





Die Leber und unser Stoffwechsel:

von gesunder Funktion
zur Erkrankung

ANATOMIE, AUFBAU UND FUNKTIONEN DER LEBER

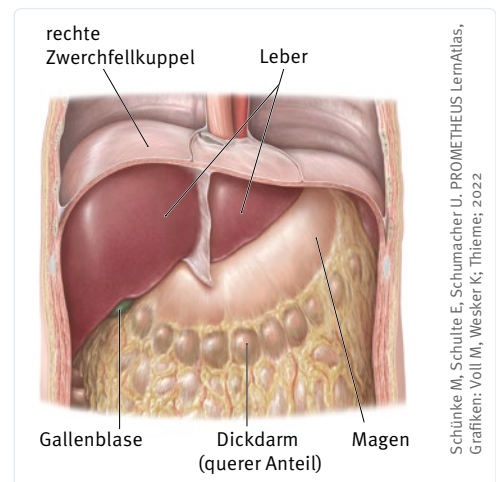
Obgleich die Leber das größte Organ im Bauchraum ist, spüren wir sie im Allgemeinen nicht. Man darf ihre Bedeutung aber nicht unterschätzen – die Leber ist ein lebenswichtiges Organ, das unseren gesamten Stoffwechsel reguliert. Damit ist die Leber Ausgangspunkt eines gesunden Stoffwechsels. Das bedeutet, sie verarbeitet alles, was wir unserem Körper zuführen, dazu zählen (leider!) auch ungesunde Nahrungsmittel, Alkohol oder Medikamente. Viele dieser Substanzen können die Leber schädigen, vor allem bei dauerhafter und übermäßiger Zufuhr. Zunächst soll es um die Funktion der gesunden Leber gehen.

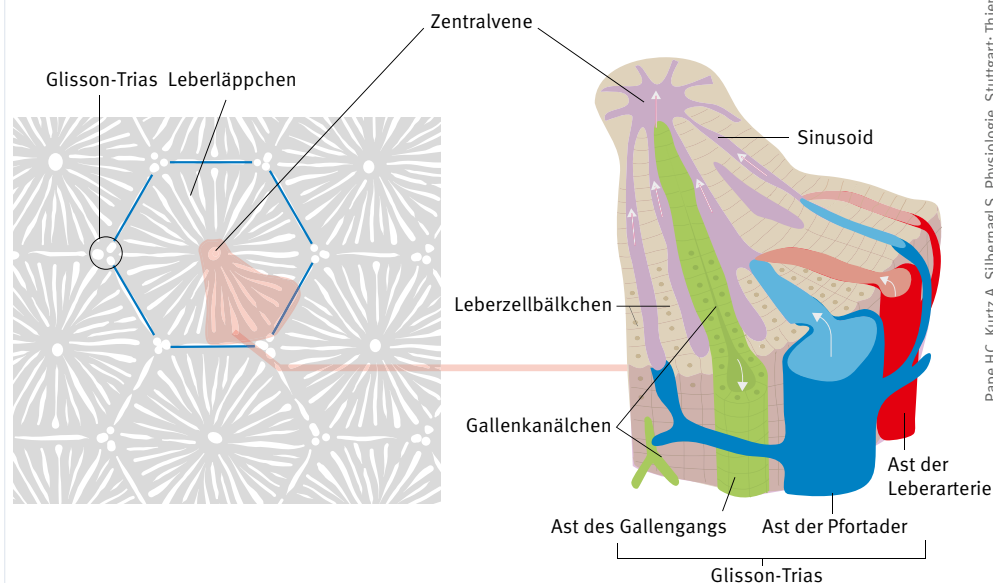
Wie sieht die gesunde Leber aus und wo liegt sie?

