



# PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

## Die Leber – Teil 1

**Sie ist zentrales Stoffwechselorgan, Speicherort zahlreicher Makro- und Mikronährstoffe und die größte Drüse unseres Körpers: die Leber. Sie kommt täglich lebenswichtigen Aufgaben nach und hat sogar etwas mit dem Herz gemeinsam.**

Wie wichtig die Leber für unseren Organismus ist, zeigt sich in der Namensherkunft, denn möglicherweise schließt das Wort Leber sich an „leben“ an und ist damit als „Sitz des Lebens“ benannt worden. Zu dieser Auslegung passt ihre einzigartige Regenerationsfähigkeit: Werden Teile des Organs entfernt, wachsen diese innerhalb kurzer Zeit wieder nach. Daher kann eine stark geschädigte Leber entfernt und durch eine Lebendspende ersetzt werden. Nach einer Leberspende hat die Leber sowohl beim Spender als auch beim Empfänger innerhalb von zwei Monaten wieder ihre ursprüngliche Größe erreicht. Außerdem ist die Leber bis zum siebten Schwangerschaftsmonat für die Blutbildung beim Fetus zuständig – schafft so gesehen also die Voraussetzungen für Leben.

Viele verwechseln den Zweck des Organs jedoch mit einer weiteren Möglichkeit der Namensauslegung: „die Fette“ oder „Gemästete“, was sich von der mittelhochdeutschen Bezeichnung „leber(e)“, althochdeutsch „lebera“, ableitet. Die Fettleber (Steatosis hepatis) bereitet tatsächlich immer mehr Deutschen Probleme, häufig ohne, dass sie es wissen. Die Krankheit kann über Jahre hinweg symptomlos verlaufen. Gleichzeitig steigt für Betroffene das Risiko für Typ-2-Diabetes, Leberentzündungen, Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Denn die Leber ist an allerhand Prozessen beteiligt – ohne sie geht es nicht.

**Mehr als ein Lappen** Die circa 1,5 bis 1,8 Kilogramm schwere Leber befindet sich unter der rechten Zwerchfellkuppel im Oberbauch, in direkter Nachbarschaft zu Magen, Gallenblase, Bauch-

speicheldrüse und Zwölffingerdarm. An der Leberunterseite liegt die sogenannte Leberpforte, hier münden die Pfortader (Vena porta) und die Leberarterie (Arteria hepatica propria) in die Leber; an gleicher Stelle verlassen die Gallengänge die Leber. Während die Arterie das Organ mit sauerstoffreichem Blut versorgt, gelangen über die Vene Nahrungsbestandteile aus dem Magen-Darm-Trakt, sowie Abbauprodukte aus der Milz und Hormone der Bauchspeicheldrüse in die Leber. Ebenso oral eingenommene Medikamente. Ist die Leber gesund, erscheint das Gewebe dunkel, rotbraun, weich und elastisch. Und gleichmäßig strukturiert, sie ist nämlich makroskopisch in zwei kleine und zwei große Lappen (Lobi) unterteilbar: Lobus hepatis dexter (rechter Leberlappen), Lobus hepatis sinister (linker Leberlappen), Lobus quadratus (quadratischer Leberlappen) und Lobus caudatus (geschwänzter Leberlappen). Unter dem Mikroskop erkennt man noch weitere, kleinere Strukturelemente – die Leberläppchen (Lobuli hepatis). Sie sind annähernd sechseckig, etwa ein bis zwei Millimeter im Durchmesser und bestehen aus vielen mehrkernigen Leberzellen (Hepatozyten). Je drei Leberläppchen umgeben eine kleine Gewebsinsel, die aus Ästen der Arteria hepatica propria und Vena porta sowie einem Gallengang besteht. Zwischen den Hepatozyten verlaufen Leberkapillaren, die sogenannten Sinusoide. Sie transportieren das Blut zu den Zentralvenen und sind Sitz der phagozytosefähigen Kupffer-Zellen. Zwischen den Sinusoiden und den Hepatozyten liegt ein Spalt, der Disse-Raum, in den die Mikrovilli der Leberzellen hineinragen. Hier findet der eigentliche Stoffaustausch statt. Auch liegen hier

die Ito-Zellen. Sie enthalten Vitamin A und dienen der Fettspeicherung; bei der Ausprägung einer Leberzirrhose sind sie von Bedeutung. Direkt neben den Sinusoiden verlaufen die Gallenkapillaren, die in die Gallengänge münden. Häufig ist bei der anatomischen Beschreibung der Leber von acht Segmenten die Rede. Diese Unterteilung lässt sich aufgrund der Versorgung treffen, jedes Segment enthält jeweils einen Gallengang, einen Pfortader- und einen Leberarterienast. Da die Bereiche weitestgehend unabhängig voneinander arbeiten, können bei einer Operation einzelne Segmente entfernt werden, ohne die Gesamtleistung der Leber zu beeinträchtigen.

