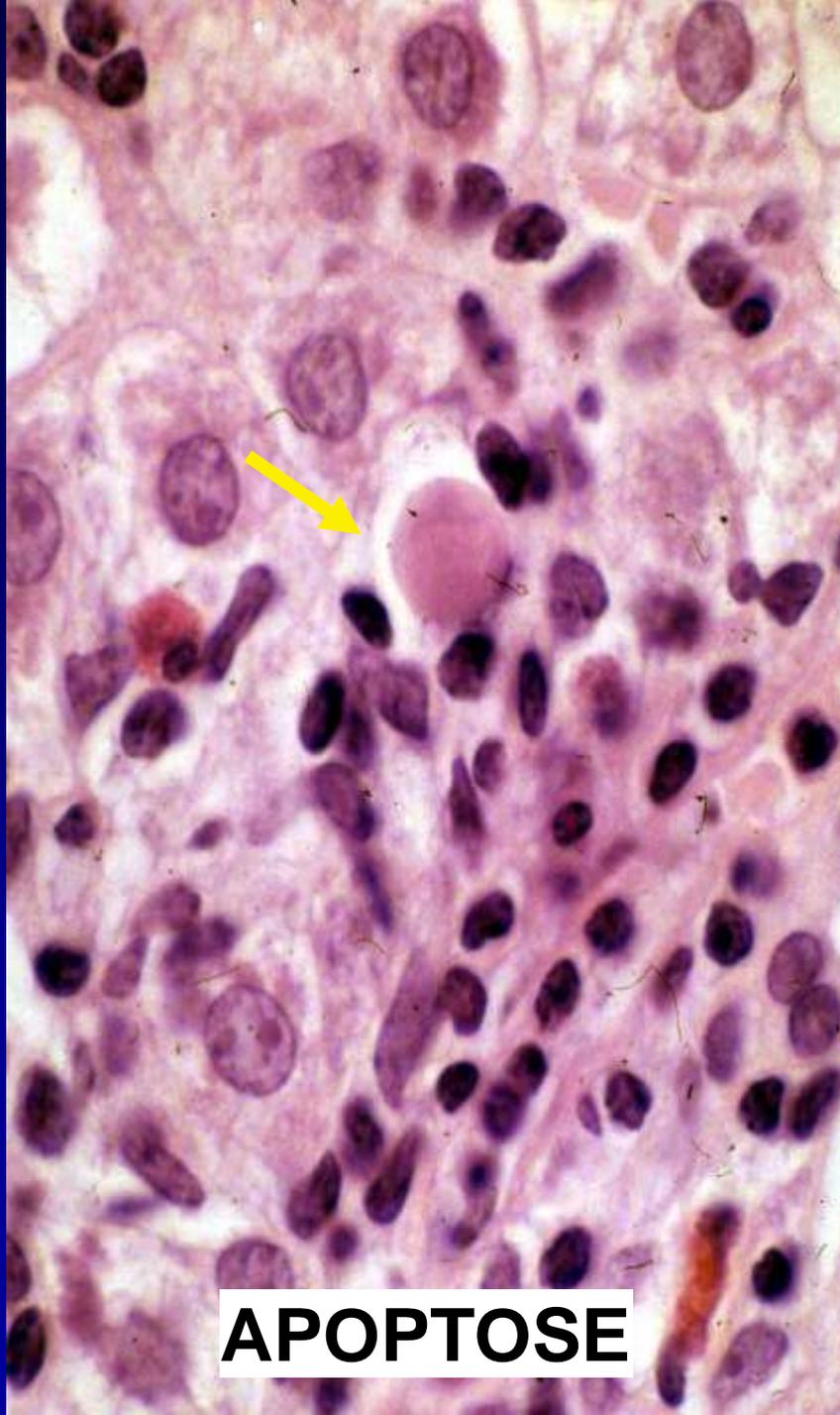
- Schwellung
- Membranrisse
- DNS random Fragmentation



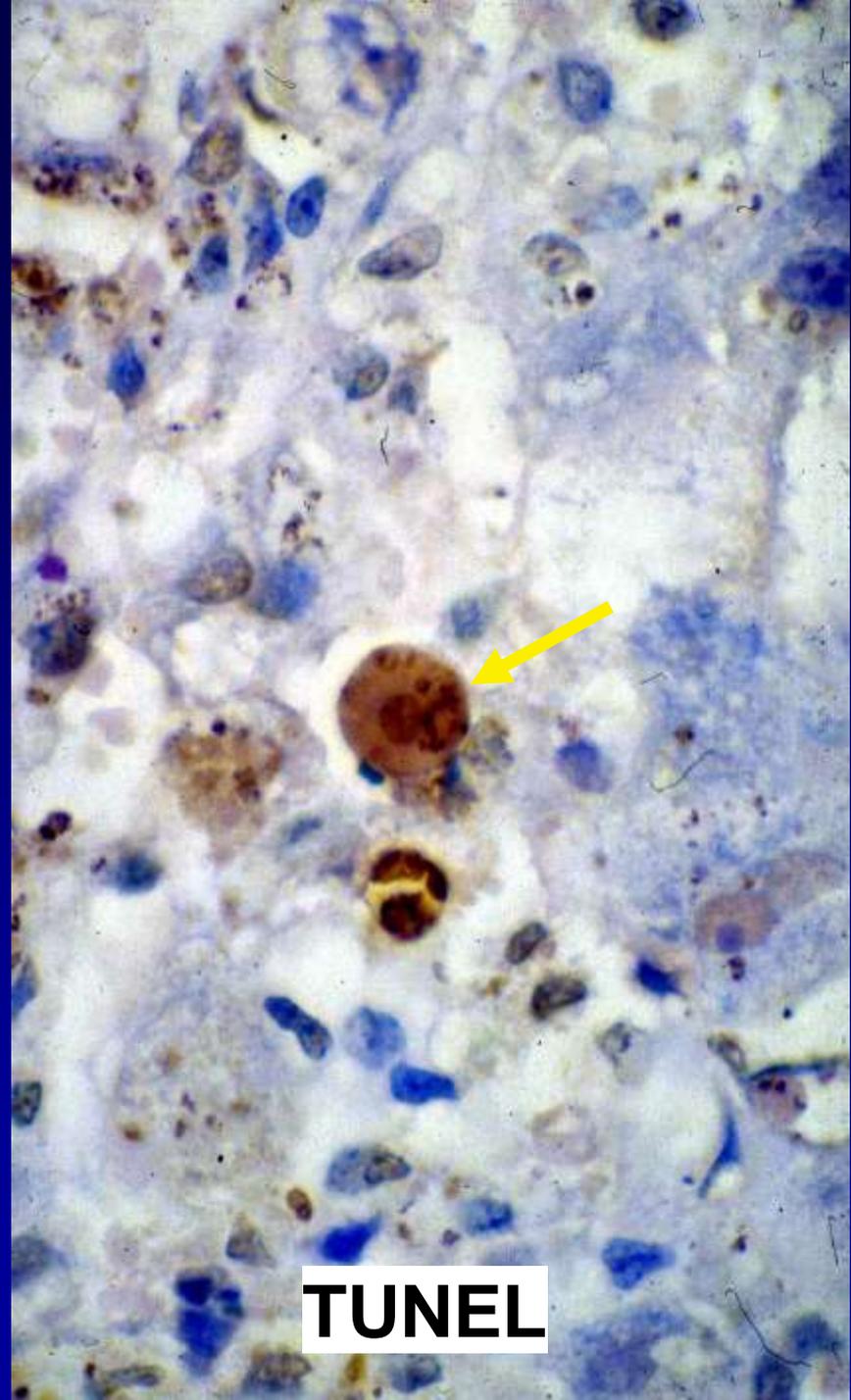
APOPTOSE

- Schrankung
- Membran
behalten
- Kerne sind
gebrochen
- TUNEL-
Reaktion

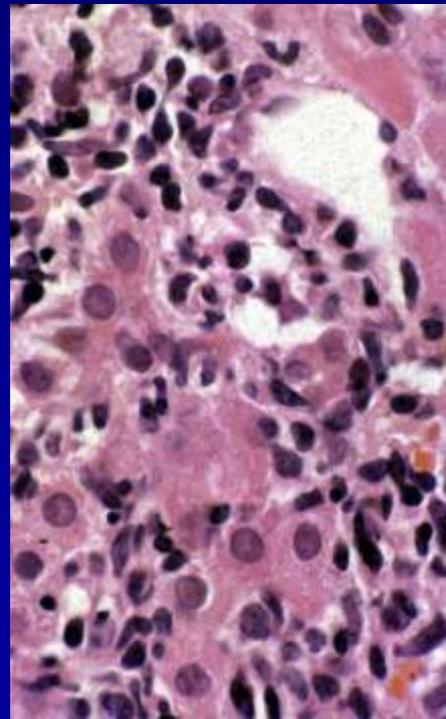
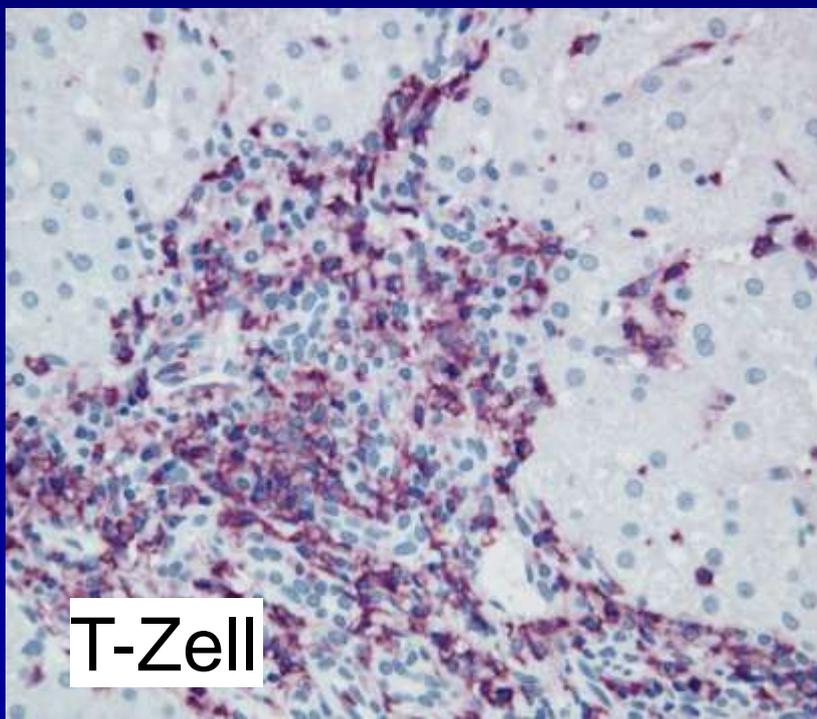
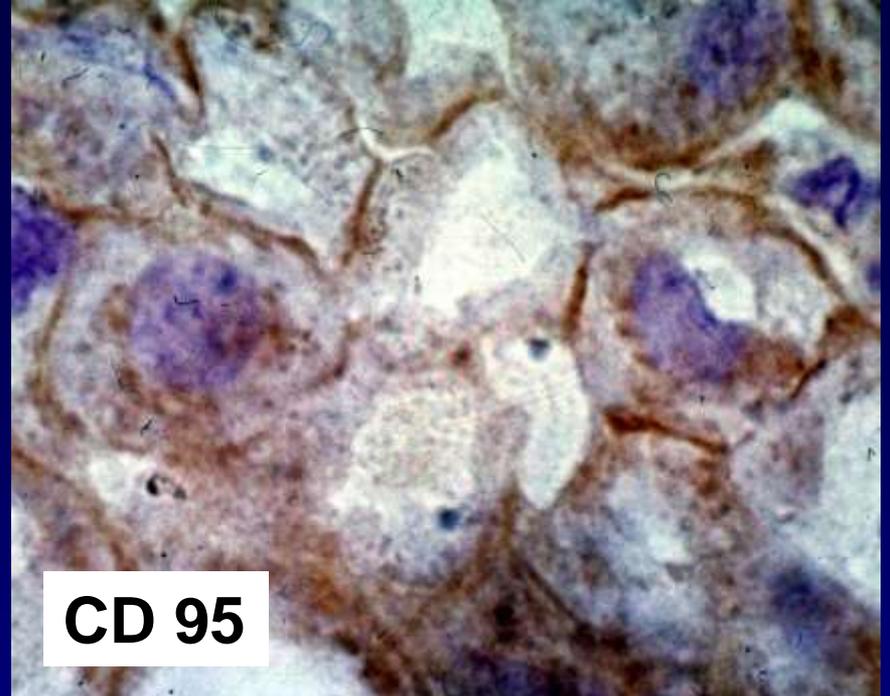
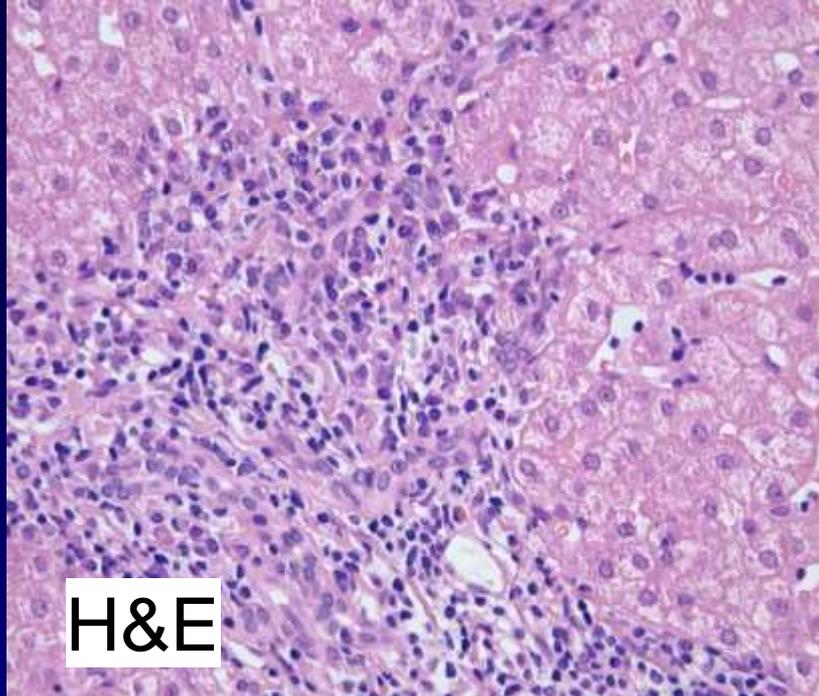


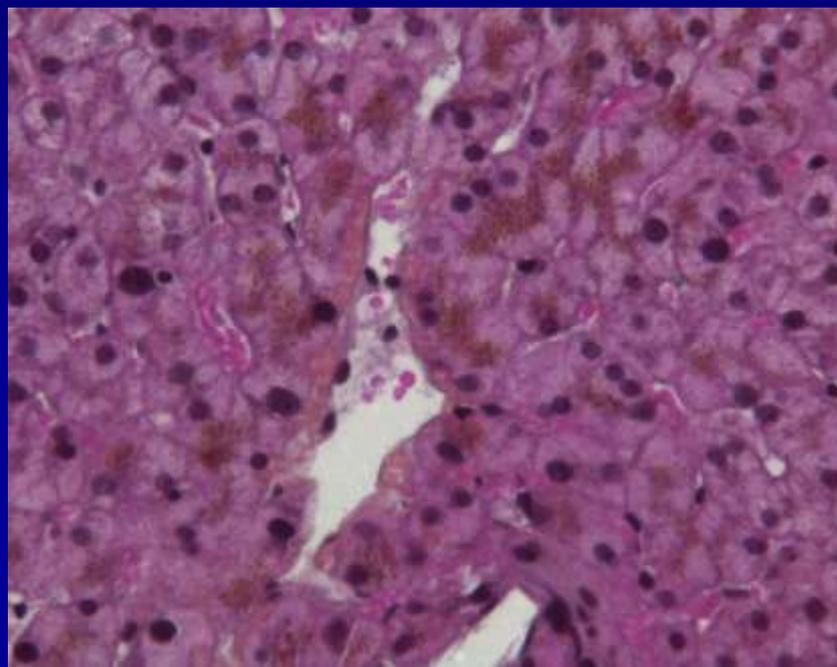
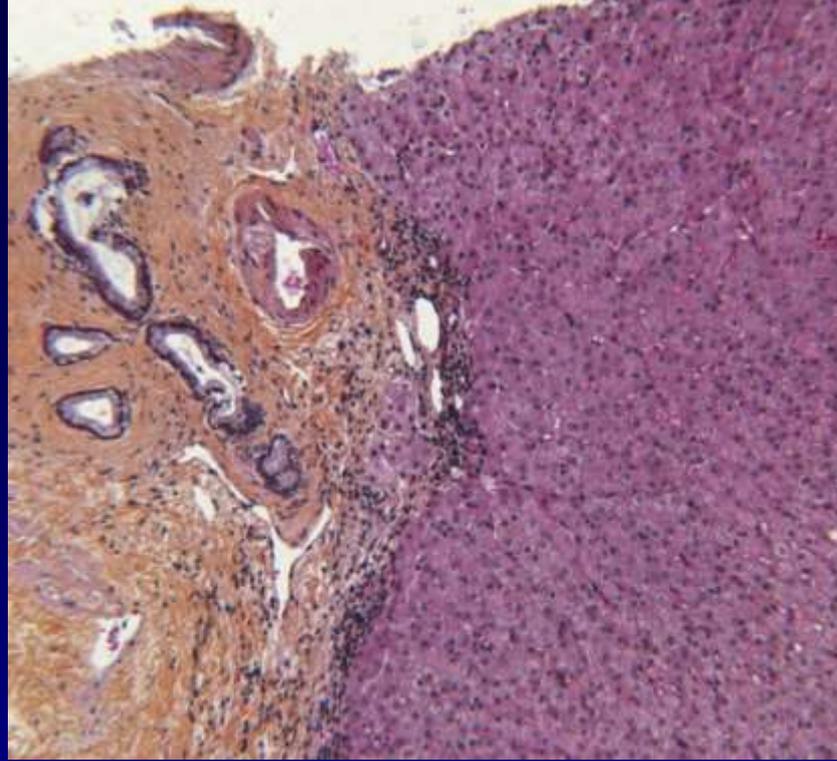
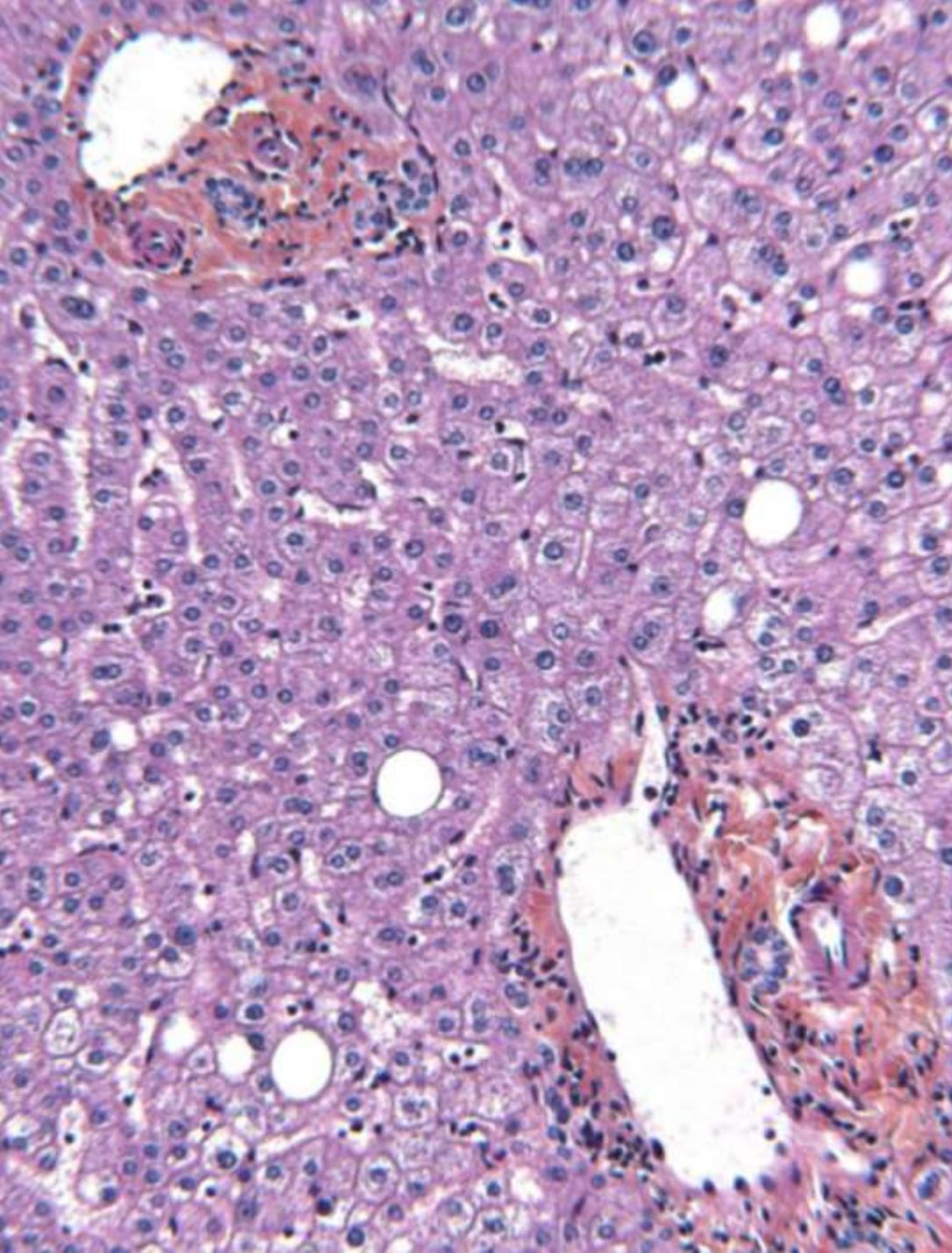


APOPTOSE



TUNEL





Es kann zu Leberinsuffizienz führen. . .