Die Leber ist unser größtes inneres Organ und liegt auf der rechten Körperseite direkt unterhalb des Zwerchfells und wird größtenteils durch den unteren Teil des Brustkorbs bedeckt und geschützt. Sie grenzt an die rechte Niere,

den Magen, die Speiseröhre, den Zwölffingerdarm und den Dickdarm. Im gesunden Zustand ist sie von rotbrauner Farbe, tastet sich relativ weich und elastisch und hat eine glatte Oberfläche, die von einer Bindegewebskapsel umgeben wird. Das normale Gewicht einer erwachsenen Leber beträgt etwa 1200–1500 g. Ihre Blutver-

▼ Die Lage der Leber im Bauchraum und ihre Beziehung zu Nachbarorganen.





▲ Schematische Abbildung eines Leberläppchens – die mikroskopische Funktionseinheit.

sorgung erfolgt über zwei verschiedene Blutgefäße, die Pfortader und die Leberarterie. Diese treten an einer Vertiefung an der Unterseite der Leber, der sogenannten Leberpforte, in die Leber ein. Ebenso an der Unterseite der Leber, etwa auf der Höhe der neunten Rippe, befindet sich die sechs bis zehn Zentimeter lange Gallenblase, die mit der Leber ein Organsystem bildet.

Der funktionelle Aufbau

Die Leberarterie kommt aus der Bauchschlagader (Aorta) und transportiert sauerstoffreiches Blut zur Versorgung der Leberzellen, der Hepatozyten. Die Pfortader, eine Vene, transportiert das Blut aus dem Darm, dem Magen, der Gallenblase, der Milz und der Bauch-

speicheldrüse in die Leber. Dadurch befördert sie alle über die Nahrung aufgenommenen und in den Blutkreislauf gelangten Nähr- wie Giftstoffe in die Leber. Sowohl Leberarterie als auch Pfortader verzweigen sich im Organinneren in feine Netze, die Kapillaren, und ermöglichen somit, dass die von ihnen transportierten Stoffe in die einzelnen Leberzellen gelangen und dort weiterverarbeitet werden können. Andererseits gelangt die dort gebildete Gallenflüssigkeit über ein feines Netz von Gallenkapillaren in den Gallengang, welcher die Leber über die Leberpforte verlässt und in den Zwölffingerdarm mündet.

Auf mikroskopischer Ebene besteht die Leber aus einer Vielzahl kleinster Leberläppchen, die die Funktionseinheiten bilden und jeweils etwa drei Millionen Zellen enthalten. Durch sie erfüllt die Leber eine Vielzahl von lebenswichtigen Aufgaben für uns. Diese hochkomplexen Stoffwechselfunktionen sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Es geht nicht ohne: unser zentrales Stoffwechselorgan

Die Leber erfüllt eine Fülle von äußerst vielfältigen Aufgaben und dient gewissermaßen als chemische Fabrik unseres Körpers. Sie hat damit eine Schlüsselposition bei der Aufrechterhaltung unserer Gesundheit. Blut aus dem Darm gelangt über die Pfortader zur Leber und transportiert die meisten Nährstoffe, die wir nach einer Mahlzeit aufnehmen. Die Leber führt die ersten Stoffwechselprozesse durch, bei denen Nährstoffe gefiltert und zu Bausteinen für Energie und Wachstum weiterverarbeitet werden. Insbesondere spielt sie eine wesentliche Rolle bei der Verarbeitung von Zucker (Kohlenhydrate), Eiweiß (Protein) und Fett (Lipide), die nach ihrer Umwandlung von der Leber an andere Organe weitergegeben werden, damit diese wiederum funktionieren und ihre eigenen Aufgaben erfüllen können. Hat der Körper nach einer Mahlzeit überschüssige Energie, verarbeitet die Leber diese zusätzlichen Energiereserven. Sie können dann in der Leber oder an anderen Stellen im Körper, z.B. im Fettgewebe, gespeichert werden, bis der Körper sie benötigt. Sie kann uns also auch dann mit Energie versorgen, wenn wir hungern.