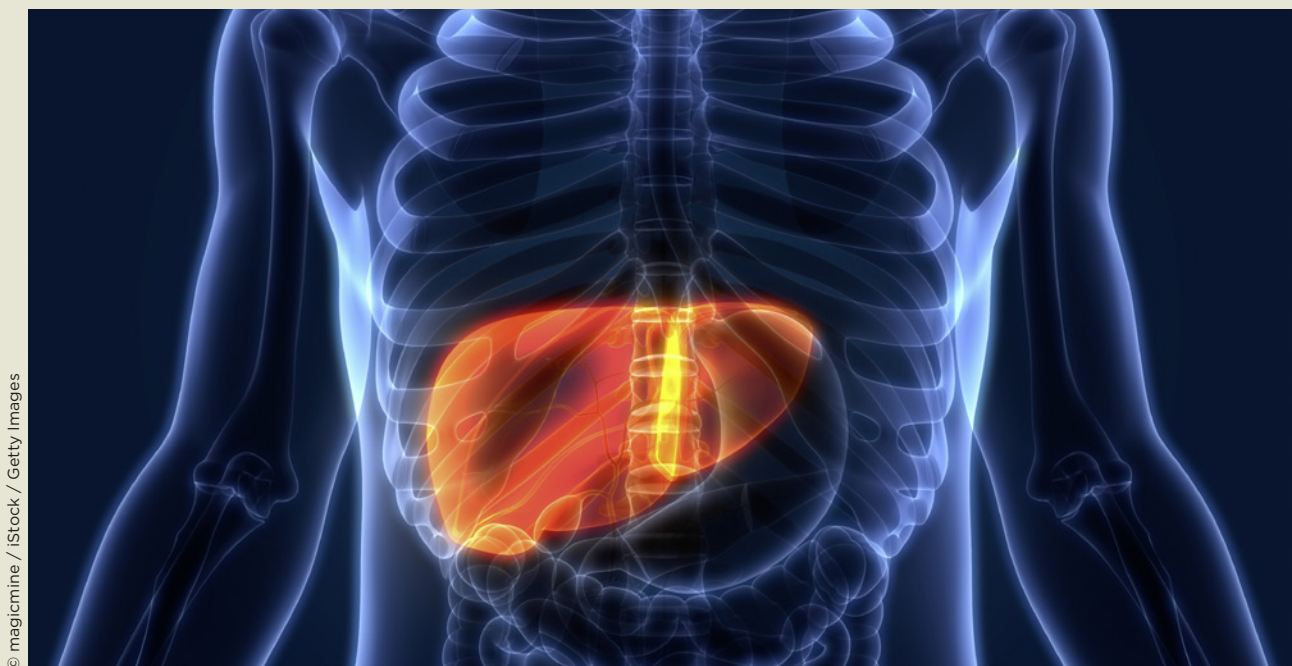
Auffällig sind die zahlreichen Mitochondrien der Leberzellen und das ausgeprägte endoplasmatische Retikulum – Zellorganellen, die für die Produktion von Energie beziehungsweise für die Speicherung, Synthese und Entgiftung zuständig sind. In der Leber ist also richtig was los, häufig wird sie daher auch als kleine chemische Fabrik bezeichnet. Um bei diesem Bild zu bleiben, lassen sich die Hauptaufgaben der Leber folgendermaßen beschreiben:

**Produktionsabteilung** Die Leber ist eine wahre Synthesemaschine, sie bildet allein jeden Tag 600 bis 800 Milliliter Gallensaft. Die Flüssigkeit wird von den Leberzellen ausgeschieden, in der Gallenblase zu Galle eingedickt, gespeichert und bei Bedarf zur Fettverdauung in den Dünndarm abgegeben. Der Hauptbestandteil ist Wasser, in dem Elektrolyte, Muzine, Lipide, Phospholipide, Cholesterol und Gallensäuren gelöst sind. Auch Hormone und Bilirubin finden sich darin, die Stoffe werden so aus dem Körper geschleust. Bis zu 700 Milligramm Cholesterol sowie die daraus abgeleiteten Gallensalze werden ebenfalls in der Leber gebildet. Daneben synthetisiert die Leber aber auch allerhand Proteine mit den unterschiedlichsten Funktionen im Körper. So

würden wir ohne unsere Leber verbluten, denn fast alle Gerinnungsfaktoren entstehen hier, ebenso zwei wichtige Gegenspieler in der Gerinnungskaskade, Antithrombin und Plasminogen, ohne diese Stoffe könnten sich gefäßverengende Blutgerinnsel bilden. Auch bildet die Leber wichtige Vertreter des körpereigenen Transportsystems: Albumin ist ein wichtiger Bote für kleine Moleküle wie Calcium, Magnesium oder freie Fettsäuren. Aber auch Progesteron, verschiedene Medikamente und Bilirubin halten sich an dem Plasmaprotein fest und lassen sich durch den Körper ziehen. Ist die Leber geschädigt, ist eigentlich auch immer der Serumalbuminspiegel gesenkt. Da es sich bei Albumin um das Protein mit der höchsten Konzentration im Blut handelt, wo-

### Leber entgiften

Immer wieder kommen Kunden mit dem Wunsch nach einer „Leber-Detox-Kur“ in die Apotheke. Sie wollen die Leber entgiften und fragen nach passenden Präparaten. Die Leber selbst ist jedoch ein hochwirksames Entgiftungsorgan – und zum Glück ist sie nicht nachtragend, sondern regeneriert sich bis zu einem gewissen Grad wieder. Mit Tabletten oder Tropfen lässt sich die Leberleistung leider nicht verbessern oder unterstützen. Empfehlen Sie Kunden lieber, mit einer gesunden Ernährung, einem maßvollem Alkoholkonsum und dem Verzicht auf Rauchen die Leber vor Schäden zu schützen. Eine leberfreundliche Diät besteht aus kalorienreduzierten, kohlenhydratarmen, proteinreichen und fettmodifizierten Nahrungsmitteln. Das bedeutet: vor allem komplexe Kohlenhydrate, Proteine hoher biologischer Wertigkeit und wenig gesättigte Fettsäuren mit hohem Anteil an Omega-3-Fettsäuren. Bei bereits diagnostizierten Leberschäden sollte zudem allein der Arzt über die Therapie entscheiden. Dazu zählt auch der Einsatz von OTC-Produkten oder NEM.



durch es den kolloidosmotischen Druck des Blutplasmas reguliert, führt ein Albuminmangel zu Wasseransammlungen in den Extremitäten – vor allem in den Beinen. Transferrin, das Glykoprotein, das Eisen im Blutplasma von A nach B transportiert, wird ebenfalls in der Leber gebildet. Sie ist darüber hinaus Hauptbildungsort weiterer Globuline, die im Körper zahlreichen Aufgaben nachkommen, als Enzyme wirken, den pH-Wert regulieren, Energie liefern oder transportieren. Dazu zählen beispielsweise die Immunglobuline, das Thyroxin-bindende Globulin oder auch das C-reaktive Protein (CRP).

## Entgiftungsabteilung

Giftige Abbauprodukte, Alkohol, Schadstoffe und Medikamente gelangen auf verschiedenen Wegen in die Leber – zur Entgiftung des Körpers. Nach Möglichkeit baut die Leber diese um und scheidet sie aus. So werden beispielsweise alte oder beschädigte Leukozyten und Erythrozyten zum Abbau eingeschleust, die phagozytierenden Kupfer-Zellen nehmen sich ihrer an. Übrig bleibt der rote Blutfarbstoff Hämoglobin, aus ihm entsteht gelbes Bilirubin, das über die Galle ausgeschieden wird. Ist die Leber geschädigt und kann nicht korrekt arbeiten, staut sich dieses Abfallprodukt an. Bei dem sogenannten Ikterus färben sich die Haut und das Weiße der Augen gelblich, im Volksmund ist häufig von Gelbsucht die Rede. Bei der bereits erwähnten Umwandlung von Aminosäuren, um sie in den Kohlenhydrat- oder Lipidstoffwechsel einzuschleusen, entsteht giftiger Ammoniak. Dieser wird direkt vor Ort in Harnstoff umgewandelt und ausgeschieden. Auch Steroidhormone, Alkohol und Arzneistoffe werden in der Leber entgiftet. Dafür greift das Organ auf ein großes Repertoire von Enzymen zurück, zum größten Teil bestehend aus Cytochrom-P450-Enzymen. Wie dieses Enzym-Netzwerk genau funktioniert, was sonst noch mit den Arzneistoffen passiert und was das für Auswirkungen auf eine Polymedikation haben kann, wird Inhalt des dritten Repetitoriumsteils sein.