-Medikamente

(CAVE PARACETAMOL !! Neocitran, Coldrex, Coldrex Forte und Mitglieder)

- REYE Syndrom

(Virusinfektion, Aspirin Nahrung, Mitochondrium Schädigung)

-Toxische Faktoren (z.B. Pilzvergiftung)

-Hepatitis (bei Kinder: neonatale o. Riesenzell Hepatitis)

(bei Erwachsene: fulminante Hepatitis)

- Wilson Krkht.

PELD score (Kinder):

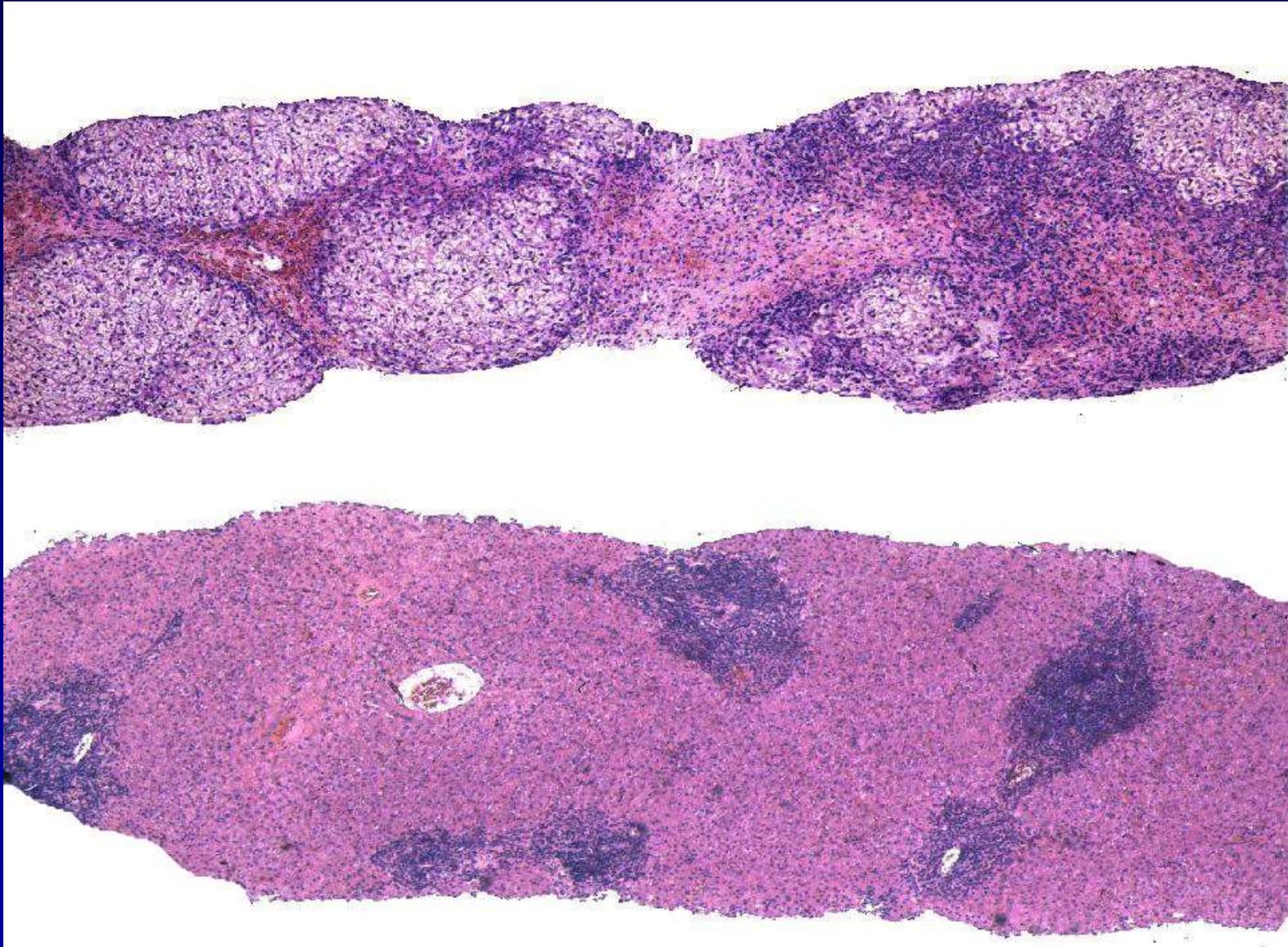
$$10 * (0.480 * \ln(\text{bilirubin}) + 1.857 * \ln(\text{INR}) - 0.687 * \ln(\text{albumin}) + 0.436$$

(if pt < 1 year: scores for patients listed for liver transplantation before the patient's first birthday continue to include the value assigned for age (< 1Year)

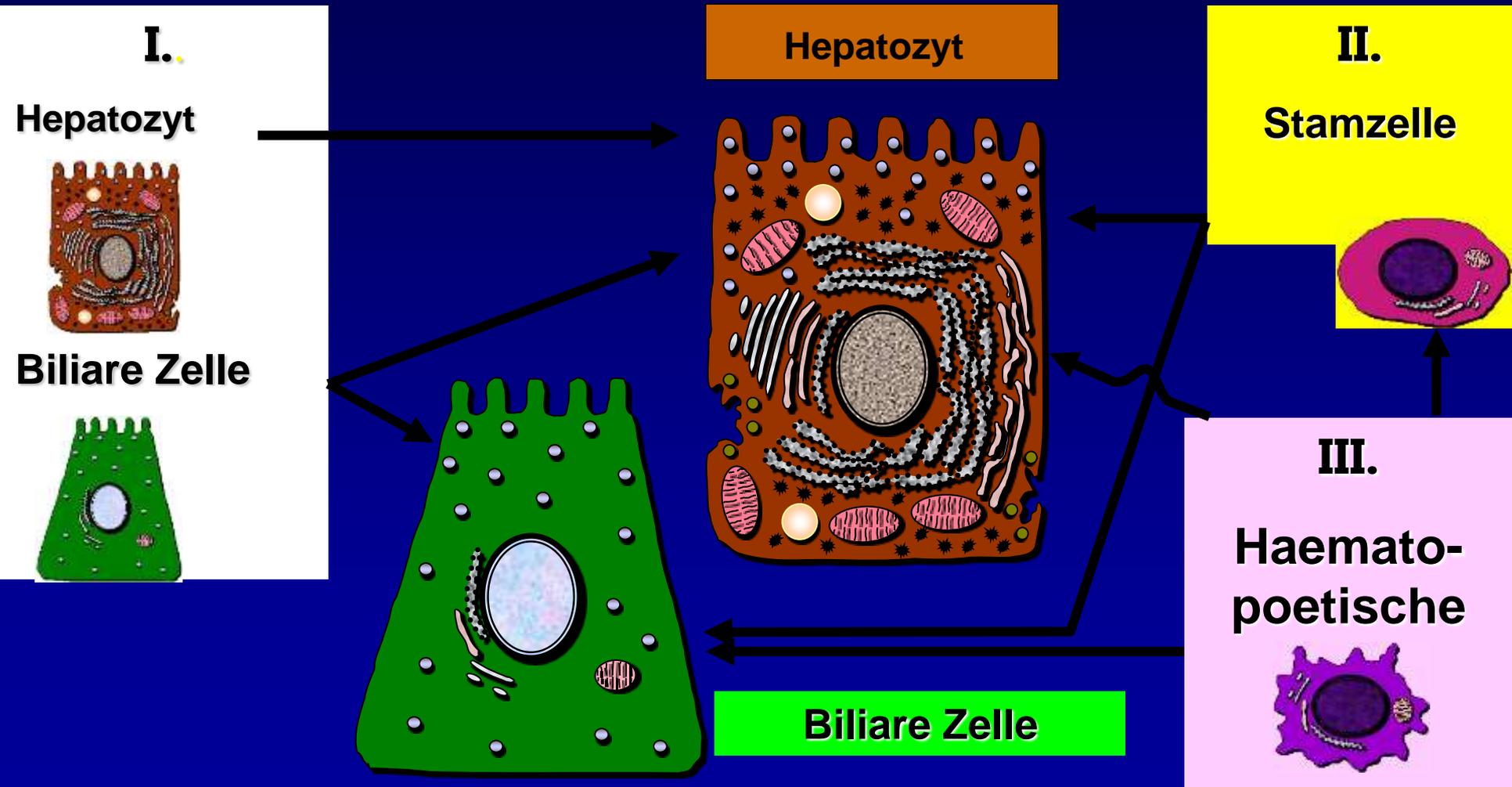
until the patient reaches the age of 24 months), + 0.667 (if pt has growth failure)

MELD score (Erwachsene)

Parenchymale Destruktion Leberregeneration



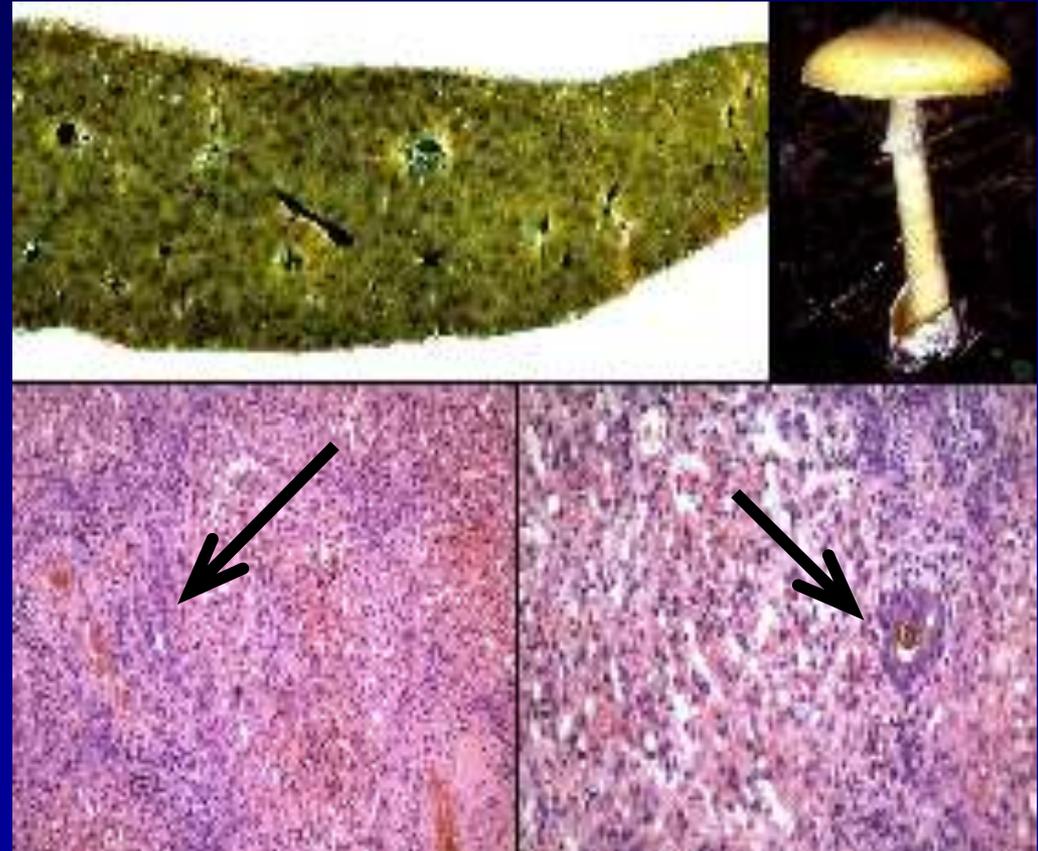
Stamzellen in der Leber



Leberregeneration - STAMZELLE

Hepatozyt

- Submassive Nekrose
- Hemochromatose
- Chr. cholestatische Leberkrkht.
- chr. Hepatitis
- Zirrhose usw.



Pathologie der Leber

- **Entwicklungsanomalien**
- **Stauungsleber**
- **Ikterus**
- **Leberzellverfettung**
- **Leberzellnekrose**

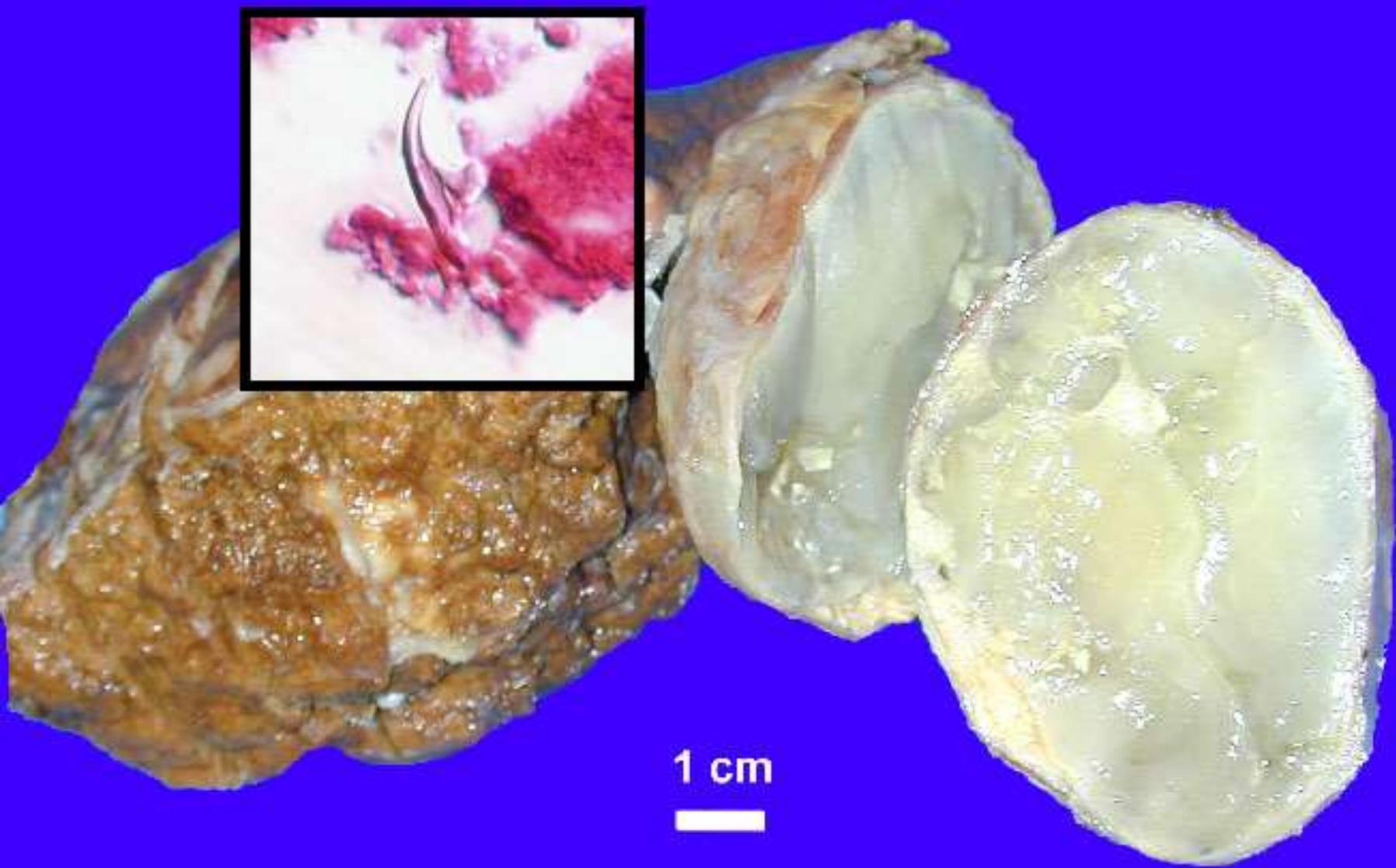
- **Hepatitis**

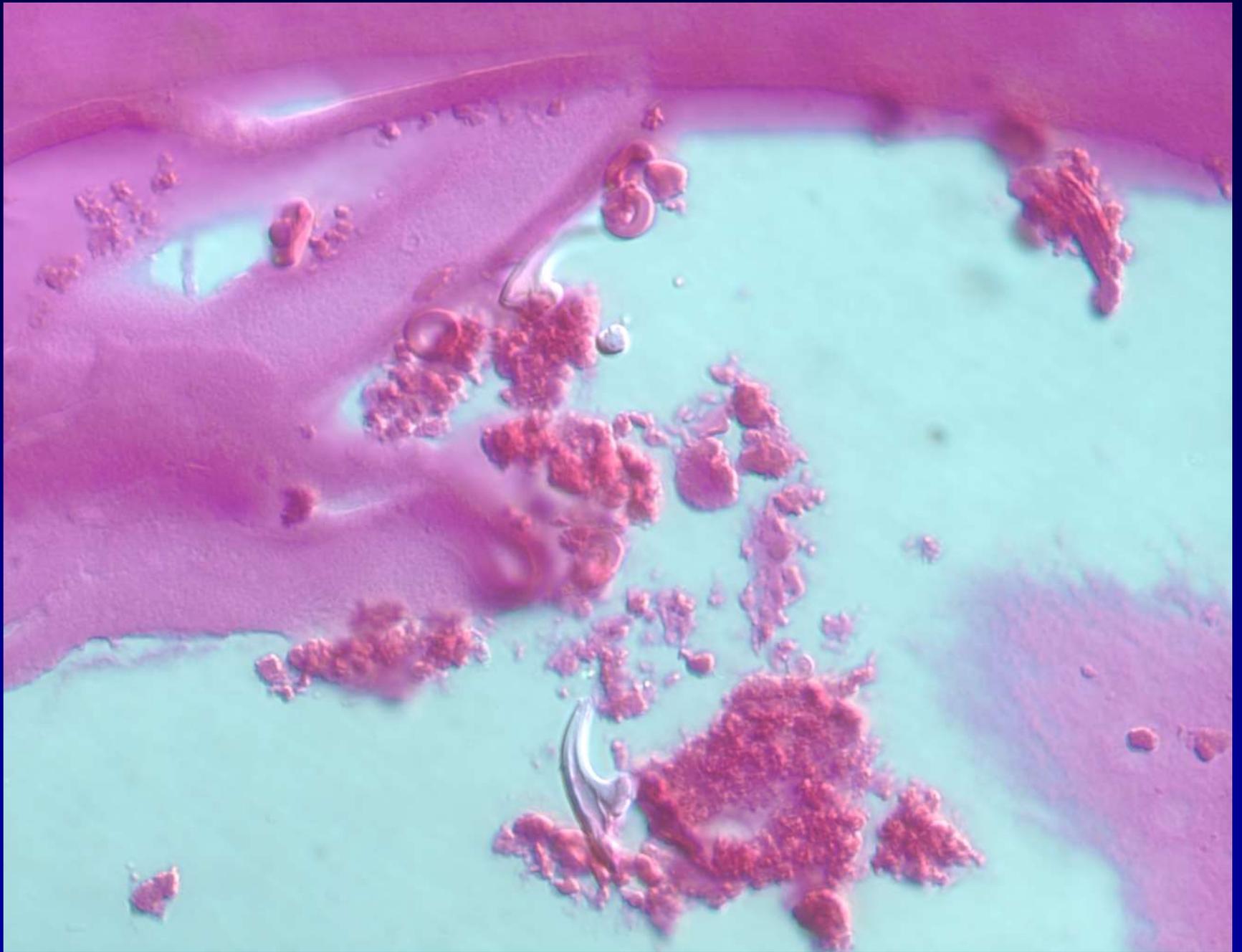
Fehlbildungen der Leber

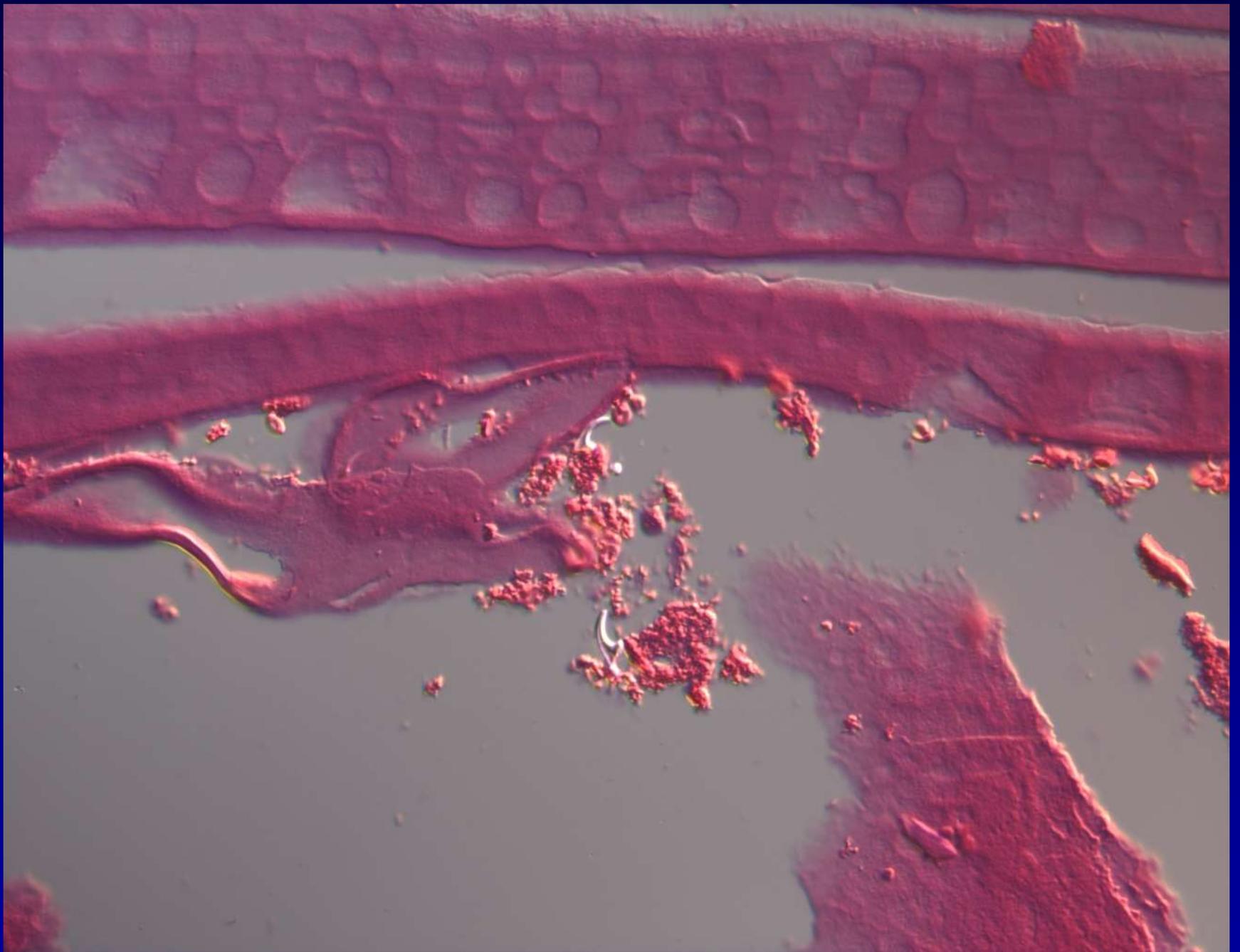
- **Gallenwege oder Hepatozyten sind betroffen**
- **Intrahepatische Gallengangsatresie: Alagille Sy.**
allein oder in Kombination mit alpha1-Antitripsin-Mangel, mit Mukoviscidose oder mit pränataler Infektionen.