Dies bedeutet auch, dass die Leber eine zentrale Rolle bei der Regulation des Blutzuckerspiegels (Glukose) und der Fette (Lipide) spielt, die beide als Energielieferanten für unseren Organismus dienen. Glukose entsteht z.B. aus der Aufspaltung (oder Umwandlung) von Kohlenhydraten in Kartoffeln oder Nudeln. Sie wird von all unseren Organen, beispielsweise dem Gehirn, als Nährstoff benötigt. Überschüssige Kohlenhydrate werden als Glykogen vor allem in den Leberzellen, aber auch in Muskeln gespeichert und dienen der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels und der kurzfristigen Bereitstellung von Energie in Form von Glukose. Die Regulation

des Blutzuckerspiegels und des Zuckerhaushaltes erfolgt durch die aus der Bauchspeicheldrüse stammenden Hormone Insulin und seinen Gegenspieler Glukagon. Insulin führt in der Leber zur Umwandlung von Zucker in die Speicherform Glykogen und hemmt den Abbau von Fett. Bei zu niedrigem Blutzuckerspiegel sorgt das Glukagon für eine Freisetzung von Zucker (Glukose) in den Blutkreislauf durch Abbau von Glykogen in der Leber.

Die Leber spielt auch im Fettstoffwechsel eine zentrale Rolle, weil sie Lipide speichern oder freisetzen kann, neue Fettmoleküle aufbauen kann und die Eiweißstoffe für den Fetttransport im Körper bereitstellt. Der Begriff »Lipide« bezeichnet die Gesamtheit der Fette und fettähnlichen Substanzen und bezieht sich hier konkret auf das Gesamtcholesterin und verschiedene Untertypen von Cholesterin sowie auf Triglyceride, eine andere Art von Fettmolekülen, die im Blut zirkulieren. Unter den Begriff »Blutfette« fallen auch größere Verbundstrukturen aus Fetten und Eiweißen, die Lipoproteine.

Darüber hinaus produziert die Leber viele wichtige Proteine, also Eiweiße, die der Körper für eine uneingeschränkte Funktion benötigt. Unter anderem spielen Eiweiße eine Rolle beim Wachstum und bei der Erneuerung von Körperzellen. Sie haben aber auch eine wichtige Funktion in Form von Hormonen und Enzymen. Letztere sind Stoffe, die als Katalysatoren chemische Reaktionen in unserem Körper beschleunigen. Weitere wichtige Eiweiße sind beispielsweise Albumin, das als Träger für viele Stoffe dient, die im Blut transportiert werden müssen, sowie Eiweiße, die für die Blutgerinnung wichtig sind. Eine funktionierende Blutgerinnung ist sehr wichtig, damit wir nicht bereits nach einfachen Verletzungen verbluten.

Da der Körper die meisten seiner Strukturen ständig erneuert, entstehen viele Abbauprodukte, die entweder funktionslos sind oder gar ge-

sundheitsschädigend wirken können. Zusammen mit den Nieren hilft die Leber dem Körper, diese Abfallprodukte aus dem Körper zu entfernen.

Darüber hinaus produziert die Leber bis zu einem Liter Gallenflüssigkeit pro Tag, die sogenannte »Galle«, die in der Gallenblase gespeichert und über den Gallengang in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Während einer Mahlzeit zieht sich die Gallenblase zusammen, wodurch die Gallenflüssigkeit in den Darm fließt. Dort helfen Gallensalze, die Fette aus der Nahrung aufzuspalten und aufzunehmen, indem sie sie im Speisebrei des Darms in kleine Fetttropfchen auflösen und sie so den fettverdauenden Enzymen optimal zugänglich machen. Gallensalze spielen zudem eine Rolle beim Glukosestoffwechsel. Ein großer Teil (ca. 90%) der Gallenflüssigkeit gelangt durch erneute Aufnahme (Resorption) aus dem Darm über den Blutkreislauf erneut in die Leber. Das System arbeitet also sehr nachhaltig. Ein Großteil der Gesamtmenge der Gallensäuren zirkuliert vier- bis zwölfmal pro Tag zwischen Leber, Darm und Gallenblase, wodurch sie nicht immer wieder neu gebildet werden muss. Ein kleiner Teil der Gallenflüssigkeit verbleibt im Darm und wird mit dem Stuhlgang ausgeschieden. Diese Funktion dient der Entgiftung, indem sie dem Körper ermöglicht, verschiedene Stoffwechselprodukte, überschüssiges Cholesterin, Medikamente und weitere möglicherweise giftige Substanzen (einschließlich Alkohol) über die Leber auszuschcheiden.