Die Leber hat also viel zu tun. Trotzdem gehen wir nicht besonders pfleglich mit ihr um: Fastfood, Zucker, Alkohol und Rauchen strapazieren unsere kleine Fabrik. Obwohl sie viel verzeiht, ist irgendwann Schluss und sie tritt in den Streik. Erste Anzeichen können erhöhte Leberwerte sein, die bei einer Routineblutuntersuchung auftreten. Welche Werte wichtig sind und wie sich Normalwerte bei Leberkrankheiten verändern können, erfahren Sie in Teil zwei unseres Repetitoriums.

**Lagerhalle** Unser wichtigstes Stoffwechselorgan ist an fast allen Prozessen beteiligt, die dem Körper Energie und Nährstoffe liefern. Glucose, Fette, Vitamine und Mineralstoffe werden bei der Verdauung aus dem Darm aufgenommen und über die Pfortader erst einmal in die Leber geleitet. Ebenso landen hier überschüssige Nährstoffe aus dem Blut. Die Leber speichert sie und gibt sie auf Ansage wieder ins Blut ab. Der wichtigste Energietreibstoff für die Zellen, vor allem von Gehirn und Erythrozyten, ist Glucose. Der Einfachzucker wird aufgenommen und kontrolliert in den Blutkreislauf geschleust. Überschüssige Glucose wird in seiner Speicherform Glykogen in der Leber abgelegt, bis zu 150

Gramm Zucker kann die Leber fassen. Haben wir Hunger, werden kontrolliert Glucoseportionen von der langen Glykogenkette abgeschnitten und in den Blutkreislauf gegeben. Hier kann die Leber auch dirigierend eingreifen und unabhängig von der Nahrungsaufnahme über die Steuerung verschiedener Hormone, zum Beispiel Insulin, Glucagon oder Cortisol, den Blutzuckerspiegel konstant halten. Sowohl der Fett- als auch der Proteinstoffwechsel sind eng mit dem Kohlenhydratstoffwechsel verbunden und viele Schritte finden daher auch in der Leber statt. Die Hepatozyten bauen in Hungerphasen beispielsweise Aminosäuren um, sodass aus ihnen Zuckerbausteine oder Fettsäuren hergestellt werden können. Im Lipidstoffwechsel spielt die Leber direkt mehrere Rollen: Sie baut Fettsäuren ab, die in Form von Acetyl-CoA in den Citratzyklus von Empfängerzellen eingeschleust und zur Energieproduktion verwendet werden können. Aus dem Kohlenhydratstoffwechsel zweigt sie sich Moleküle ab, um Lipide, Phospholipide, Sphingolipide, Cholesterol oder Lecithin herzustellen. Sie speichert fettlösliche Vitamine, vor allem in den Ito-zellen. Und bildet Apoproteine für den Lipidtransport innerhalb des ganzen Körpers. Denn nicht nur aus dem Darm aufgenommene Fettsäuren landen in der Leber, sie nimmt auch – ähnlich wie Glucose – überschüssige freie Fettsäuren aus dem Blut auf. Bei Bedarf schleust sie diese als VLDL (very low density lipoprotein) verpackt wieder in den Blutkreislauf, um sie beispielsweise zu Muskelzellen zu befördern, die dringend einen Energieschub benötigen. Auf gleichem Weg gelangen weniger dicht beladene Apolipoproteine wie LDL oder „leere“ Chylomikronen, sogenannte Remnants, wieder zur Leber zurück. Das Speicherorgan nimmt aber nicht nur Glucose oder Fettsäuren auf, sondern lagert auch verschiedene Vitamine (A, B12, D, E, K), Eisen und Kupfer ein und gibt sie im Bedarfsfall wieder ab.