Makroskopie: gelbe Leber, später Zirrhose

- **Konnatale Leberzysten: es kann multipel sein, mit Zylinderepithel ausgekleidet, portale Hypertonie ist möglich wegen Raumförderung**
- **Zystenleber: angeborene polyzystische Leber**
- **erworbene Zysten: bei parasitärem Befall: Echinococcus**
- **Biliäre Mikrohamartomen: von Meyenburg-Komplex adenomartige Gallengangswucherungen**



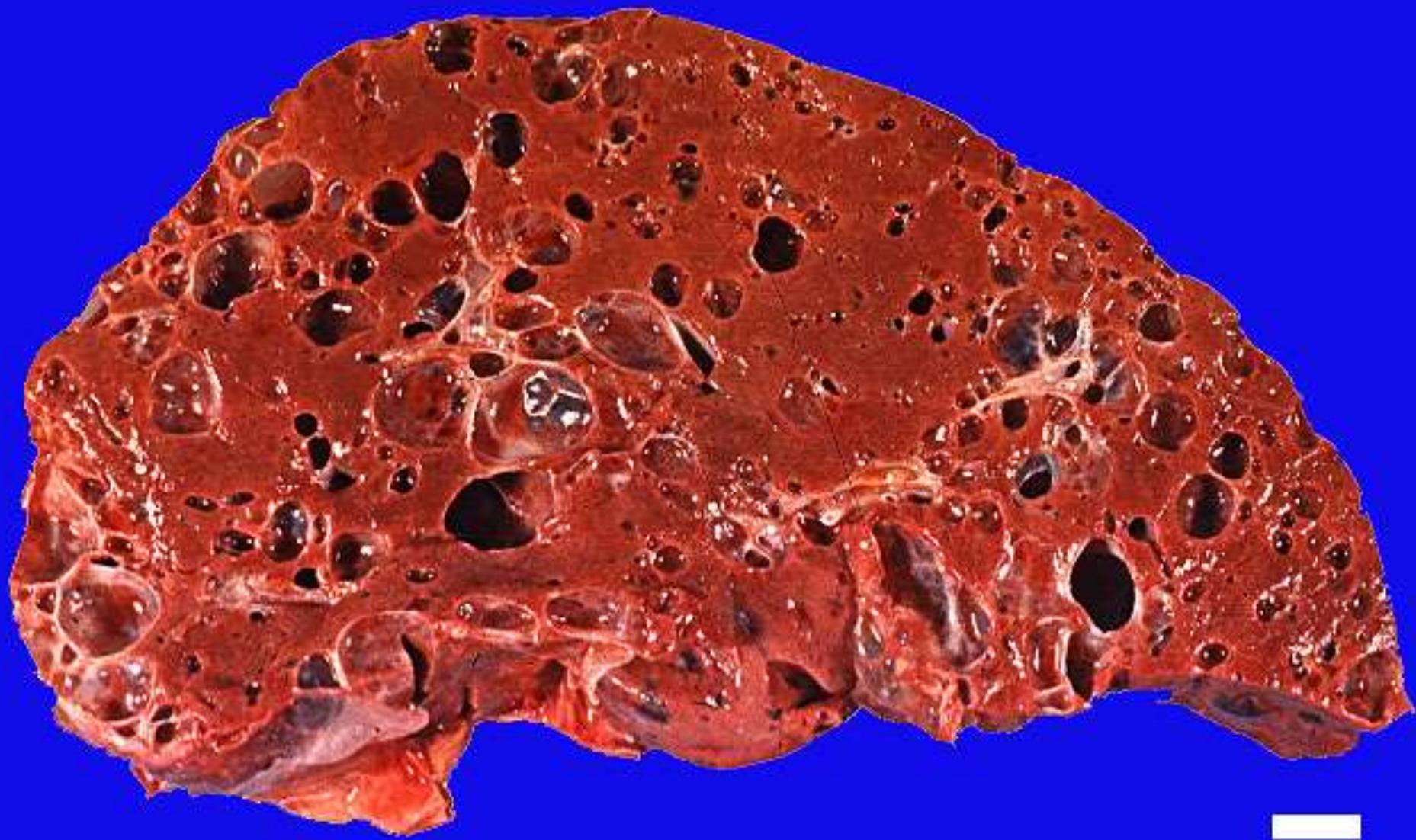




Entwicklungsfehler

- **Von Meyerburg Komplexen - Gallengang Mikrohamartom**
- **Polizystische Leberkrankheit**
- **Kongenitale Leberfibrose**
- **Caroli Krankheit - dilatierte Gallengänge**
-intrahepatische Cholelithiase, Cholangitis, Abszesse

Alagille Syndrom: autosomal dominant, Leber ist normal, aber portale Gallengänge nicht entwickelt



ETIOLOGIE der Cholestase

- Extrahepatische Etiologie

versus

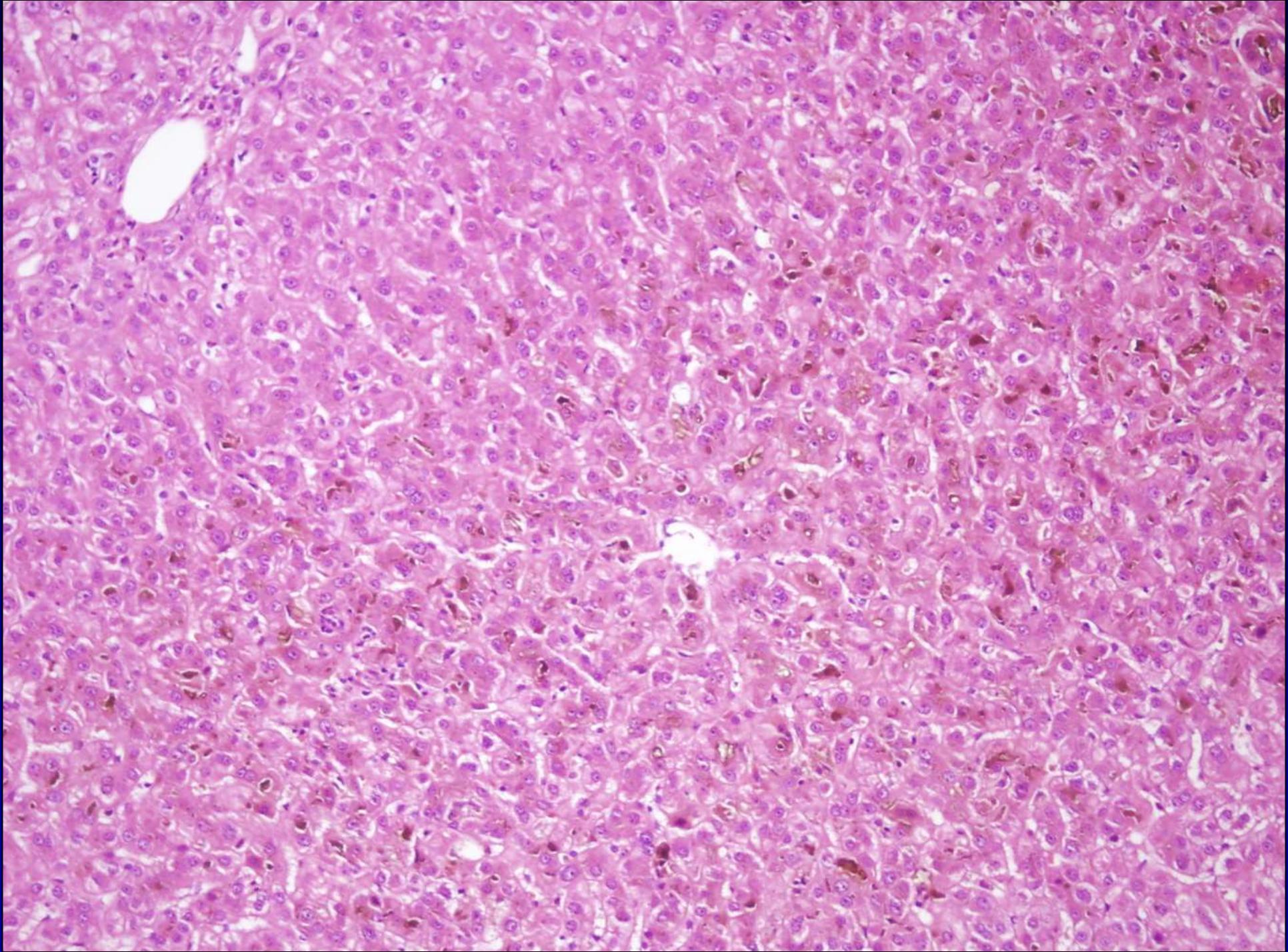
- Intrahepatische Etiologie

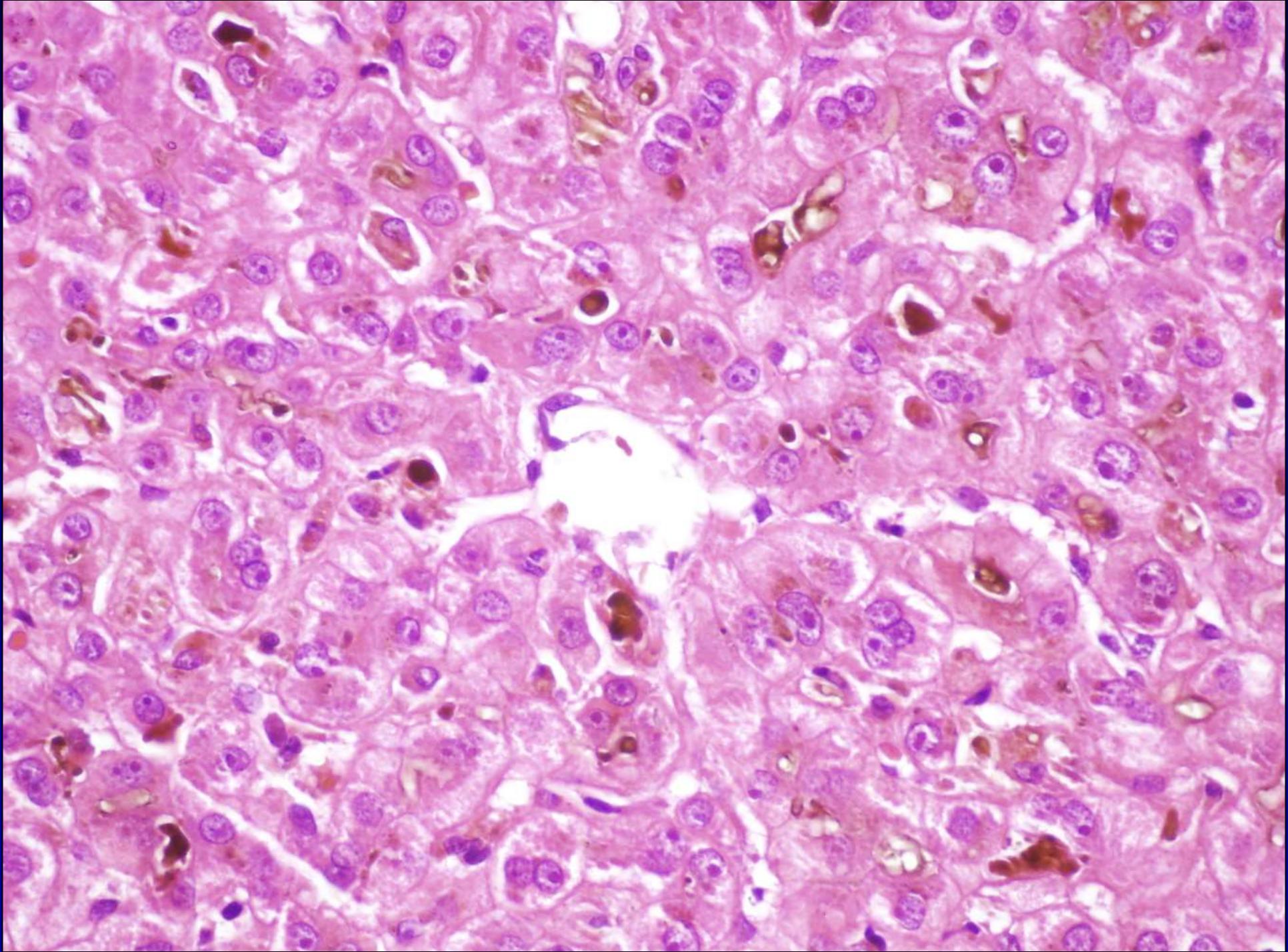
Histologie der intrahepatische Cholestase: Gallenstauung in der Hepatozyten,
Parenchymale „Gallentümpel“.

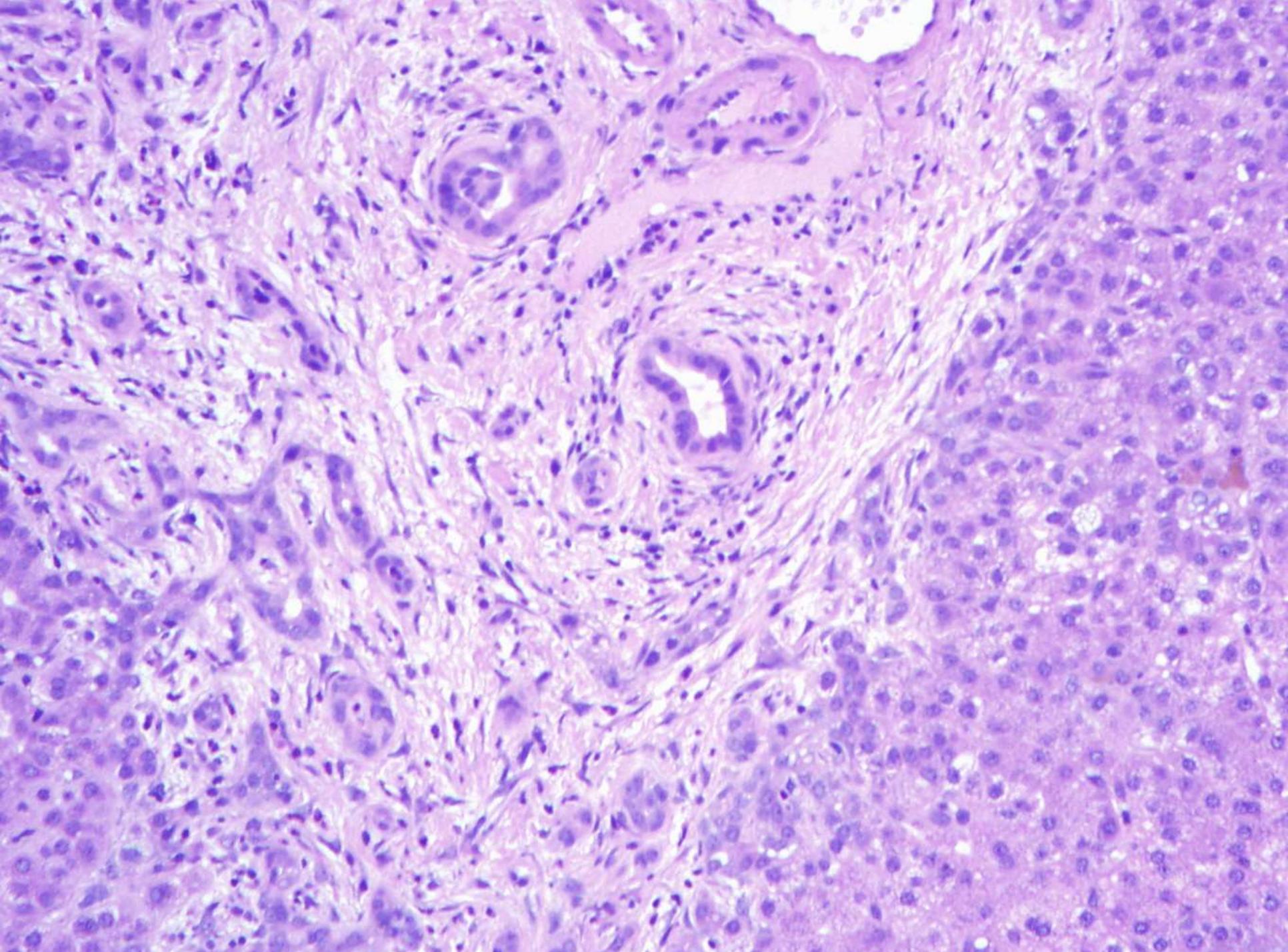
Chronischer Fall: Gallengangsproliferation in dem Paranchym.

EXTRAHEPATISCHE ETIOLOGIE

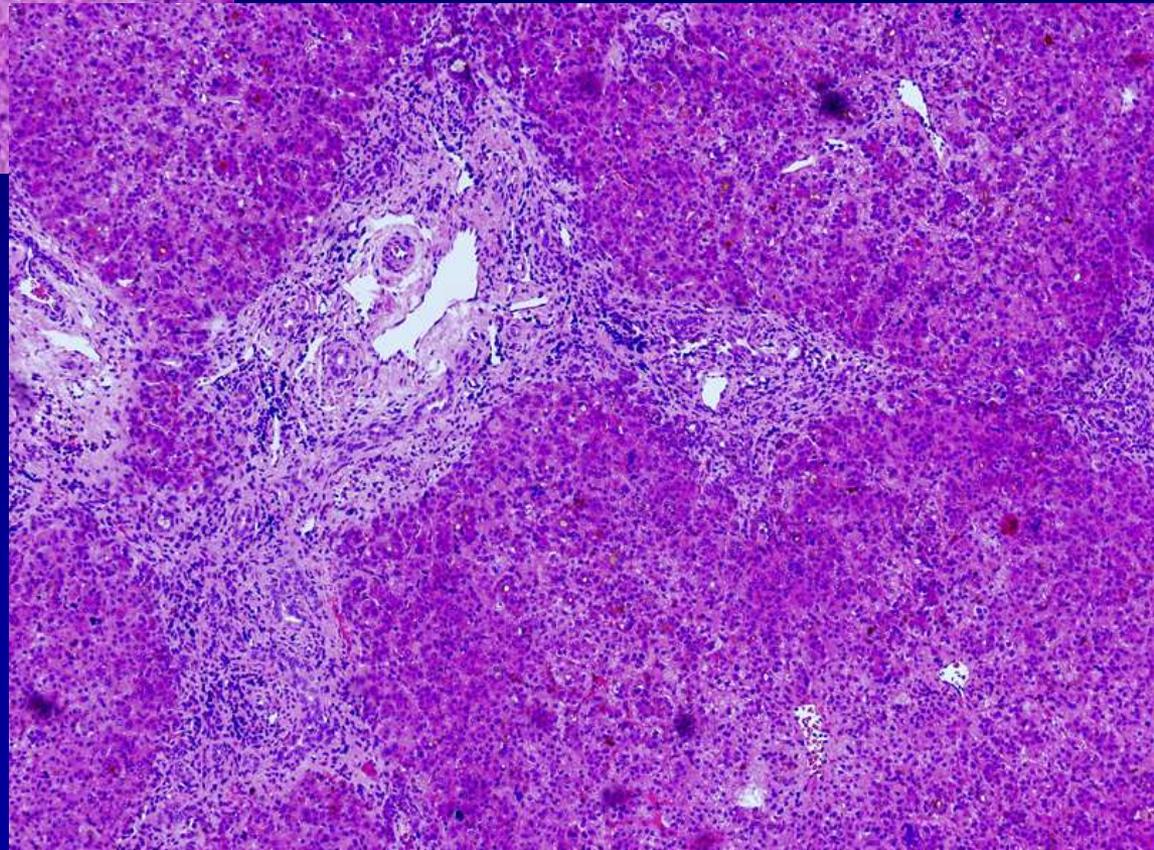
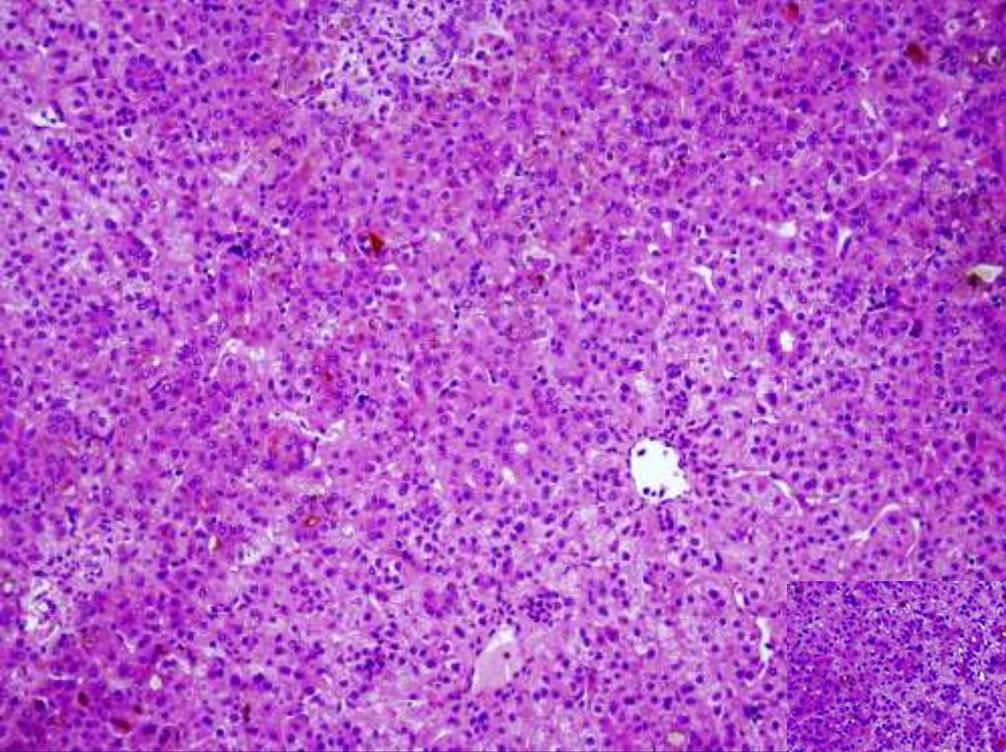
- **Entwicklungsanomalie: biliare Atresie**
- Choledochus Zyst
- Gallengan Stenose
- Spontane Perforation des Gallenganges
- Cholelithiase
- Dichte Galle/Muzin Korg
- Aussere Kompression des Gallenganges