Das ist nicht alles – weitere Funktionen der Leber

Neben ihrer wichtigen Funktion im Stoffwechsel und bei der Entgiftung hat die Leber weitere wichtige Funktionen für den Körper.

So trägt sie zur Bekämpfung von Infektionen bei, indem sie schädliche Organismen aus dem

Blut filtert, insbesondere solche, die über den Darm in den Körper gelangen. Gleichzeitig spielt sie eine bedeutende Rolle bei der Regulation von Reaktionen des Immunsystems. Sie sorgt dafür, dass körperfremde Stoffe, z.B. Nahrungsbestandteile, so verarbeitet werden, dass sie vom Körper nicht als »fremd« sondern als »harmlos« registriert werden und somit keine überschießende Reaktion des Immunsystems auslösen. Diese sogenannte Toleranzentwicklung ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass wir nicht ständig mit Abwehr- und Entzündungsreaktionen in unserem Körper umgehen müssen.

Des Weiteren spielt die Leber eine wichtige Rolle bei der Regulation verschiedener Hormone im Körper. Sie produziert diese teilweise nicht nur selbst, sondern ist auch an ihrer Freisetzung und ihrem Abbau beteiligt. So wirkt sie beispielsweise an der Umwandlung von Schilddrüsenhormonen mit. Diese Hormone, wie Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4), werden von der Schilddrüse produziert und haben eine Vielzahl von Funktionen im Körper, darunter die Regulation des Stoffwechsels und des Energieverbrauchs. Die Leber wandelt T_4 in das aktivere T_3 um, das dann von den Körperzellen weiterverwendet wird.

Ein bedeutendes Hormon, das ebenfalls von der Leber beeinflusst wird, ist Östrogen, ein Sexualhormon. Die Leber trägt zur Regulation des Östrogenstoffwechsels bei, indem sie Östrogene abbaut und ihre Ausscheidung fördert. Ist die Leberfunktion beeinträchtigt, können Östrogene nicht effizient abgebaut werden. Dies kann bei Frauen zu Menstruationsstörungen und dem Ausbleiben der Regelblutung und bei Männern zur Hodenverkleinerung, zur Ausbildung von Brüsten oder zu Potenzproblemen führen.

Die Leber spielt auch eine zentrale Rolle im Stoffwechsel des männlichen Geschlechtshormons Testosteron. Sie ist entscheidend für die Umwandlung von Testosteron in seine biologisch

aktiven und inaktiven Formen. Außerdem kann die Leber Testosteron in Östrogene umwandeln, was für das hormonelle Gleichgewicht wichtig ist. Die Leber beeinflusst aber auch die verfügbare Menge von Testosteron im Blut, in dem sie das Transportprotein Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) produziert, welches Testosteron im Blut bindet. Die Leber hilft auch bei der Entgiftung und Ausscheidung von überschüssigem Testosteron und seinen Stoffwechselprodukten (Metaboliten).

Zusammengefasst spielt die Leber also eine zentrale Rolle für das gesunde Funktionieren unseres Körpers. Eine gestörte Leberfunktion geht daher mit einer erheblichen Gesundheits-

einschränkung einher, ein Leben ohne Leber ist nicht möglich.