**Durchlaufstation** Die Leber ist das einzige Organ neben dem Herzen, das in zwei Blutkreisläufe eingebunden ist; also einen venösen und einen arteriellen Zugang hat. Bis zu 2000 Liter Blut fließen täglich durch sie hindurch – etwa 1,5 Liter pro Minute. Um sich die Zahlen besser vorstellen zu können: Das gesamte Blutvolumen fließt ungefähr 350 bis 500 Mal durch die Leber, jeden Tag. Das vergleichsweise hohe Gewicht des Organs ist durch diesen Blutgehalt zu erklären. Das muss auch so sein, denn wie ein gigantischer Filter durchleuchtet die Leber unser Blut nach Schadstoffen, Abfallprodukten und nützlichen Dingen, die sich lohnen gespeichert zu werden, oder ergänzt um Stoffe, die fehlen. Dadurch steht die Leber mit dem gesamten Körper in Kontakt. Ein besonders enges Verhältnis hat sie mit dem Darm und der Gallenblase. Der stetige Stofftransport zwischen diesen drei Organen wird als enterohepatischer Kreislauf bezeichnet.

Farina Haase,  
Apothekerin/Redaktion



Lesen Sie über  
enterohepatischen Kreislauf  
und zum First-Pass-Effekt  
online weiter!

Das betrifft vor allem Gallensäuren, wenige Nährstoffe, schädliche Substanzen und Medikamente. Einige zirkulieren auf diese Weise bis zu zwölfmal am Tag. Die Gallensäuren aus der Galle werden beispielsweise innerhalb dieses Kreislaufes in den Darm abgegeben. Dort emulgieren sie Nahrungsfette, sodass diese angreifbar für fettspaltende Enzyme werden. In späteren Darmabschnitten wird die Galle größtenteils wieder resorbiert und gelangt über die Pfortader zurück zur Leber, die die Gallensäuren recycelt und mit neu produziertem Gallensaft in die Gallenblase zur Speicherung leitet. Auch für Bilirubin, Vitamin B12 oder Cholesterin ist der enterohepatische Kreislauf bedeutsam. Ein ähnliches Schicksal erfahren auch oral aufgenommene Arzneistoffe oder Gifte. Schlucken wir eine Tablette, gelangt der Wirkstoff über den Dünndarm in den Blutkreislauf und früher oder später über die Pfortader in die Leber. Dort unterliegt die Substanz zum Teil biochemischen Umwandlungsprozessen, wird von Enzymen gespalten oder mit speziellen Molekülen verknüpft. Dieser Prozess wird als Biotransformation bezeichnet. Die entstandenen Konjugate weisen im Vergleich zur Ausgangssubstanz eine höhere Wasserlöslichkeit (Hydrophilie) auf und können mit der Gallenflüssigkeit in die Gallenblase und von dort wieder in den Darm geschleust werden. In Abhängigkeit von ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften werden die Konjugate im Darm erneut resorbiert, in den Blutkreislauf und letztlich in die Leber transportiert. Zirkuliert eine Substanz lange im enterohepatischen Kreislauf, hat dies Auswirkungen auf seine Halbwertszeit und damit seine Bioverfügbarkeit. Vergiftungen mit Toxinen, die einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf zeigen, sind daher besonders kritisch einzustufen. Sie weisen einen verzögerten Wirkeintritt, eine verstärkte Wirkung und eine längere Vergiftungsdauer auf. So ist es beispielsweise bei den Amatoxinen des Grünen Knollenblätterpilzes.

Bei Arzneistoffen spricht man auch häufig vom First-Pass-Effekt, er beschreibt die Umwandlung eines Wirkstoffes während dieser ersten Leberpassage. Einige Arzneistoffe zeigen einen hohen, andere einen niedrigen First-Pass-Effekt, werden also unterschiedlich stark in dieser ersten Leberpassage ab- beziehungsweise umgebaut. Dies hat Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit eines Medikaments und muss daher unbedingt berücksichtigt werden. Bei manchen Wirkstoffen nutzt man den First-Pass-Effekt auch therapeutisch, zum Beispiel, wenn dabei ein wirksamer Metabolit entsteht, ein Prodrug zur therapeutisch wirksamen Substanz wird oder unerwünschte Wirkungen abgeschwächt werden. Möchte man den First-Pass-Effekt umgehen, muss man eine andere Arzneiform wählen und den Magen-Darm-Trakt meiden, beispielsweise auf eine parenterale Anwendungsform umsteigen.

*Farina Haase,  
Apothekerin/Redaktion*