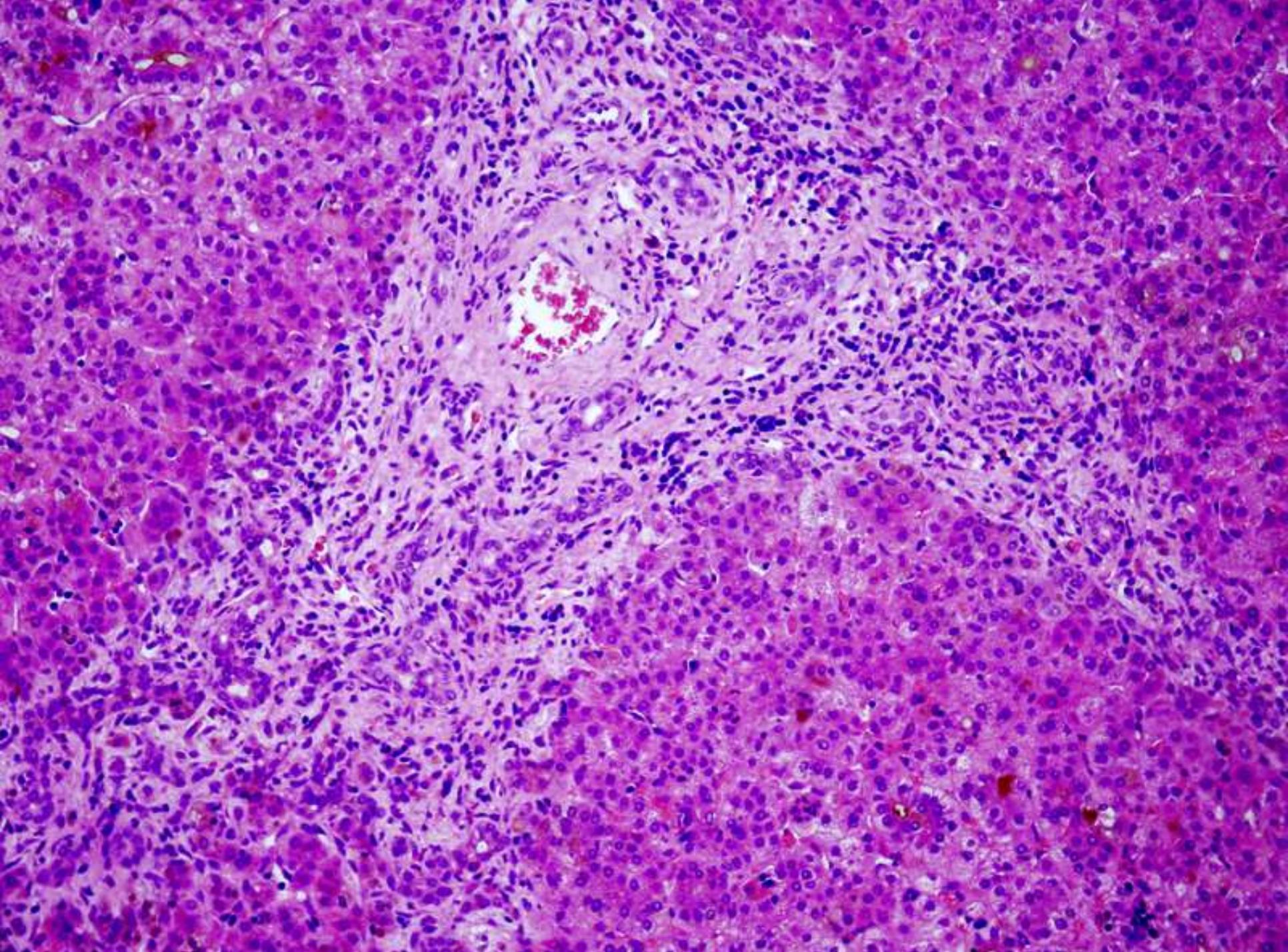


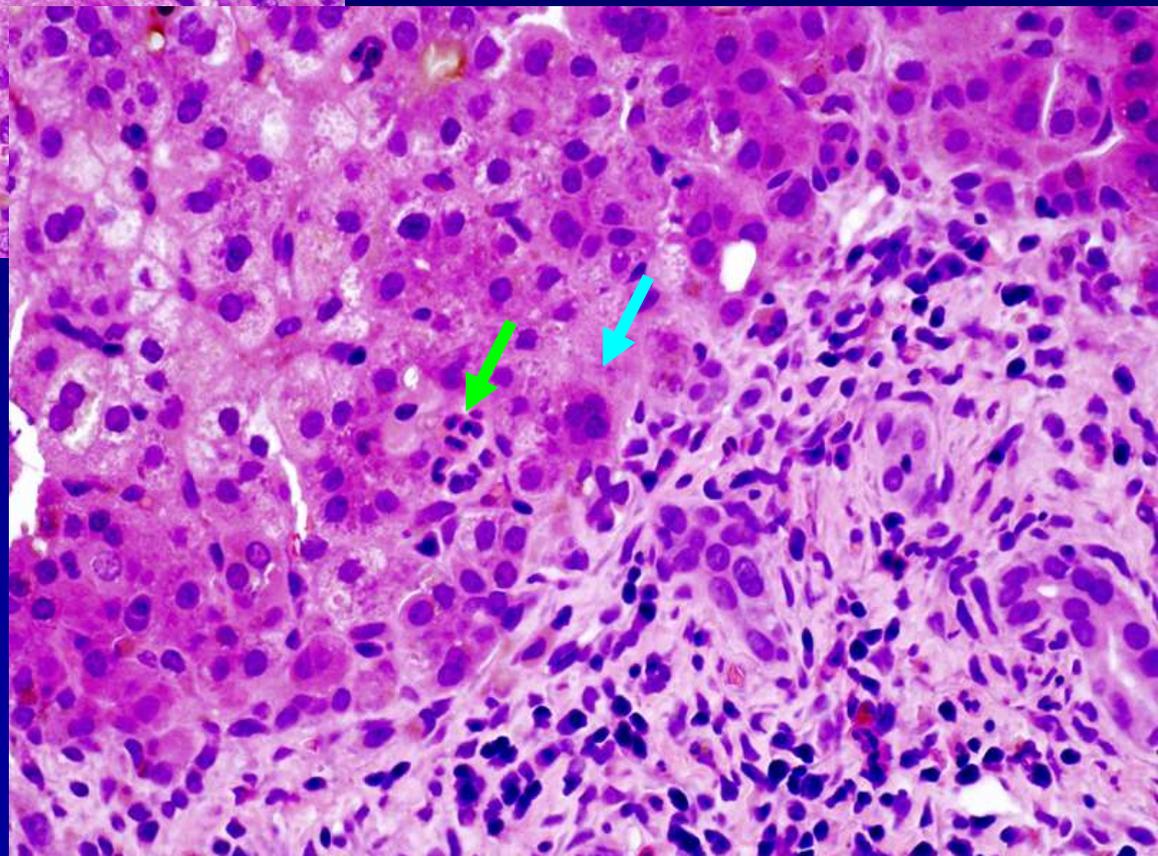
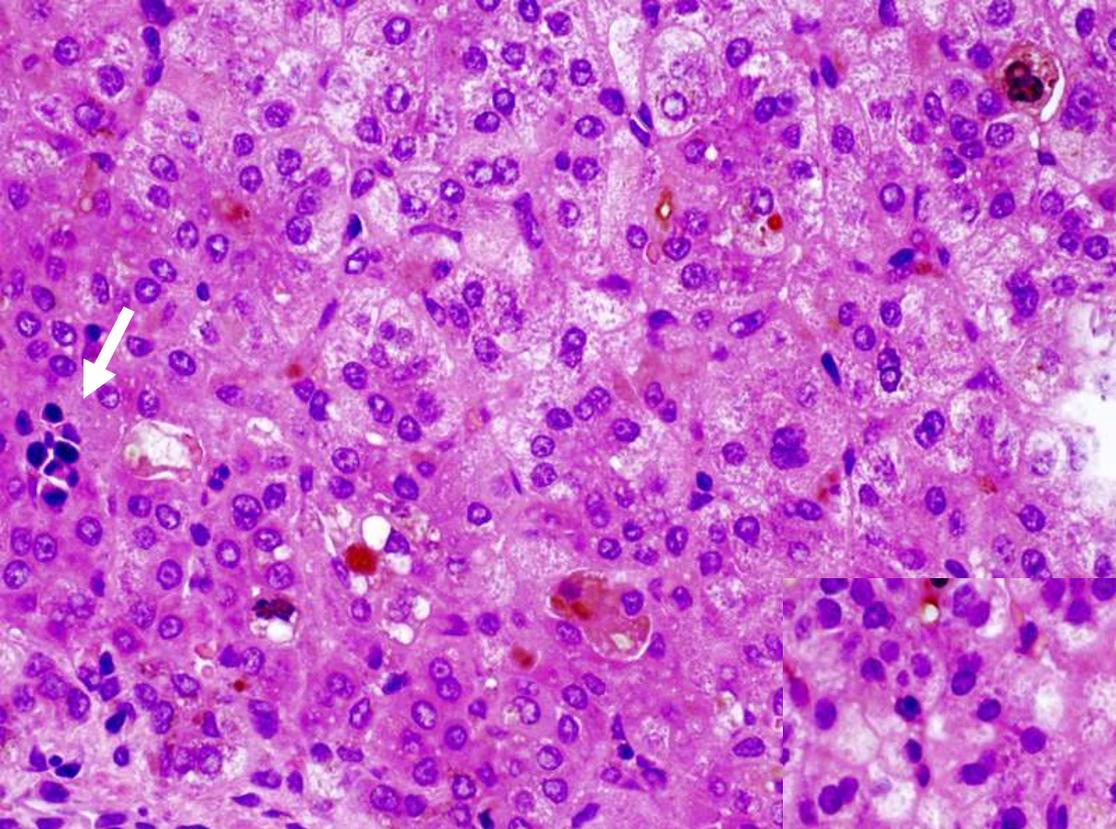




2694/12 2 hónapos leány

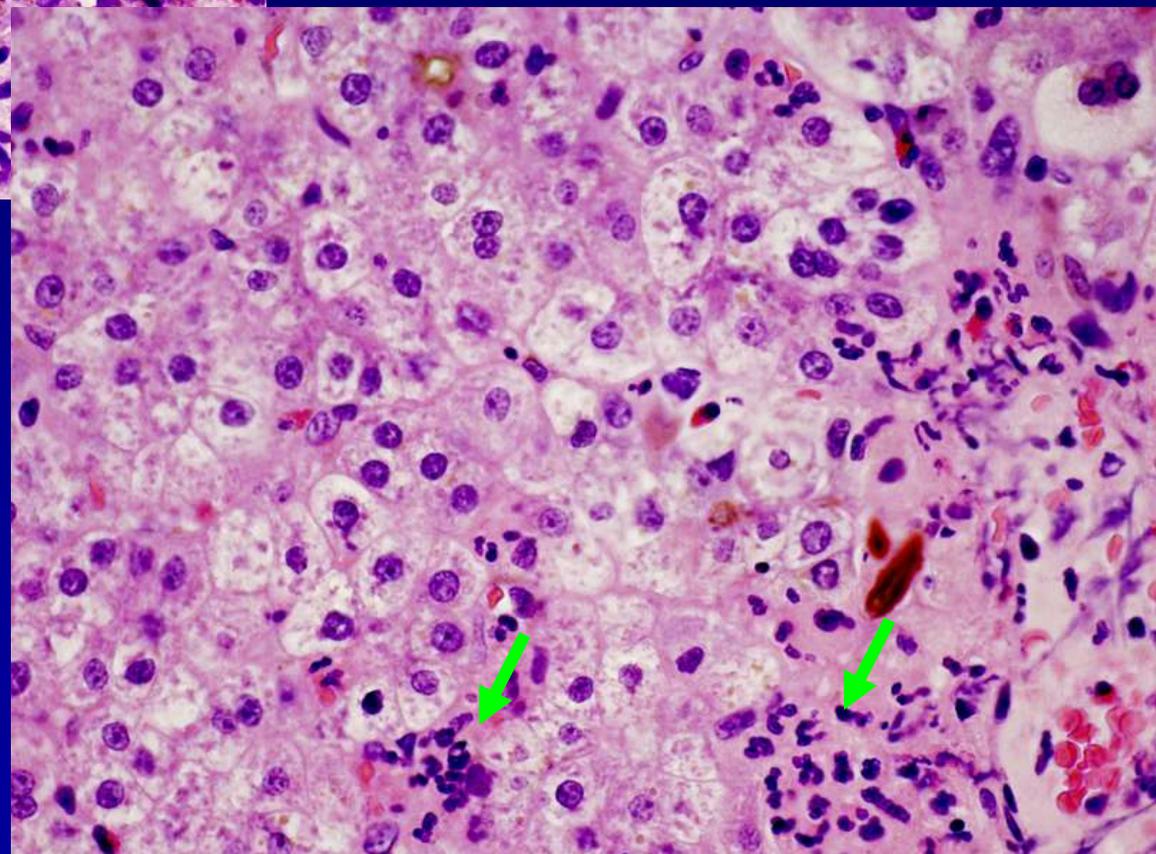
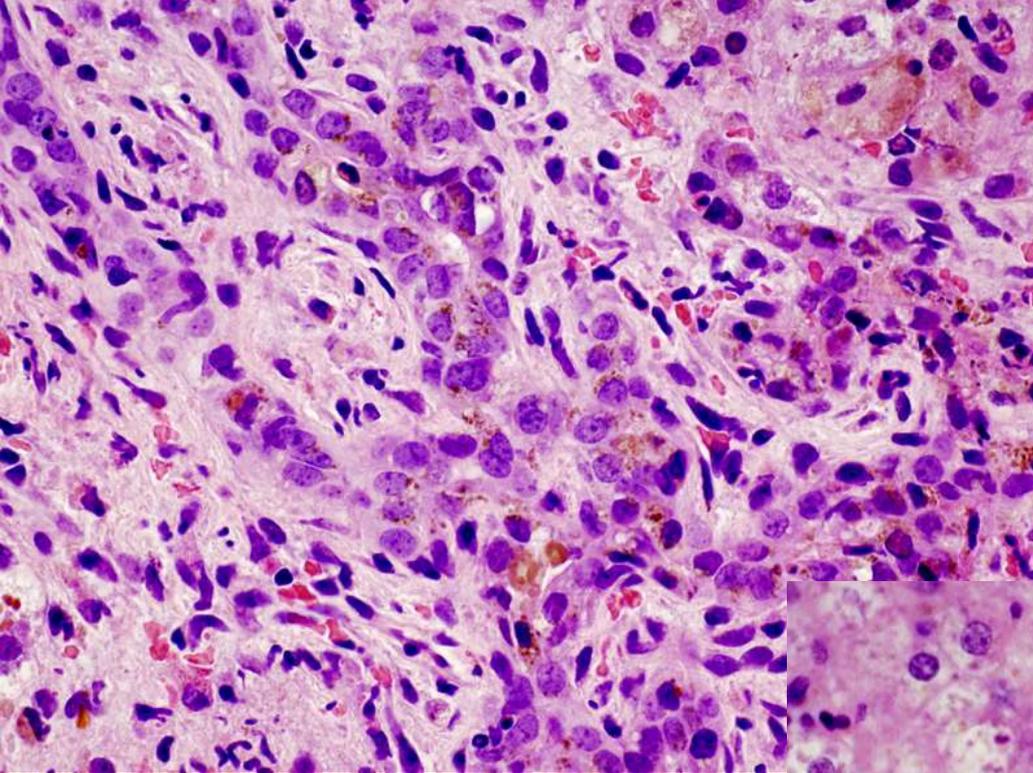






8120/10

3 monatlicher Junge



INTRAHEPATISCHE ETIOLOGIE der CHOLESTASE

- Idiopathisch
- Toxisch
- Genetische Ursache /chromosomale Anomalie
- Infektiös
- metabolisch
- andere

Intrahepatische biliare Atresie

- **syndromatöse** und nicht syndromatöse Formen.
- **Alagille Syndrom:** arteriohepatische Dysplasie + multisystemme Erkrankung
 - Schädigung der NOTCH Signaltransduktionsweg
 - am häufigsten JAG1 Mutation, Typ. 1. Krkht. ,
 - seltener NOTCH2 Mutation, Typ. 2. Krkht.
 - autosomale dominant Vererbung, niedrige Penetranz
 - variable Erscheinungsformen

Leberkrkht.: konjugierte Hiperbilirubinämie, chr. Cholestase (95 %)
(Ursache: verminderte Nummer der intrahepatischen Gallenwege).

- 20 %: Gallenganverlust ist progressiv
- Es kann zu biliärer Zirrhose, Leberinsuffizienz führen: ⇒ Lebertransplantation
 - +
 - arteria pulmonalis Stenose, charakteristisches Gesicht, vertebrale Anomalien,
 - Retinopathie, displastische Niere
- Leberbiopsat: nicht unbedingt nötig bei Cholestase und bei eindeutiger klinischer Erscheinung – fraglicher Fall: die Nummer der CK-7 positiven Gallenwegen ist vermindert

Wichtig: diff. Dg. der **intrahepatische biliare Atresie** von der **extrahepatischen biliaren Atresie**: Kasai Op. verwendet in extrahepatischer Form ist nicht empfohlen (Kontraindikation) in **Alagille Syndrom** !



Diff. Dg. der Alagille Sy.: es macht schwer in Neugeborenen, dass duktale Proliferation begleitet mit portaler Entzündung kann in beidem Fall vorkommen

ORIGINAL ARTICLE: HEPATOLOGY AND NUTRITION

Effect of Kasai Procedure on Hepatic Outcome in Alagille Syndrome

Adnan J. Kaya,¹ Elhanouh B. Boud,¹ Pedro S. Marrero,¹ Nancy B. Spinner,¹ Alan W. Flake, and ¹Bisio M. Karim

ABSTRACT

Objective: Alagille syndrome (AIS), frequently presents with normal bile ducts and one or more other signs of high α -fetoprotein (AFP) (cholestasis, neonatal cholestasis, and/or extrahepatic biliary atresia). As a result, children with AIS may undergo intraoperative cholangiogram and even Kasai procedure. The aim of this study was to assess the hepatic outcome of children with AIS who underwent the Kasai procedure.

Patient and Methods: A retrospective review of the AIS clinical database at the Children's Hospital of Philadelphia was performed to identify clinically defined patients with AIS who underwent a Kasai. A cohort of Alagille control subjects was selected with appropriate symptoms of neonatal jaundice and searched for age and presence of cardiac anomaly. JAGGED1-sequencing analysis was performed on available samples. Clinical outcomes measured include survival and 10-year mean end for analysis.

Results: Of the 103 patients with AIS, 39 underwent a Kasai procedure. The control cohort (13) consisted of 36 patients. Total bilirubin measured between 0 and 10 weeks of age in both cohorts was equal (mean \pm SD: Alagille, 6.5 \pm 3.7 mg/dL; OTC, 6.6 \pm 3.7 mg/dL). OTCs, but Kasai cohort had a significantly larger number of liver transplants (8; 20.5% vs 4; 10.3%, $P = 0.4$) and underwent liver transplants (9; 23.1% vs 1; 2.6%, $P = 0.006$). There was no genotype-phenotype correlation between the mutations identified and patients who underwent Kasai.

Conclusion: These data suggest that the Kasai procedure, although appropriate for children with biliary atresia, does not benefit children with AIS and actually appear to increase outcomes. The current data suggest that the Kasai is not a marker for underlying severe liver disease, but the procedure itself may have a detrimental effect on outcomes. An appropriate medical evaluation and particular consideration of AIS is essential before surgical referral to children with high OTC cholestasis.

Key Words: Alagille syndrome, Kasai, mutation

JPGN 2006;13: 319-323

Introduction: The disease gene is JAGGED1 (JAG1), which encodes a ligand in the Notch signaling pathway. AIS results in significant hepatic morbidity due to profibrotic cholestasis and is an important indication for liver transplantation. Traditionally, the clinical diagnosis of AIS has been based on the criteria established by Alagille et al (2) and includes the histopathologic finding of paucity of the intrahepatic bile ducts on liver biopsy in association with a maximum of 3 of 5 major clinical features (broad, triangular, cardiac disease, distal abnormalities, ocular abnormalities, and characteristic facial features). In the majority of infants with AIS, the preceding sign is conjugated hyperbilirubinemia, noted in the first weeks or months of life.