An dieser Stelle aber auch eine gute Nachricht: Die Leber kann sich sehr gut und schnell regenerieren. Wird beispielsweise die Ernährung umgestellt, das Aktivitätsspektrum gesteigert oder Alkohol weggelassen, können sich Leberverfettung und erhöhte Leberwerte innerhalb weniger Monate deutlich verbessern oder gar normalisieren. Die Regenerationsfähigkeit der Leber ist oftmals bis ins hohe Lebensalter erhalten. Wie gut und schnell sich die Leber regenerieren kann, ist vor allem davon abhängig, wie stark sie schon vorgeschädigt ist. Es ist also (fast) nie zu spät, sich selbst und der Leber etwas Gutes zu tun!

Darm-Mikrobiom

Das intestinale Mikrobiom, auch Darm-Mikrobiom genannt, bezeichnet den gesamten genetischen und stoffwechseltechnischen Bestand der mikrobiellen Gemeinschaft (Mikrobiota) im Darm.

Die Zusammensetzung

Die gesunde Darm-Mikrobiota besteht schätzungsweise aus 10^{14} Mikroorganismen, welche kollektiv für 3–4 Millionen Gene kodieren, also ungefähr 150-mal mehr als das humane Genom. Wenngleich große interindividuelle Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota herrschen, besteht die menschliche Darm-Mikrobiota vor allem aus Bakterien, Pilzen, Viren und daneben aus Archaeen und Protozoen (Einzeller).

Die Funktion

Es wird davon ausgegangen, dass das Darm-Mikrobiom eine Vielzahl von Eigenschaften besitzt, die eine breite Auswirkung auf den menschlichen Körper haben. Zum Beispiel übernimmt das Darm-Mikrobiom Aufgaben im Bereich der Ernährung und der Energieausbeute durch die Produktion von Vitaminen und Vergärung (Fermentation) von Nahrungsbestandteilen, die von uns Menschen nicht verdaut werden können, da wir die hierfür benötigten Enzyme nicht besitzen. Daneben entstehen durch die bakterielle Verstoffwechselung auch Metaboliten, die dann

vom Darm aufgenommen werden – dabei kann die Darmflora sogar Alkohol (vor allem aus Kohlenhydraten) produzieren! Darüber hinaus reguliert es die Stabilität der Darmwand, wirkt an der Entwicklung des Immunsystems und dem Schutz gegen Krankheitserreger mit und trägt zur Verstoffwechselung von Arzneimitteln bei.

Dysbiose und Erkrankungen

Ein Ungleichgewicht in diesem System wird als Dysbiose bezeichnet und kann für eine Vielzahl von Krankheiten empfänglich machen. Hierzu zählen unter anderem Erkrankungen des Darmes selbst, beispielsweise chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, systemische Erkrankungen wie Allergien sowie Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas, Typ-2-Diabetes und die stoffwechselbedingte Fettlebererkrankung (Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung, MASLD). Durch den Einsatz neuester DNA-Analyse-Technologien (Sequenzierung) ist man in der Lage, Veränderungen in der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota, die mit verschiedenen Krankheitsprozessen in Verbindung gebracht werden, zu beschreiben.

Zusammenhang Darm-Mikrobiom und MASLD

Die MASLD ist stark mit dem Vorliegen einer Adipositas und einer Insulinresistenz assoziiert, und die ersten Hinweise auf einen möglichen Einfluss des Darm-Mikrobioms auf den Krankheitsprozess stammen aus der Adipositas- und Diabetesforschung. Der erste Bericht über Unterschiede in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms zwischen schlanken und adipösen Mäusen (denen das Gen für das Hormon Leptin fehlt, wodurch sie sehr dick werden) stammt aus dem Jahr 2005. Eine Gensequenzierung (16S rRNA) der Bakterien im Stuhl zeigte, dass bei den adipösen Mäusen im Vergleich zu ihren schlanken Nachkommen auf Stammesebene der Anteil eines Bakterienstammes (Bacteroidetes) proportional erniedrigt und der Anteil eines anderen großen Bakterienstammes (Firmicutes) erhöht war, obwohl beide Gruppen das gleiche Futter erhielten. Eine nachfolgende Studie mit adipösen menschlichen Zwillingen zeigte ebenfalls eine Verminderung des Anteils von Bacteroidetes und eine Erhöhung des Anteils von Firmicutes, einhergehend mit einer Steigerung von mikrobiellen Genen, die nachgeschaltet eine gesteigerte Verdauung von Nahrungsbestandteilen und das Bereitstellen von Energie, z. B. in Form von kurzkettigen Fettsäuren, bewirken.

Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass durch den Transfer des Darm-Mikrobioms im Rahmen einer sogenannten »Stuhltransplantation« (fäkaler Mikrobiota-Transfer, FMT) der Empfänger einige Stoffwechselmerkmale des Spenders übernimmt. In einer Studie führte der Transfer des Darm-Mikrobioms von schlanken Spendern in den Darm von Personen mit dem Metabolischen Syndrom innerhalb von

6 Wochen zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit. Eine weitere Studie an 30 Kindern und Jugendlichen (13 mit MASH, 7 mit Adipositas ohne Fettleber und 10 normalgewichtige gesunde) zeigte, dass die Kinder mit MASH einen erhöhten Anteil von alkoholproduzierenden Bakterien (vor allem *E. coli*) und zusätzlich (gering) erhöhte Blutalkoholkonzentrationen im Vergleich zu den »nur« übergewichtigen und normalgewichtigen Kindern hatten. Diese Daten sind sehr interessant, da die Rolle von Alkohol bei der Auslösung von oxidativem Stress mit nachfolgender Aktivierung entzündungs- und fibrosefördernder Prozesse in der Leber gut bekannt ist und hierin möglicherweise ein weiterer Auslöser für die Krankheitsentstehung der MASH liegt.

Wie kann man sich das erklären?

Der Erklärungsansatz für den Einfluss des Darm-Mikrobioms auf die Entstehung einer MASLD oder gar einer MASH ist nach aktuellem Kenntnisstand in groben Zügen wie folgt: Umweltfaktoren, z. B. die Ernährung, beeinflussen die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota. Störungen in diesem System können die Stabilität der Darmwand stören. Dies kann zum einen durch den Verlust von Bakterien, wie z. B. Bifidobakterien, die den Erhalt der Darmbarriere gewährleisten, erfolgen. Zum anderen kann dies durch direkte Effekte an den Tight Junctions geschehen. Letztere sind enge mikroskopische Strukturen zwischen den Darmzellen, die diese verbinden und weitgehend undurchlässig für den Darminhalt halten. Durch Nahrungsbestandteile, wie z. B. sehr fetthaltige Speisen oder Alkohol, können die Tight Junctions vermehrt durchlässig werden und somit zu einer Störung der Darmbarriere führen. Diese gesteigerte Durchlässigkeit

der Darmwand, das sogenannte »Leaky Gut«, bedingt einen Übertritt von Bakterien oder ihren Bestandteilen aus dem Darm ins Blut, wie z.B. des starken Lebergifts Lipopolysaccharid (LPS) aus der Zellwand von bestimmten Bakterien. Über die Pfortader gelangen diese Bestandteile dann als sogenannte PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) zur Leber und werden dort von Toll-like-Rezeptoren (TLR) erkannt (vor allem TLR2, -4 und -9), die wiederum nach Aktivierung eine nachgeschaltete Ausschüttung von verschiedenen Botenstoffen (z.B. Interleukin-1 β , -18) sowie die Aktivierung von weiteren Immunzellen der Leber, wie z.B. Kupffer-Zellen, bedingen. Die-

se Prozesse führen schließlich zu einer Leberentzündung, zum Leberzelltod und, im Sinne einer gestörten Wundheilung, zu einer Fibrose in der Leber.

Förderung der Darmgesundheit

Es ist naheliegend, dass man durch Unterstützung des gesunden Darm-Mikrobioms, z.B. über gezielte Ernährung mit »Präbiotika« (welche den Darmbakterien als Nahrung dienen und diese stärken sollen) oder »Probiotika« (Produkte mit definierten Bakterienstämmen), die Lebergesundheit fördern könnte. Dies wird derzeit intensiv untersucht.