AIS may be misdiagnosed as biliary atresia in early infancy. The variable expression of clinical features may result in misdiagnosis of biliary disease that can be missed if not specifically sought. Although molecular testing is available on a research and clinical basis, the diagnosis remains largely clinical due to the time required for gene sequencing. Thus, distinguishing AIS from other causes of neonatal high conjugated transaminase cholestasis, particularly biliary atresia, which requires a timely intervention, remains a clinical problem.

The Kasai procedure has a clear role in the treatment of biliary atresia and, although not recommended by AIS, is sometimes performed. A review of the literature reveals several series regarding overall outcomes of AIS, in which a few patients who underwent Kasai are noted, although statistical comparison such as the one in the present study has not been performed (1-3) (Table 1).

We reviewed a large clinical database to identify patients with AIS who were treated with a Kasai procedure. The goals of the present study were to evaluate the outcomes of patients with AIS who underwent a Kasai and to compare them with those of matched patients with AIS who did not undergo Kasai. We hypothesized that patients with AIS who underwent Kasai had worse hepatic outcomes.

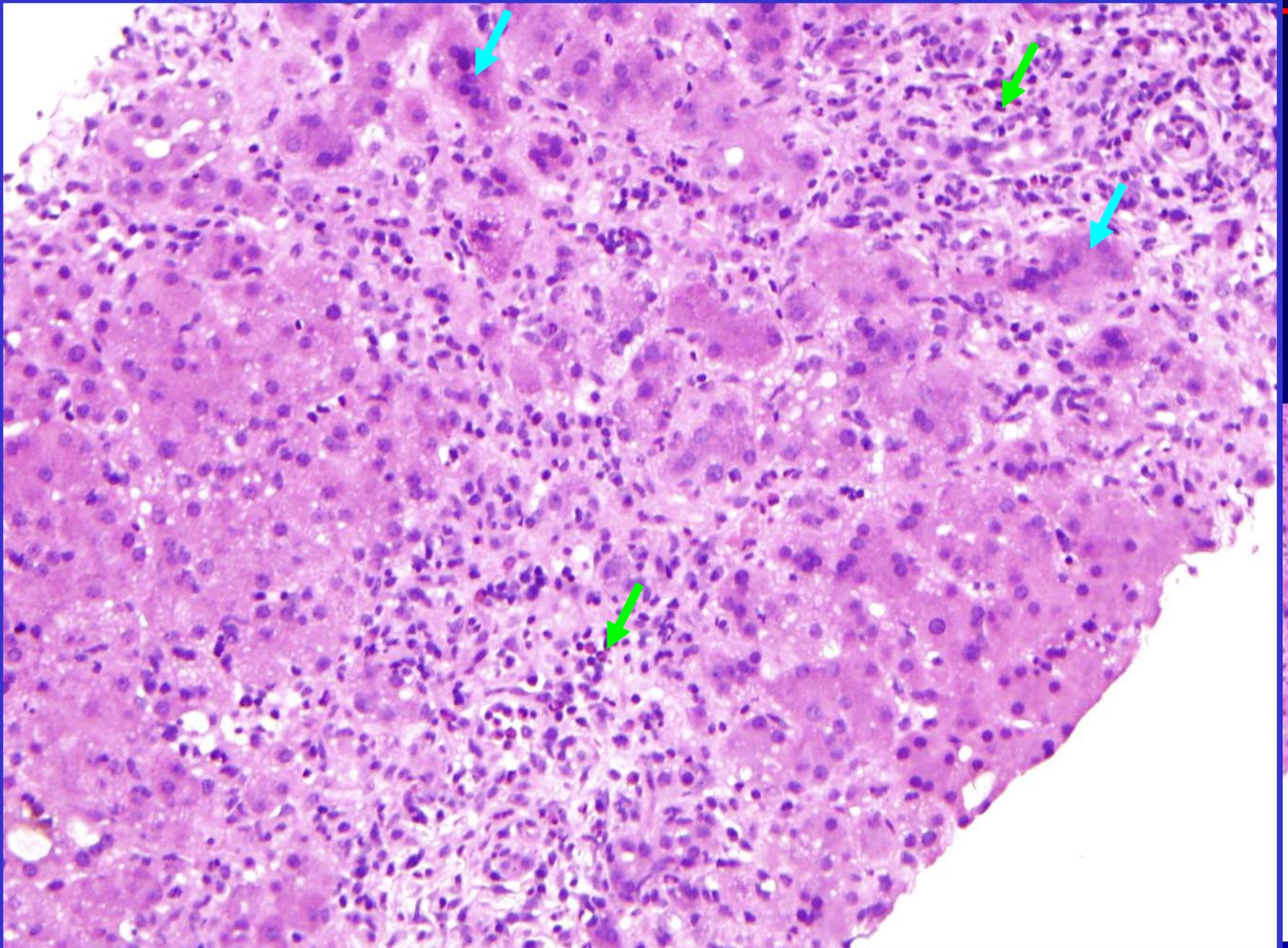
INTRAHEPATISCHE ETIOLOGIE

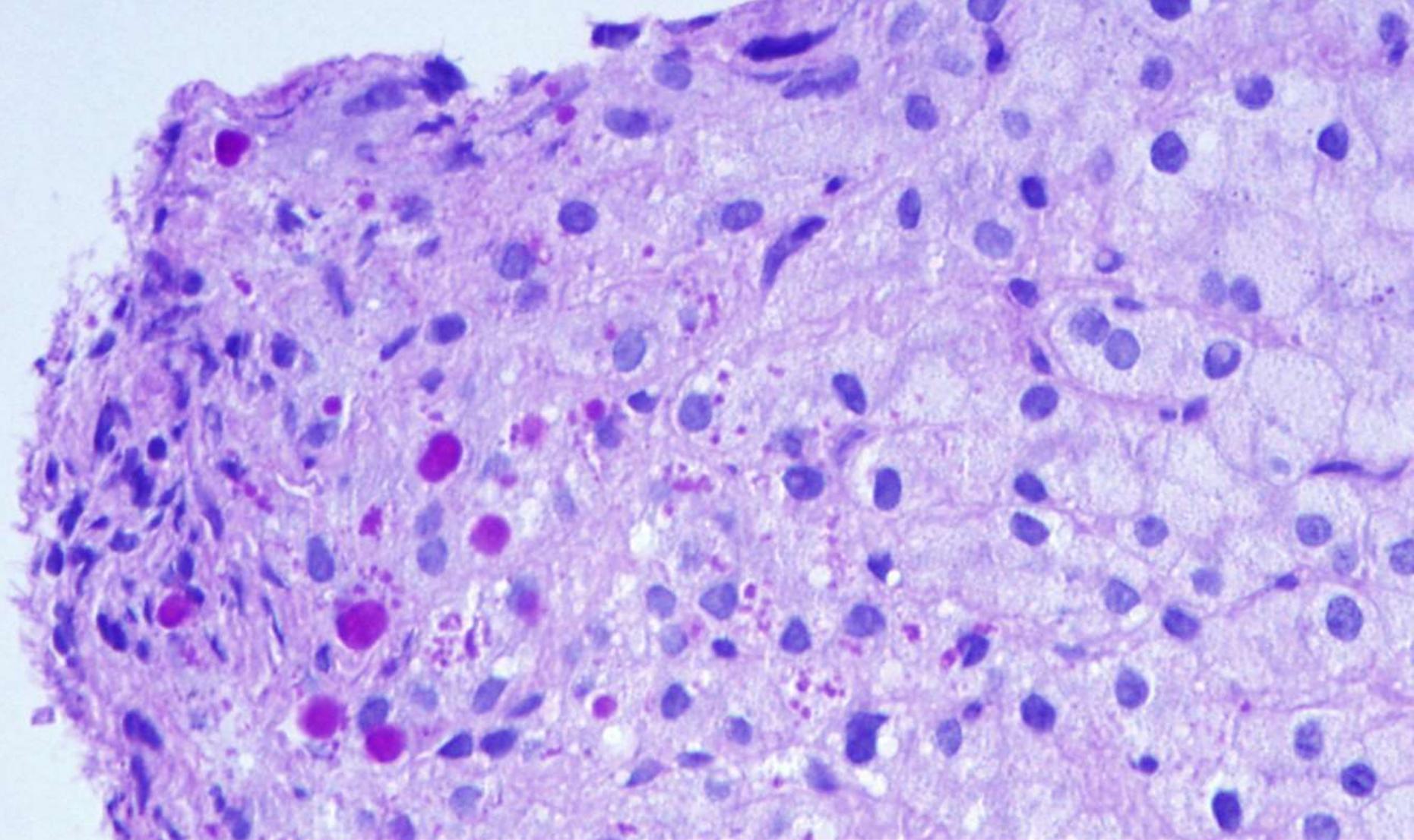
Andere (2.):

syndromatös: arteriohepatische Dysplasie (Alagille
Syndrom)

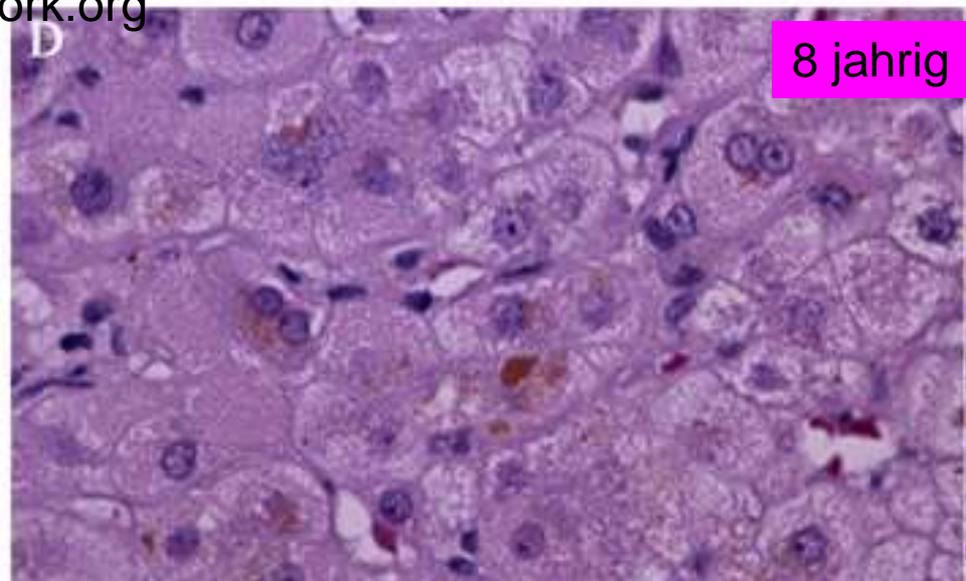
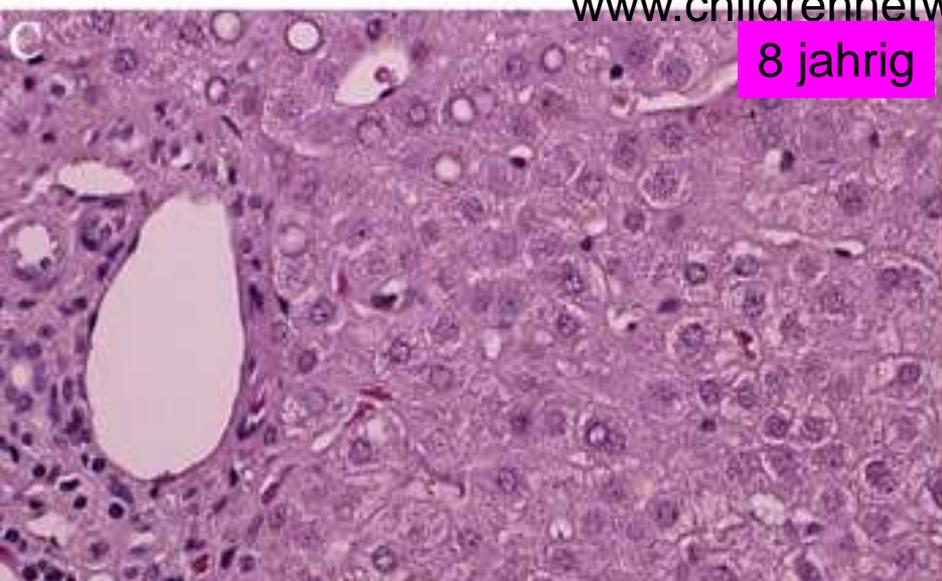
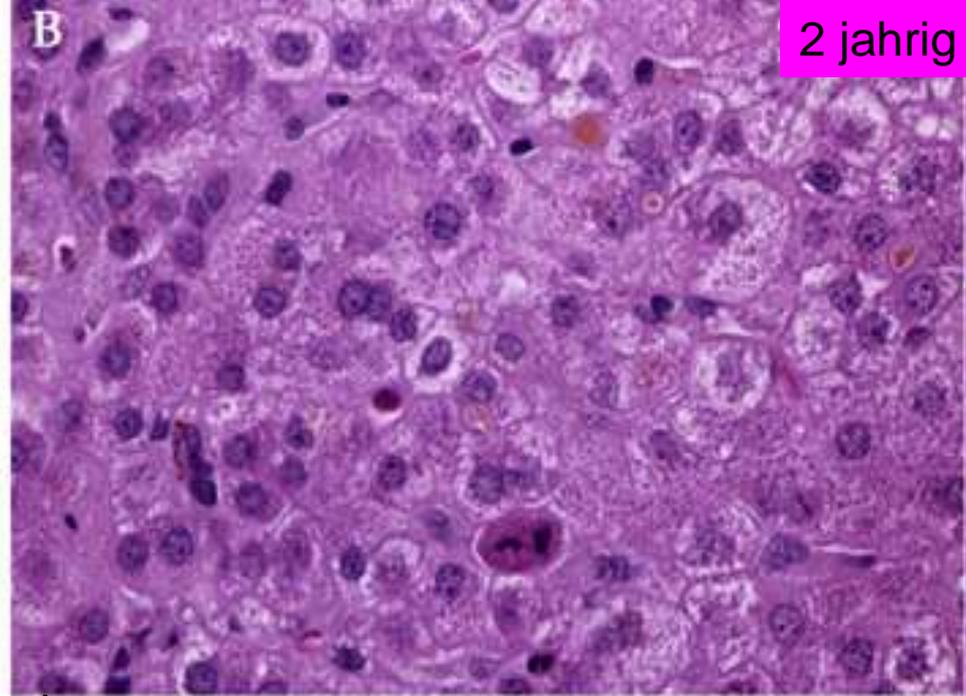
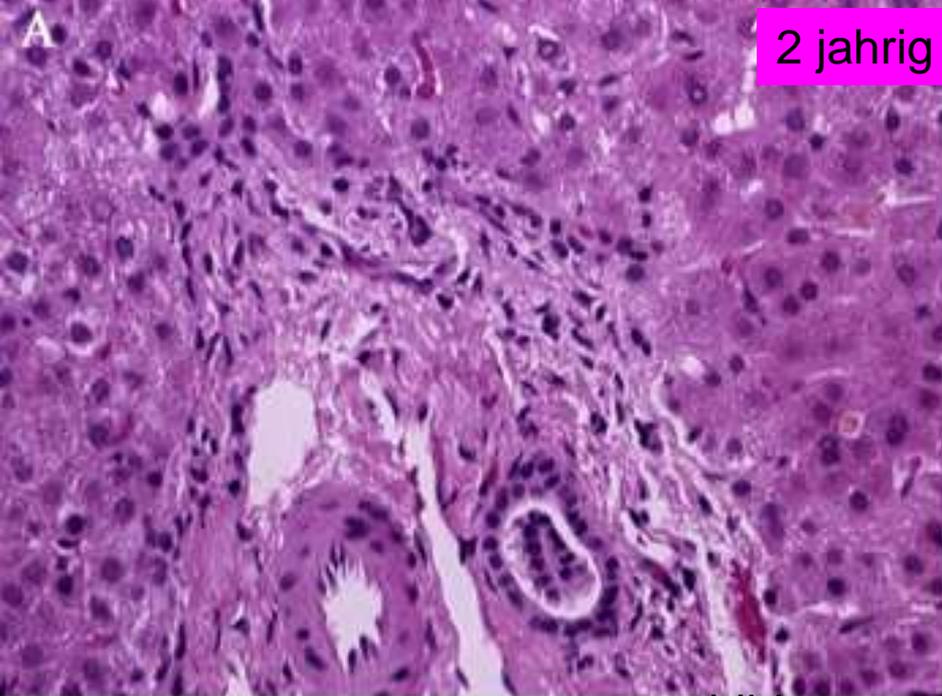
- Nicht-syndromatös: Verminderung/Verlust der
intrahepatischen Gallenwege
- Caroli Krankheit
- **Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
(PFIC = Byler Krkht.)**
mildere Form: benigne rekurrente intrahepatische
Cholestase (BRIC).
- Congenitale hepatische Fibrose

Riesenzellige Hepatitis





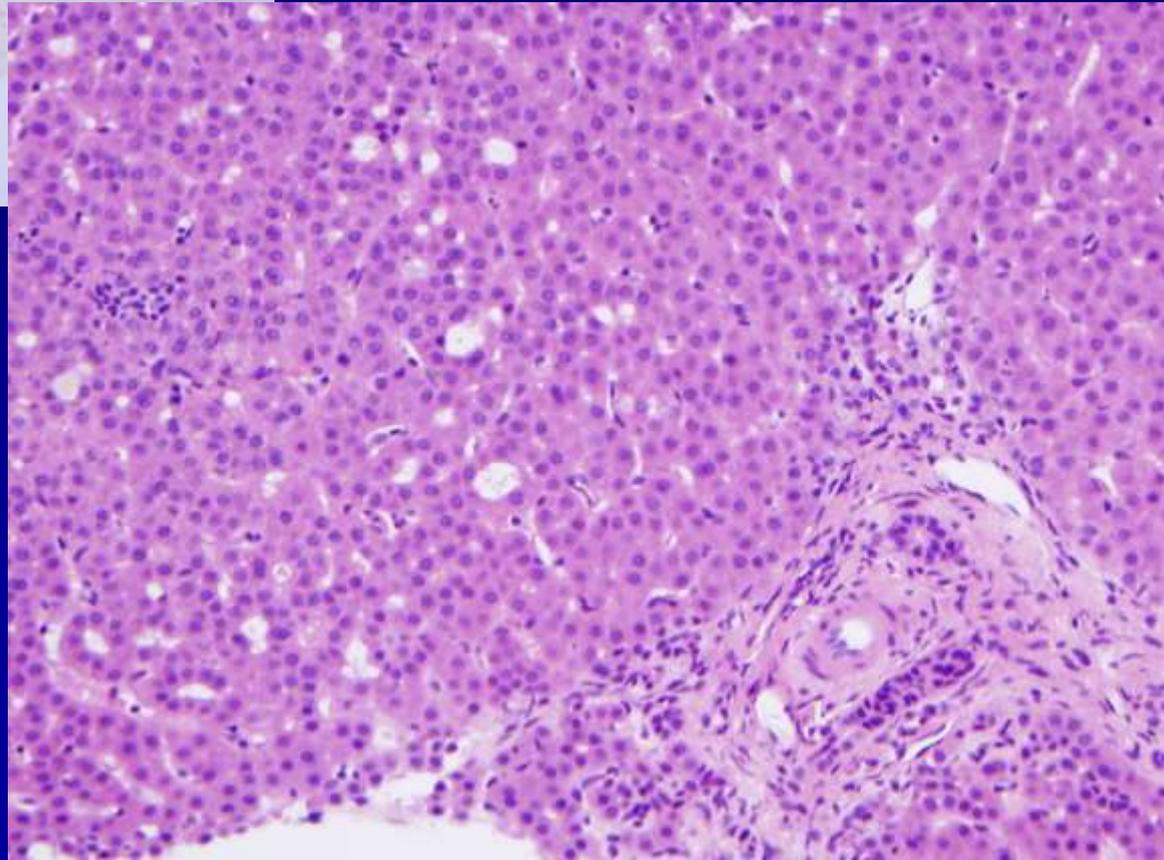
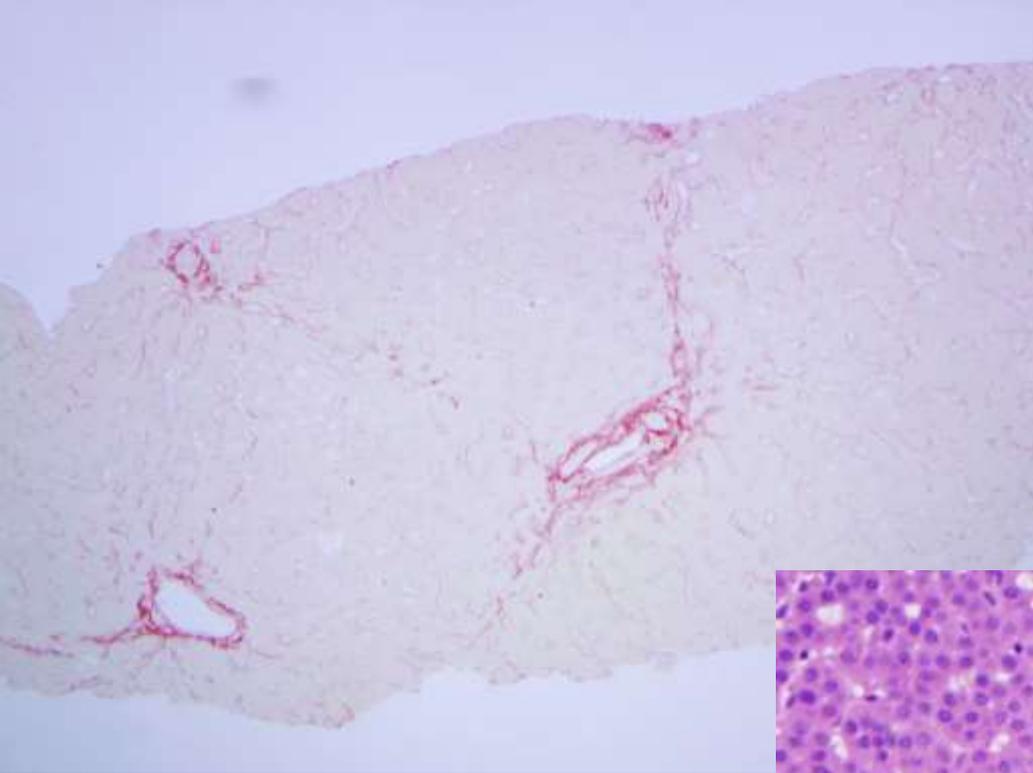
Diagnose: AATD
alfa-1 Antitripsin Defizienz

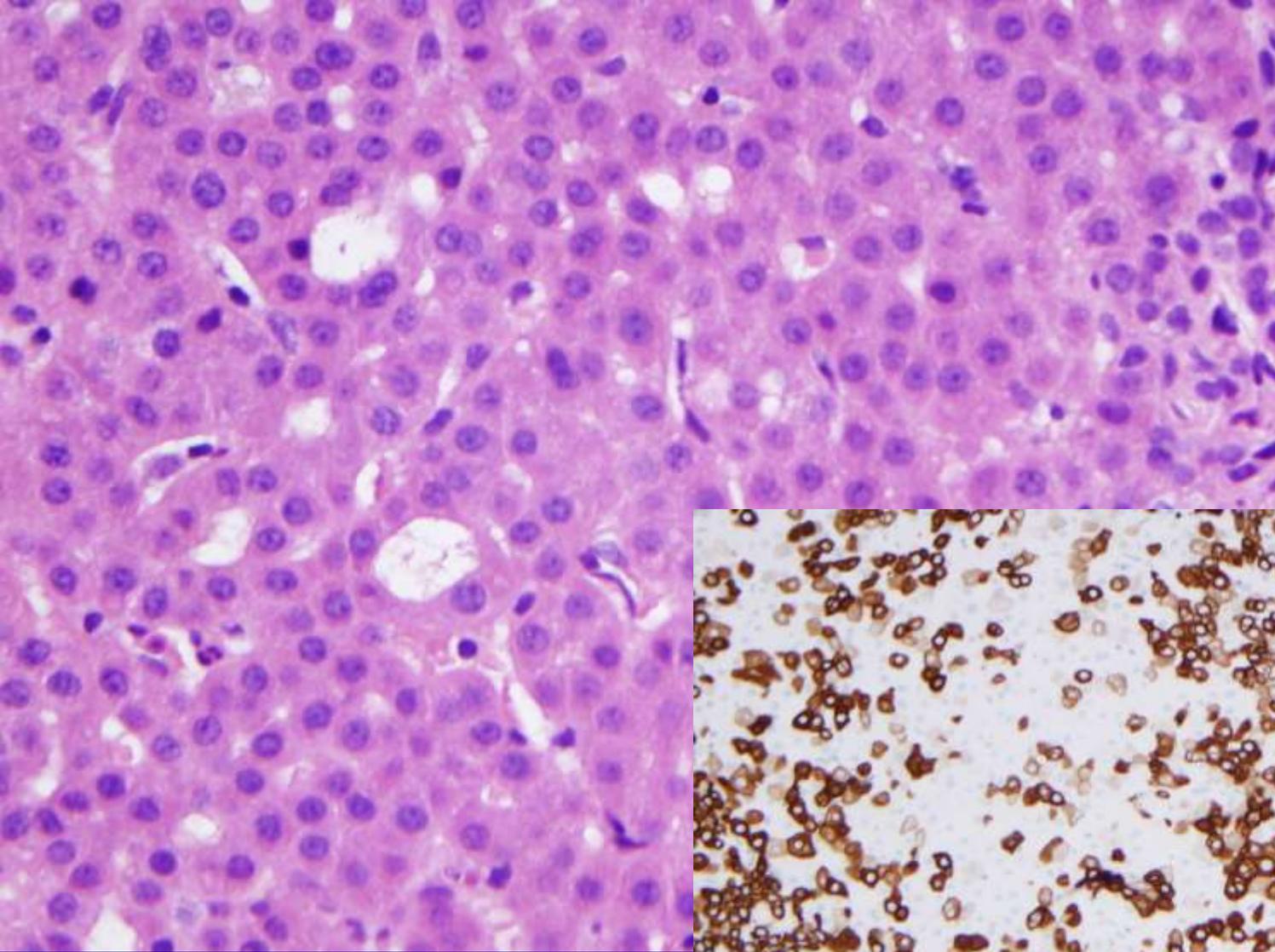


**PROGRESSIVE FAMILIARE
INTRAHEPATISCHE CHOLESTASE**

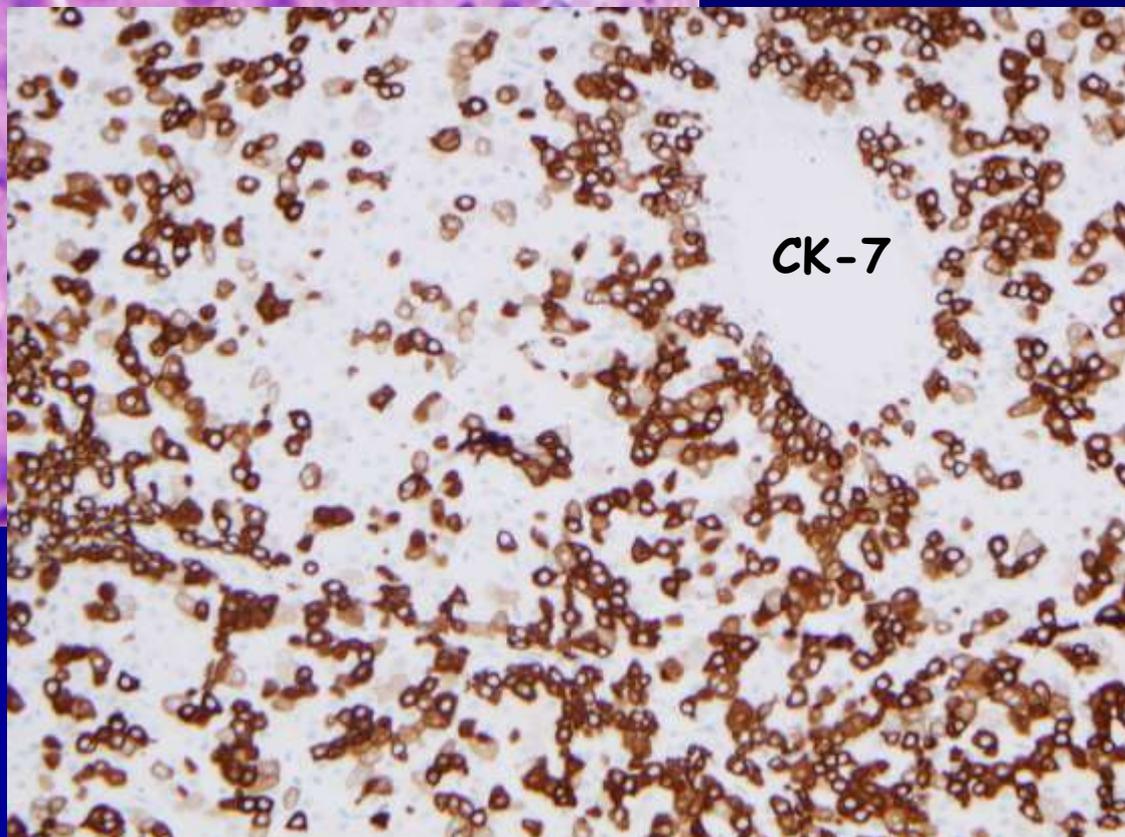
www.childrennetwork.org

PFIC





PFIC



CK-7

Stauungsleber

- **Veränderungen im Rahmen eines gestörten Venösen Abflusses**

- ◆ **Rechtsherzinsuffizienz (chronische Lungenerkrankungen o. Lungenembolien, Pericarditis constrictiva, dekompensierte Linksherzinsuffizienz. Blut staut sich zuerst in der Zentralvenen – Leberzellverfettung – Zirrhose (Kardiale Zirrhose)**

Makroskopisch: Muskatnussleber !!

- **akute, subakute und chronische Stauungsleber**
- **perisinusoidale Fibrose**

Kreislaufstörungen

- **Budd-Chiari Syndrom:** akute Form der Stauungsleber durch trunkuläre form der Auflussstörung – Verschluss der grossen Lebervenen: von Parenchymnekrosen zu Blutungen Parenchymatrophien, Gitterfasernekrose

Endophlebitis hepatica obliterans: Venenverschluss-Krankheit, kleinere Lebervenen

Endemisch im Mittleren Osten



Leberinfarkt

- **Verschluss der A. Hepatica oder der Pfortader !!**
 - ◆ **A.Hepatica: Infarktgebiet (hellgelb)**
 - ◆ **v. portae (Pfortader): akuter Verschluss:**
Splenomegalie, hämorrhagische Dünndarm-
Infarkten, Hämaskos – meist tödlich
langsamer Verschluss:
Caput meduzae, Ösophagusvarizen, anorektale
Varizen

1 cm



P . T . 7 Monate alt

Cystöse Bildung

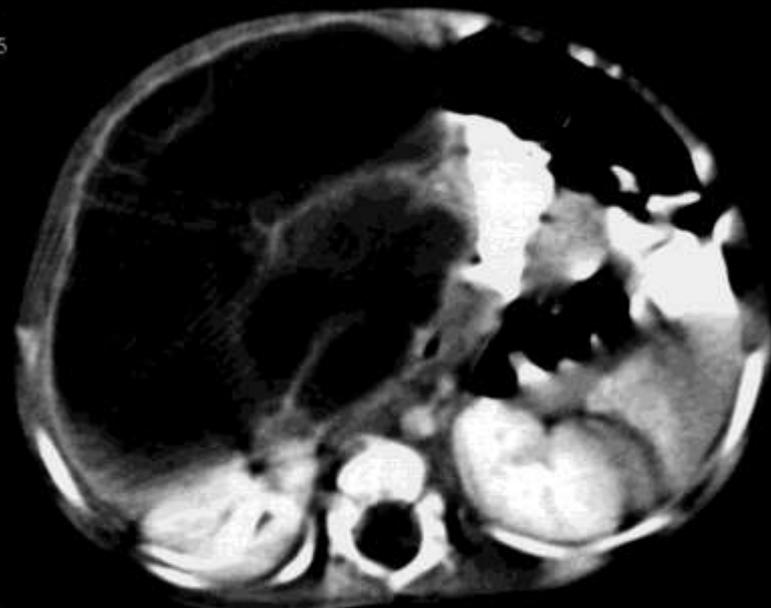
CT: retroperitoneale Lokalisation, OP:
offensichtlich von Leber ausgehend

Hepatoblastom?

CT 0:0
SL 5.0/7.5
226 13/58
B40s L3S0
Palinkas Tamas 9890
331322
31-Jan-2003
23-Aug-2003
11:10:10.54
4 IMA 14
SPI 4
SP -553.5

Dr Fekete/Jaszovics
Ultravist

A

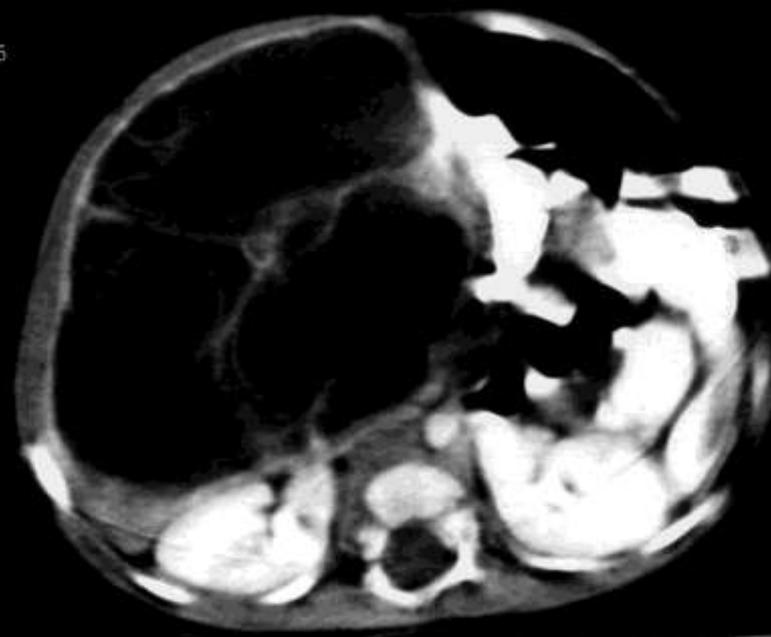


KV 130
MA 110
TI 1.0
IGT 0:0

SL 5.0/7.5
226 13/58
B40s L3S0
Palinkas Tamas 9890
331322
31-Jan-2003
23-Aug-2003
11:10:11.21
4 IMA 15
SPI 4
SP -558.5

Dr Fekete/Jaszovics
Ultravist

A



KV 130
MA 110
TI 1.0
IGT 0:0
SL 5.0/7.5

W 780
C 108
Huniko
Balance
VA40C
H-SP-CR

CT Diagnose: Teratom

Abdominal USCH

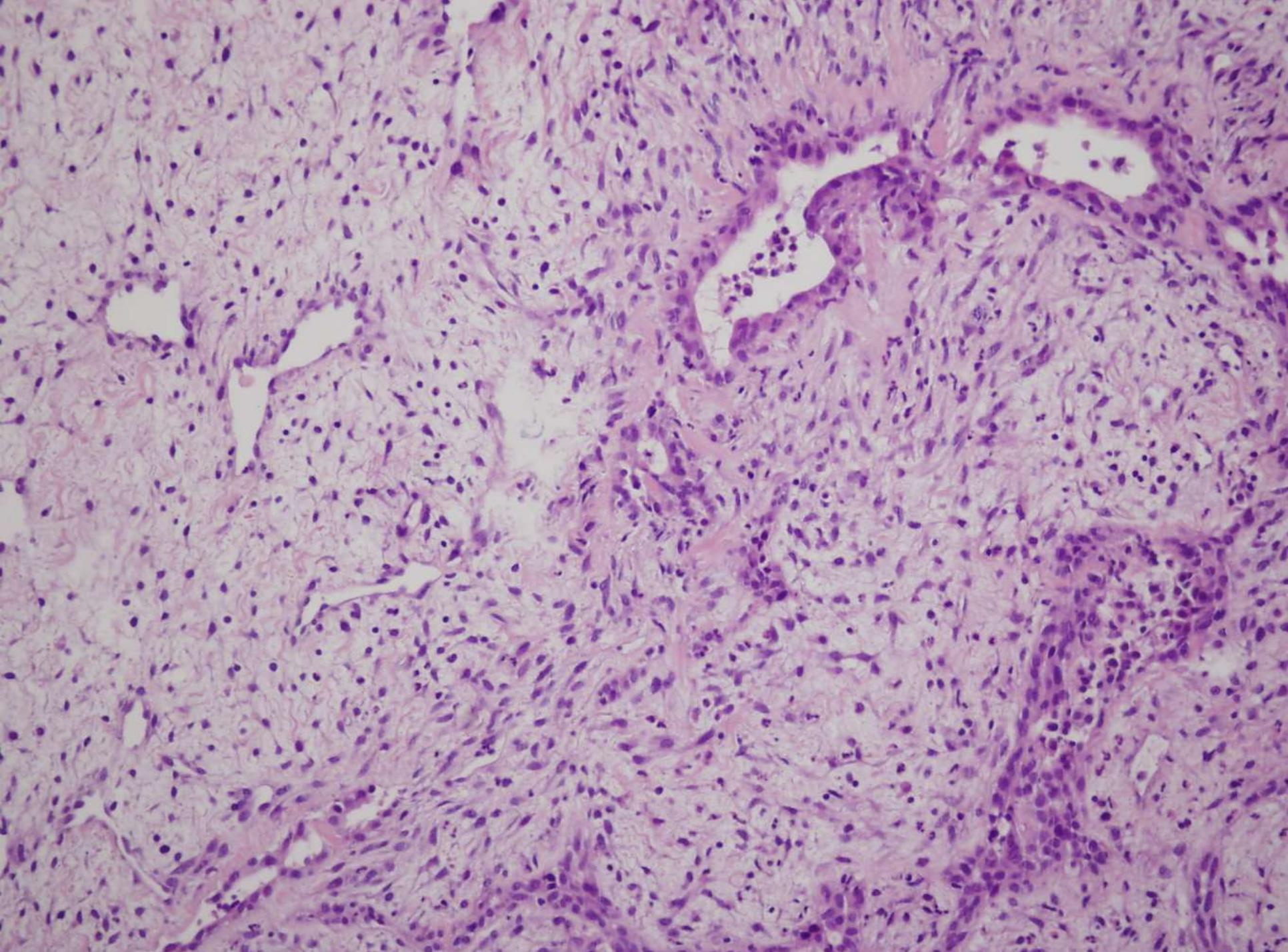


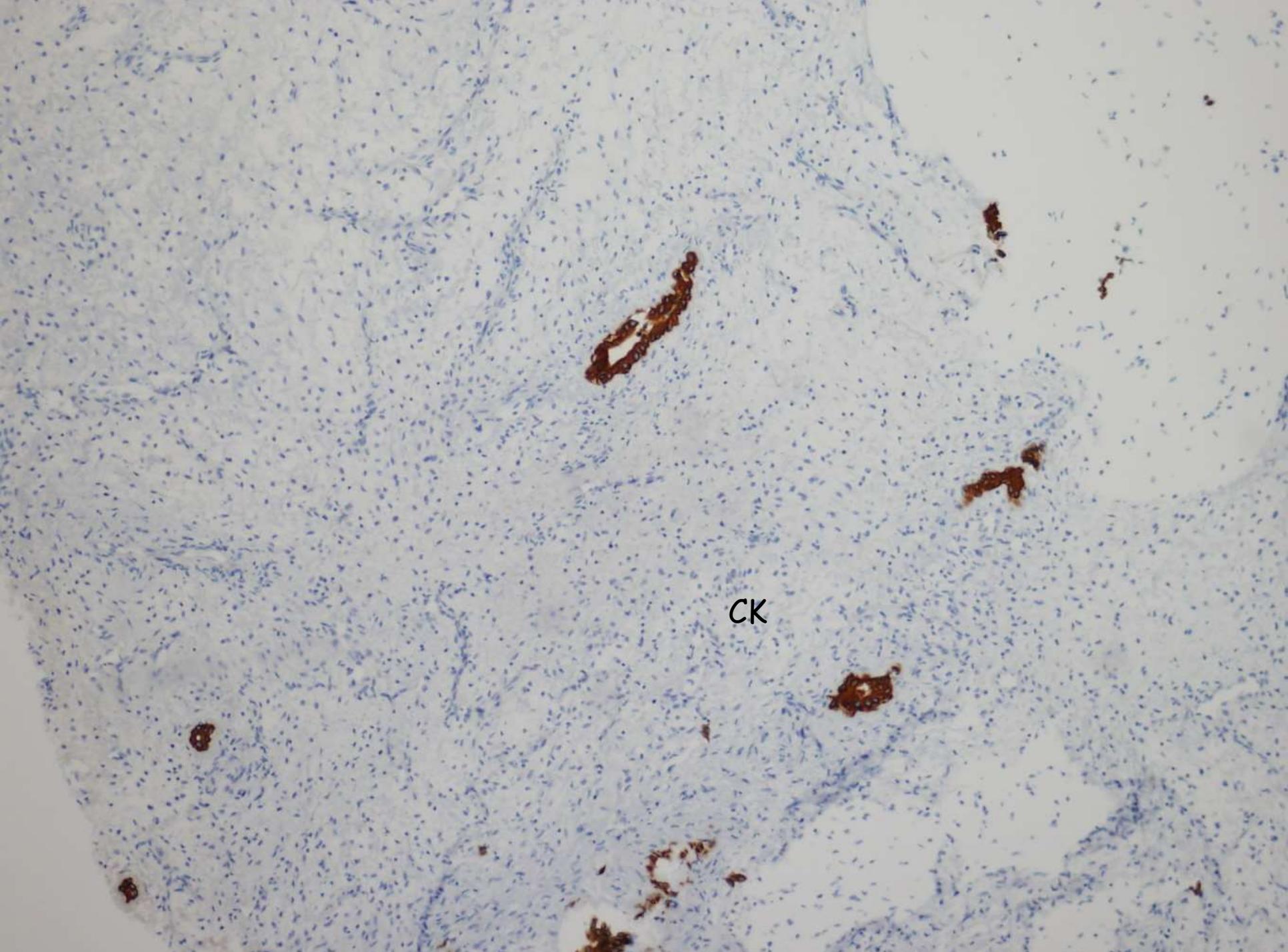
Rechte Seite 124X104X71 mm Bildung ,
caudal von Leber, ventral von Niere, über die
Mittellinie.

Die Bildung ist scharf abgegrenzt.

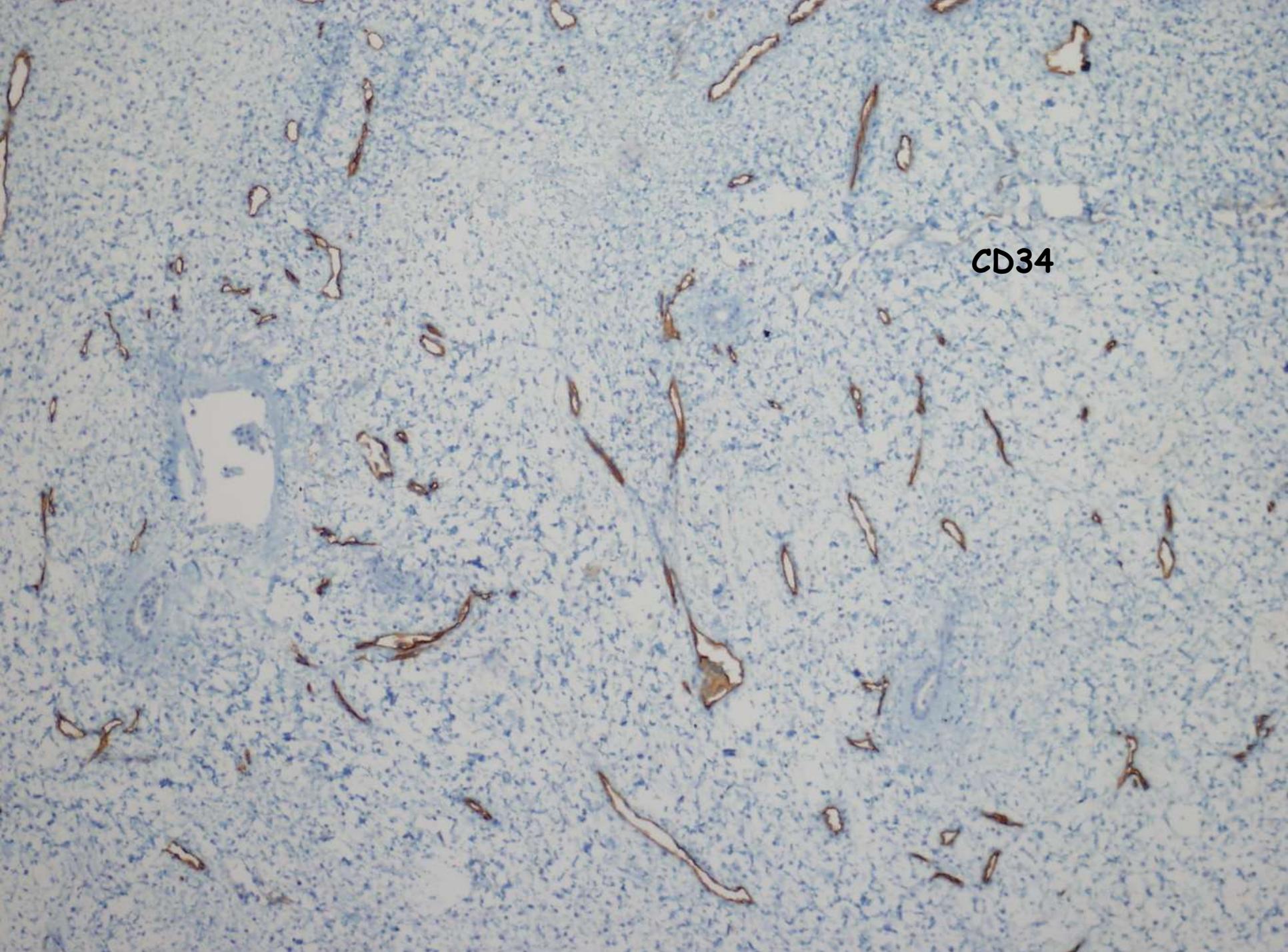
Multilokular, zystös, unteres Pol: mehr solide
Teile





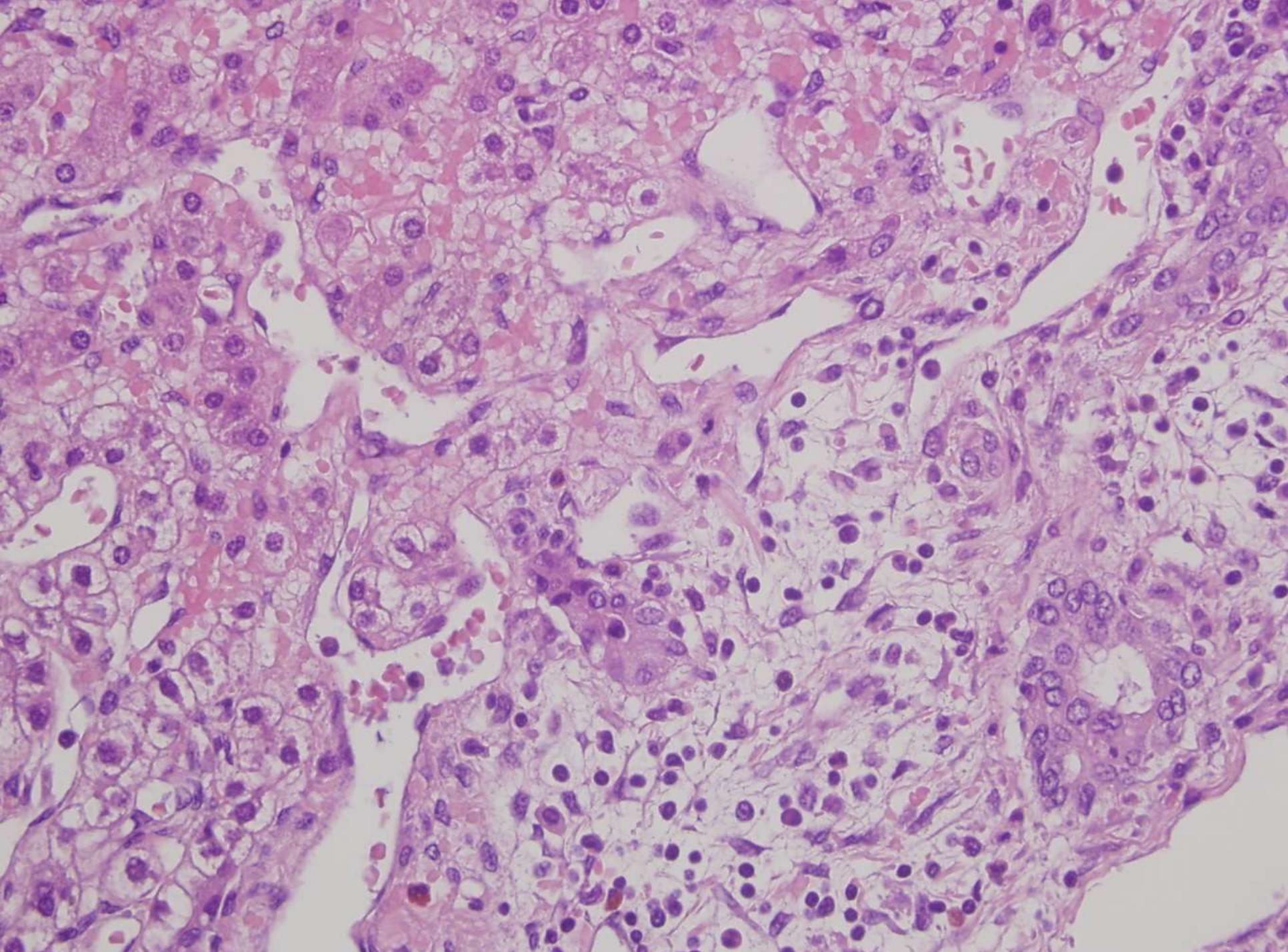


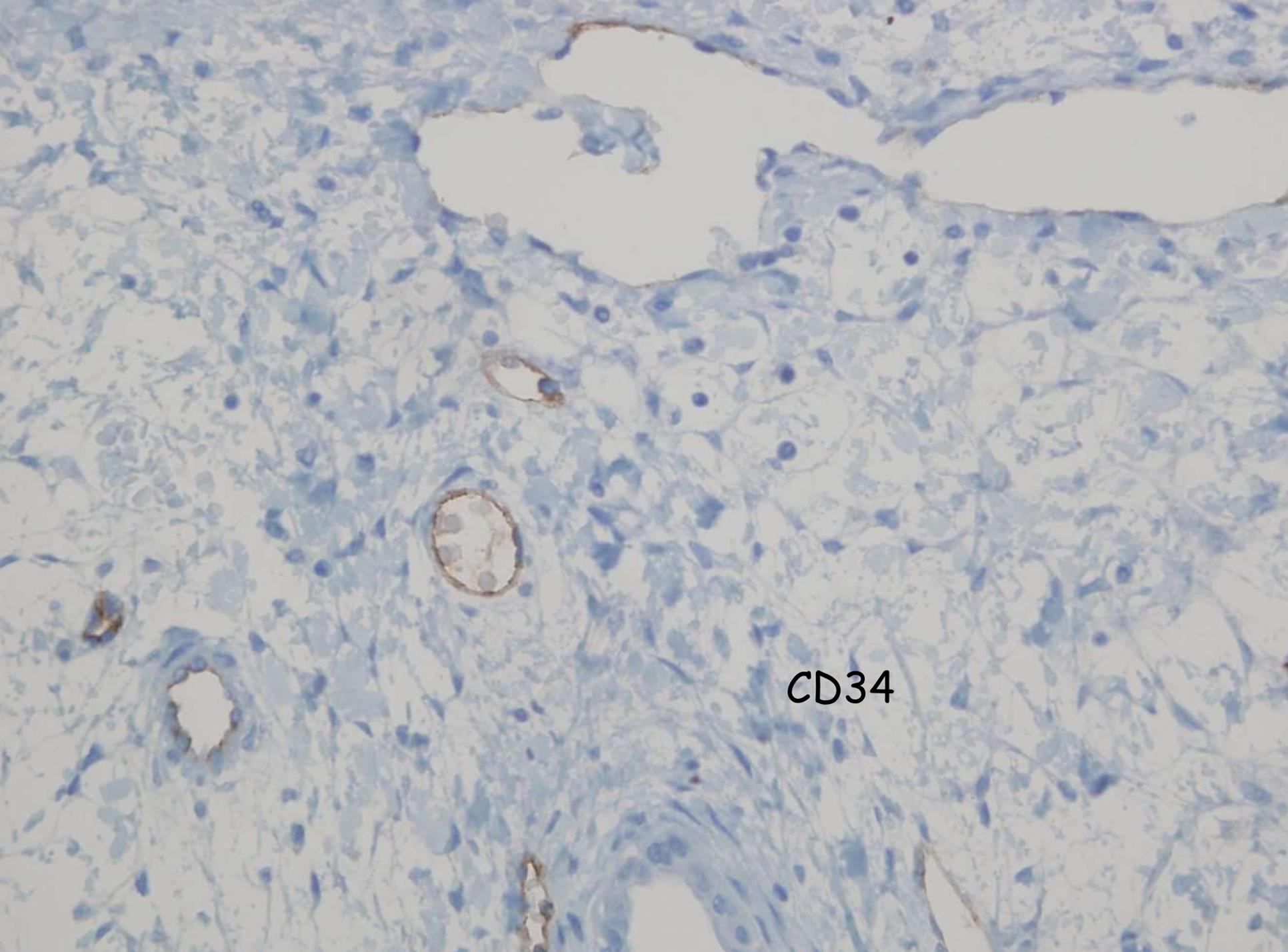
CK



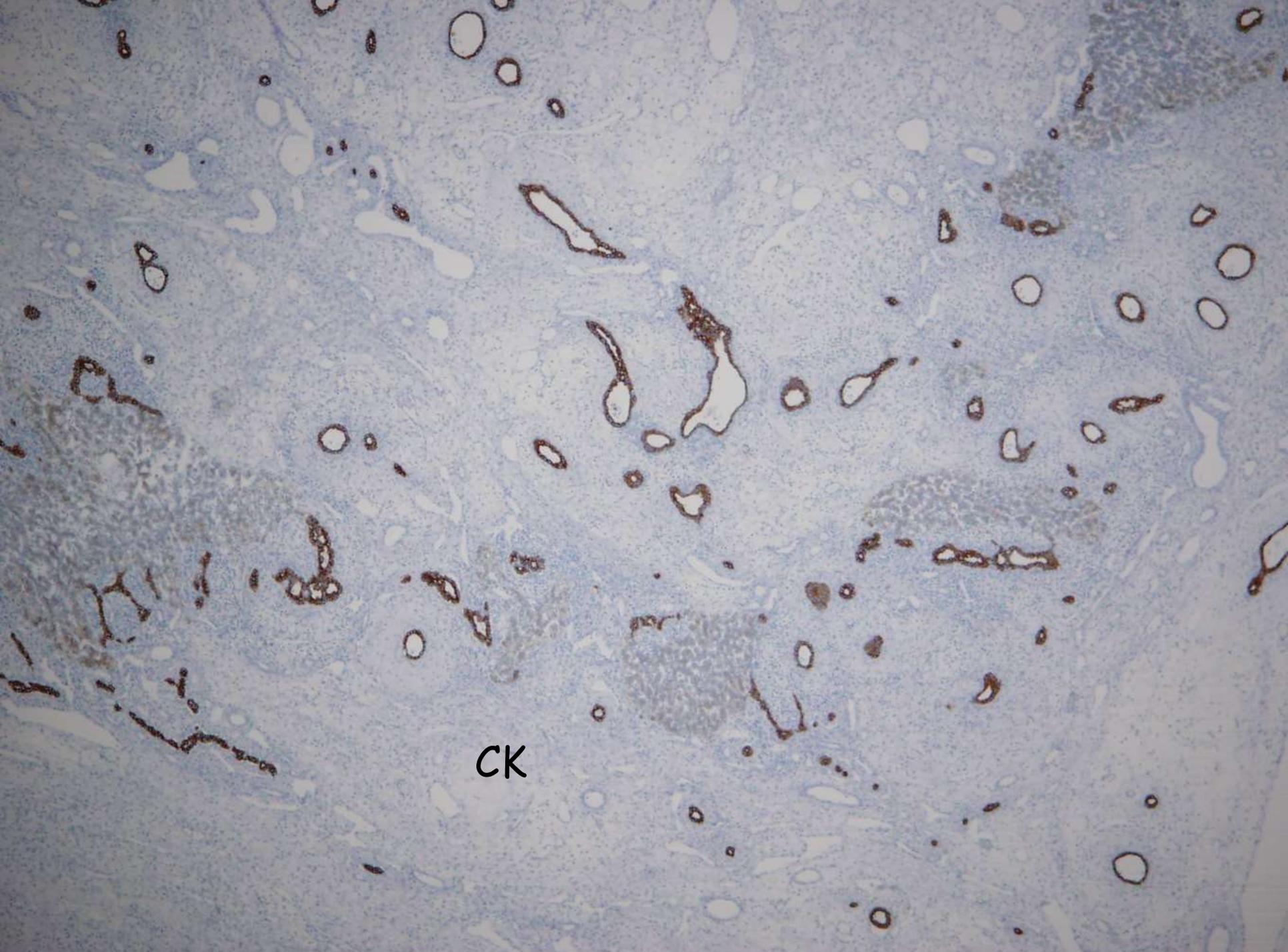
CD34







CD34



CK

Diagnose.: mesenchymales
Hamartom der Leber

IKTERUS - GELBSUCHT

- **erhöhtes Bilirubinspiegel: ab 2 mg/dl**
Gesamtbilirubin im Serum, mit gelb, gelbgrüner Verfärbung von Haut, Schleimhaut, (Konjunktiven sind erstmal zu beobachten) und inneren Organen
- ◆ **1: Ante/ prähepatische Störung, 2: Hepatozelluläre Störung, 3: posthepatische Störung**
- **Morbus Gilbert**
- **Morbus Meulengracht**
- **Dubin-Johnson sy.:**
- **Criegler-Najjar sy., Rotor-Sy.**

IKTERUS - GELBSUCHT

- **1. Ante/ prähepatische Störung: starke Hämolysen (Morbus haemolyticus neonatorum, Sphärozytose, Transfusionszwischenfällen) hämolitischer Ikterus mit Anstieg von unkonjugiertem Bilirubin !!**

- **2: Hepatozelluläre Störung:**

- **verminderte Aufnahme, intrazelluläres Transport, unzureichende Konjugations mit Glukuronsäure o. Sekretionsschwäche**

- **3: posthepatische Störung: Abflussbehinderniss der Ableitenden Gallenwegen (Steine, Tumoren, Gallengang Entwicklungsanomalien): Anstieg des konjugierten o. direkten Bilirubins. Leber: grüne o. braune Leber, Gallenfarbstoffe in Zytopl., Gallenzylinder in Gallengänge**

IKTERUS - GELBSUCHT

2: Hepatozelluläre Störung:

- **verminderte Aufnahme**

vermindertes intrazelluläres Transport: Morbus Gilbert, Morbus Meulengracht

unzureichende Konjugations mit Glukuronsäure (UGT): Criegler-Najjar Sy. I. (tödlich) und II.

Sekretionsschwäche: Dubin-Johnson Sy.: dunkle Pigmentgranula in Hepatozyten

Rotor Sy.: autosomal rezessiv vererbt, gestörte Bilirubinaufnahme und Bilirubinausscheidung

Erworbene Störungen: bei Hepatitis und bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose



Leberverfettung







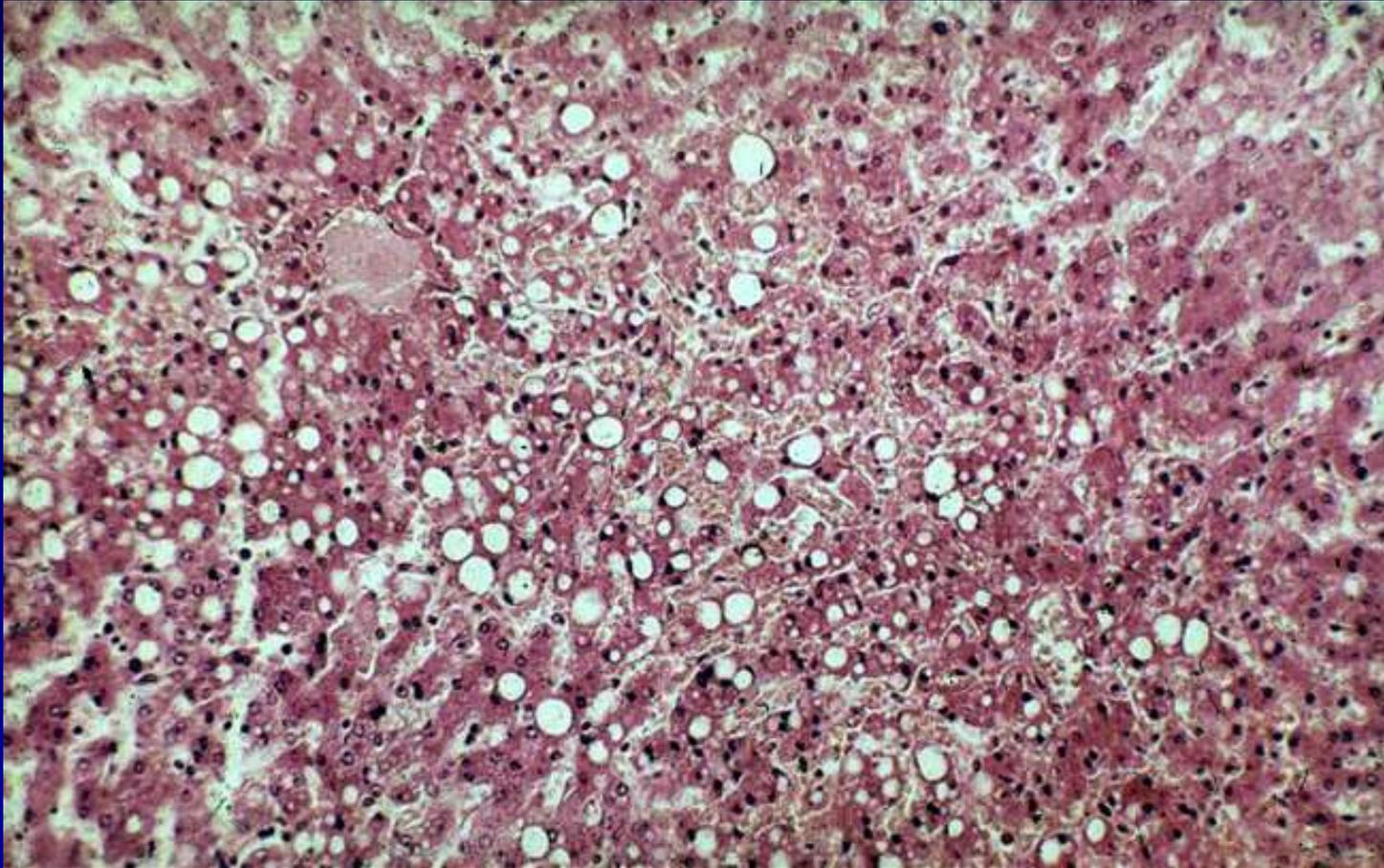
Leberzellverfettung

- zentrale Verfettung: Hypoxie
- periportale Verfettung: Fettmast

Diffuse Verfettung: Alkohol, Diabetes mellitus, Zytostatika, Glukokortikoide

Sudan Färbung

Leberzellverfettung



Leberzellverfettung

- Fettanteil über 5 % - Leberzellverfettung
- - steatosis hepatis - über 10-50 %

Alkohol

Diabetes mellitus (Typ II.)

Unterernährung (Kwashiorkor)

Schwangerschaft (Pathogenes ist nicht geklärt)

Medikamente (Tetrazykline, Zytostatika, Steroide)

Hypoxie (läppchenzentrale)

Alkoholhepatopathien

- Ethylische Fettleber
90-95% (in 4 Wochen Zurückbildung)
- E. Steatohepatitis (Alkoholhepatitis)
15-50%, 5 Jahre <
- E. Leberzirrhose



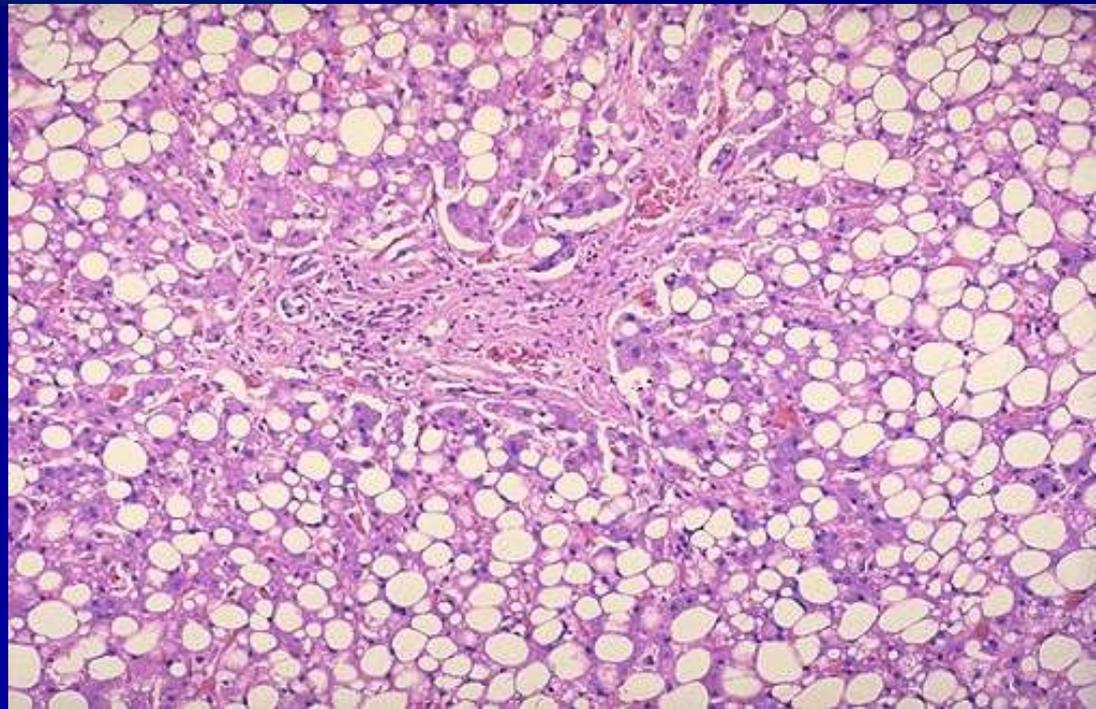
**1. weich, gelb,
fettscheinend**

2. brüchig

3. vergrößert



**Großtropfige
Verfettung**



Alkoholische Hepatopathie

- **60 g Alkohol per Tag über Jahre**
750 ml 40 %-iger Schnaps ca. 240 g Alkohol
Frauen sind empfindlicher (20 g per Tag)
- **fettige Degeneration der Leber – reversible**
Einzelzellnekrosen, Mallory-bodies
- **alkoholische Hepatitis – Zerfall einzelner**
Hepatozyten, Infiltration der Makrophagen und
Granulozyten – granulozytärer Sarg
- **Fibrose**
- **Alkoholzirrhose**

Alkoholhepatitis

- Akkumulation: Megamitochondrien, Mallory-Korpuskel (von Granulozyten umlagert)
- Degeneration: steatohepatitische Klarzellen
- Regeneration: Duktulusproliferation mit periduktulärer Faserbildung
- Fibrose: Maschendrahtfibrose
- Portalfeld: „Spinnenbeinkonfiguration“

FETTLLEBER

- **vergrösserte, gelbliche Fettleber mit glatter Oberfläche**
- **Steatosis hepatis I .Grades**
- **Einzelzellnekrosen, Mallory-bodies**
- **mehr als 50 % der Hepatozyten sind zentrolobulär verfettet**
- **Mallory Körperchen in dem Zytoplasma der Hepatozyten**
- **Einzelzellnekrosen**

Alkoholische Hepatitis

- **Fettleberhepatitis – Steatosis hepatis 2. grades**
- **Steatosis hepatis I .Grades**

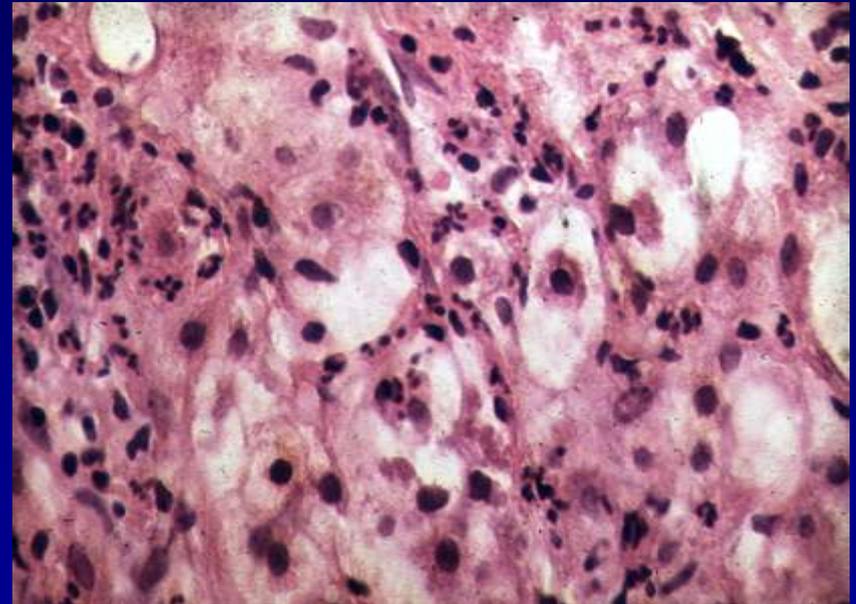
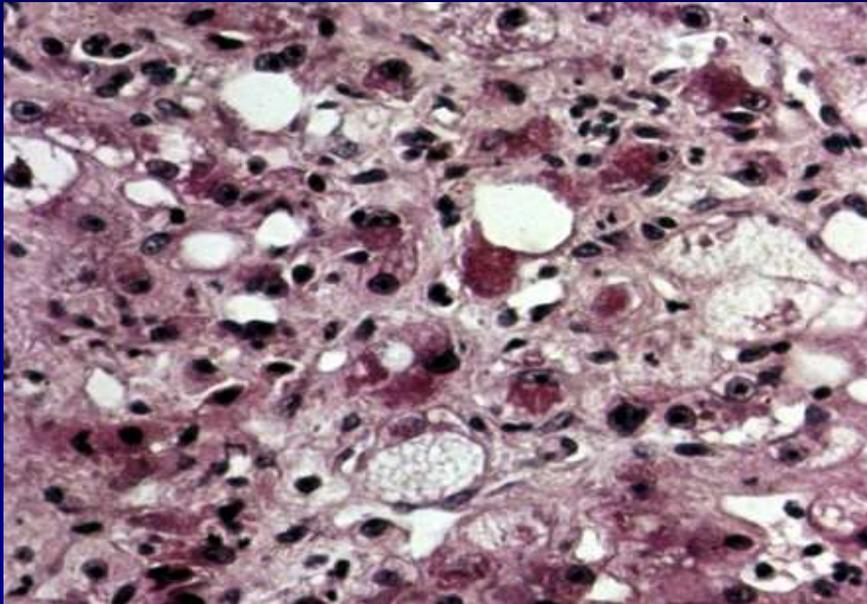
**kleinere Nekrosen und läppchenzentrale
Fibroseherde entzündlich infiltriert**

- **hydropisch degenerierte Leberzellen und
alkoholisches Hyalin: die Mallory Körperchen
–Zytokeratinaggagaten**

- **Hepatozyten durch Entzündungszellen
rosettenartig abgegrenzt**

Mallory Körperchen

Alkoholische Hepatitis

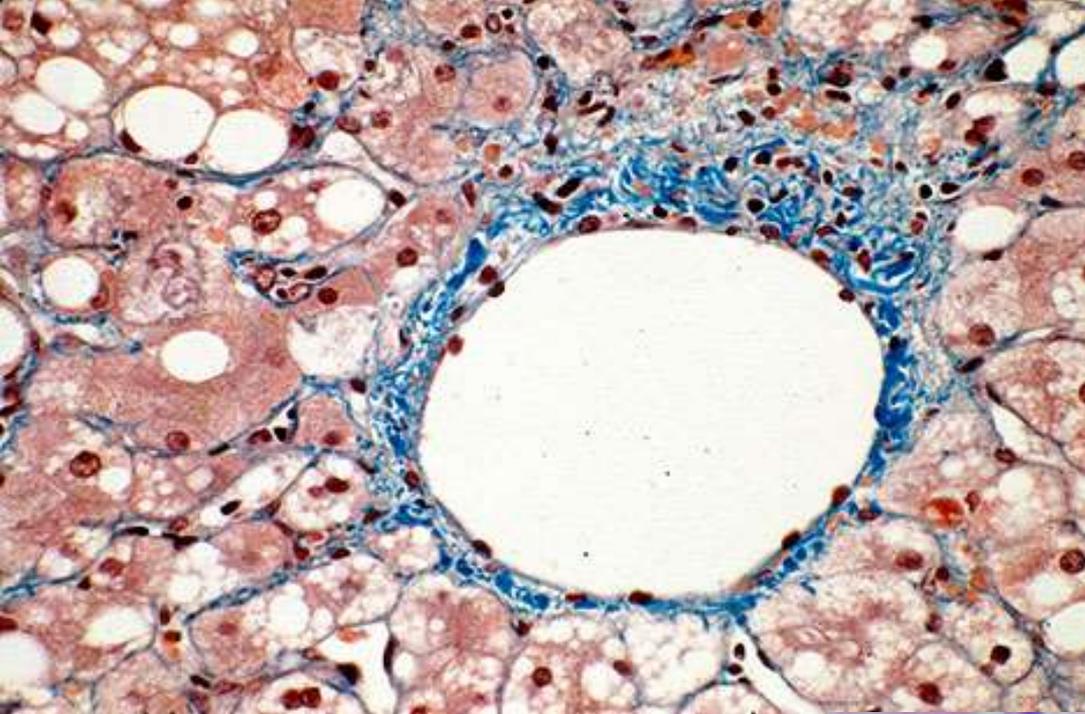


Mallory Körperchen

Alkoholische Hepatitis



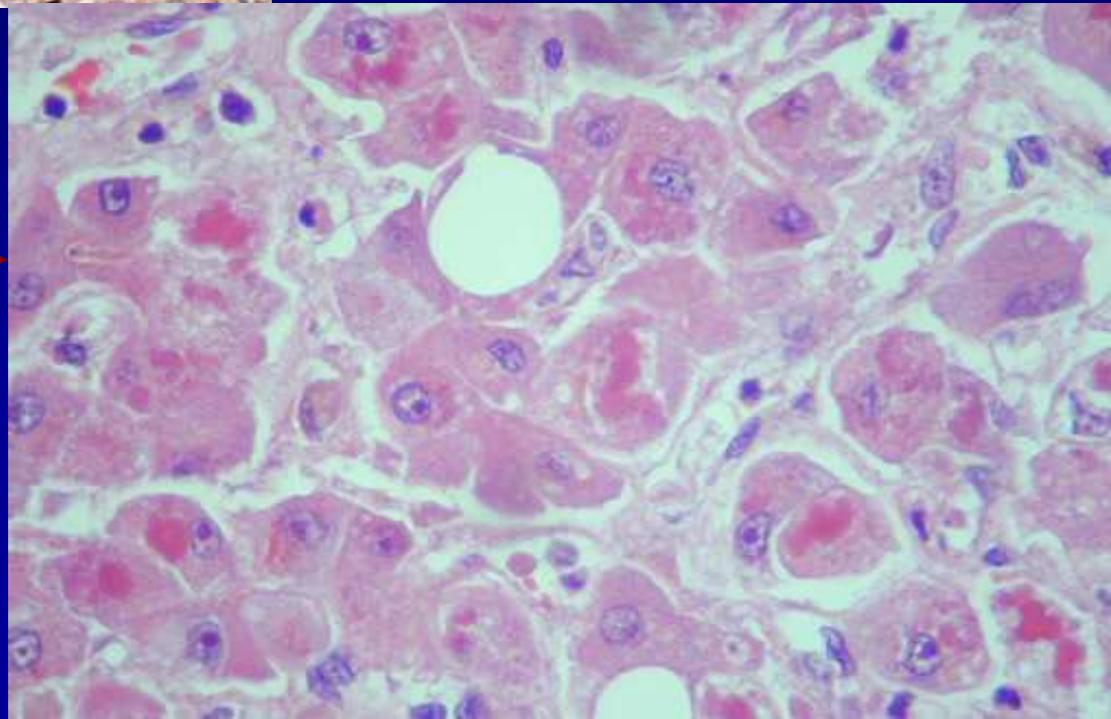
“Make it a weak one, Joe - I’m on a waiting list for a liver transplant.”



← **perivenuläre Fibroses
(Maschendrahtfibrose)**



Mallory – Korpuskel
pfützenförmige
kollabierte
Zytoskelett

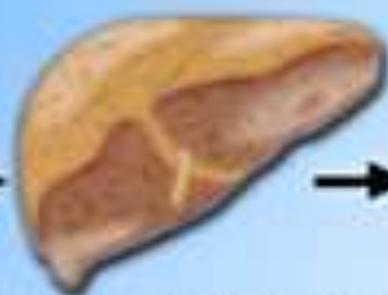


The price you pay

stages of alcohol-induced liver damage



Fatty Liver



Deposits of fat causes liver enlargement.

Strict abstinence can lead to a full recovery.

Liver Fibrosis



Scar tissue forms.

Recovery is possible, but scar tissue remains.

Cirrhosis



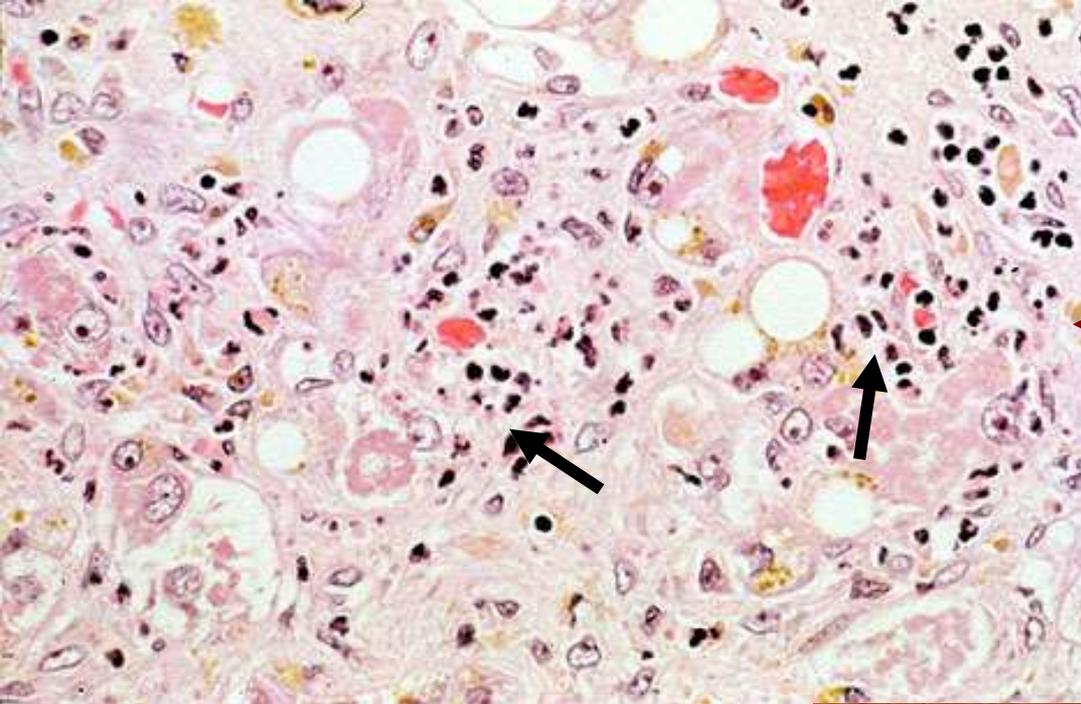
Growth of connective tissue destroys liver cells.

The damage is irreversible.

Alkoholzirrhose

- **Makroskopie: Leber ist vergrößert und derb, Oberfläche ist feinhöckrig - Läennec-Zirrhose**
mikronoduläre Zirrhose
- **Steatosis hepatis 3. Grades – irreversibel**

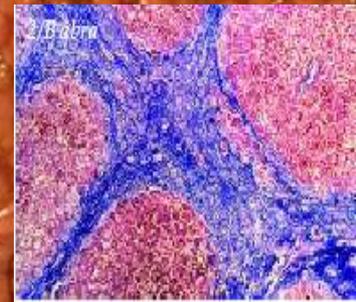
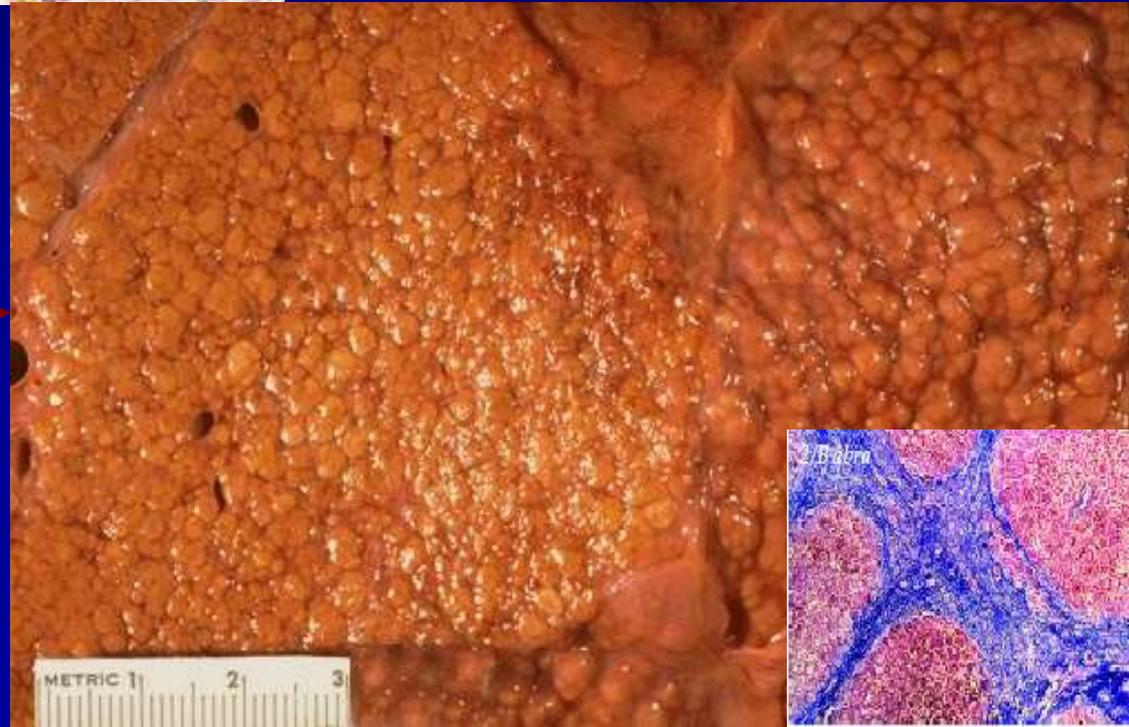
ZIEVE Syndrom: gemeinsames Vorkommen von Alkoholtoxische Leberschäden, hämolytischer Anämie und Hyperlipidämien.



Steatohepatitis



**Leberzirrhose
(feinknotige)**



Leberzellnekrose

- **Koagulationsnekrose *oder* Zytolytische Nekrose**
 - ◆ **Koagulationsnekrose: Die Zellen schrumpfen.**
Eventuell, es kann zu Apoptose kommen: runde, eosinophile Körper im Zytoplasma ? z. B.: bei Virus-Hepatitis: Councilman Körperchen
 - ◆ **Zytolitische Nekrose: Schwellung der Zellen, dann Zerstörung der Zellgrenzen: Ballonzellen**
Netzartige Zytoplasmaveränderungen durch Gallensäuren: Netzzellen
Zytoplasma ist hell, Eosinophil, Kerne nicht anfärbt

Leberzellnekrose

- Einzelzellnekrose: z.B. Periportal, bei der Hepatitis A oder durch toxische Schäden
 - ◆ Zonale Nekrosen: bestimmte Regionen des Läppchens: zentral-lobuläre oder periphere
 - Zentral: Hepatitiden, CCl₄-Vergiftung, Ischämie
 - Periportal: bei der Eckklampsie
 - ◆ Multilobuläre Nekrose: mehrere Läppchen sind befallen, Massive Zerstörung der Läppchenarchitektur
 - Virale Hepatitiden o. Pilztoxine: Amanitin
 - Zytoplasma ist eosinophil, Kerne nicht angefärbt

Lebernekrose

- ◆ **Brückennekrosen**: von einer Zone in eine andere:
vom Portalfeld zur Zentralvene oder zwischen zwei Portalfeldern oder zwei Zentralvenen
- ◆ **Mottenfassnekrosen**: zwischen Portalfeld und Leber-Parenchym, umgebende lymphozytäre Infiltrate.
- Pseudorosetten**: von der überlebenden Hepatozyten

Alkoholzirrhose

- **Makroskopie: Leber ist vergrößert und derb, Oberfläche ist feinhöckrig - Läennec-Zirrhose**
mikronoduläre Zirrhose
- **Steatosis hepatis 3. Grades – irreversibel**

ZIEVE Syndrom: gemeinsames Vorkommen von alkoholtoxischer Leberschäden, hämolytischer Anämie und Hyperlipidämien.

Leberzellnekrose

- **Koagulationsnekrose *oder* Zytolytische Nekrose**
 - ◆ **Koagulationsnekrose: Die Zellen schrumpfen.**
Eventuell, es kann zu Apoptose kommen: runde, eosinophile Körper im Zytoplasma ? z. B.: bei Virus-Hepatitis: Councilman Körperchen
 - ◆ **Zytolytische Nekrose: Schwellung der Zellen, dann Zerstörung der Zellgrenzen: Ballonzellen**
Netzartige Zytoplasmaveränderungen durch Gallensäuren: Netzzellen
Zytoplasma ist hell, Eosinophil, Kerne nicht angefärbt

LEBERABSZESS

- **Pylephlebitische Abszesse: die Abszesse liegen den Abgängen der Pfortader entsprechend verteilt**
- **arteriell gestreute Herde: bei Sepsis und Bakteriämie: subkapsulär !!**
- **cholangitische Abszesse: aufsteigende Cholangitis, liegen eher im tiefen Parenchym.**
- **Primär Skleorierende Cholangitis (PSC)**
entzündlicher und fibrosierender Prozess der kann die Intra- un extrahepatische Gallenwege einengen
meist Männer, zwischen 20-40
2/3 der Patienten hat colitis ulcerosa



Sepsis

Sepsis is not “septic”:
a liver’s response to systemic infection